

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

### REGLAMENTO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

#### TITULO I DISPOSICIONES GENERALES

##### CAPITULO I OBJETIVO Y DEFINICIONES

**Art. 1** El objetivo del presente reglamento es establecer LAS BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA que regulen todos los procedimientos involucrados en la manufactura, control y manejo de productos farmacéuticos a fin de asegurar la eficacia, seguridad y calidad de los mismos. La revisión del reglamento de Buenas Prácticas de Manufactura deberá hacerse al menos cada dos años y en consenso con las partes.

**Art. 2** Para los efectos de este reglamento se establecen las siguientes definiciones:

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

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

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

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

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

2.3 **AREA ESTERIL:** Área limpia que cumple con los requisitos de aire clase 100.

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

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

2.6 **AUDITORIA TECNICA O INSPECCION:** Revisión efectuada por personal externo al fabricante, para asegurar el fiel cumplimiento de las Buenas Practicas de Manufactura Vigentes.

- 2.7 **AUTOINSPECCIÓN:** Inspección efectuada por personal técnico calificado propio de la Empresa; que evalúa periódicamente la aplicabilidad y efectividad de las buenas prácticas de manufactura.
- 2.8 **AUTORIDAD COMPETENTE.** Es la autoridad sanitaria reguladora de cada uno de los miembros de la Unión Aduanera.
- 2.9 **BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA:** Conjunto de normas y procedimientos relacionadas entre sí destinados a garantizar que los productos farmacéuticos tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas durante su periodo de vida útil.
- 2.10 **CERTIFICADO DE ANALISIS:** Documento relativo a las especificaciones del producto o de las materias primas, donde se anotan los resultados de los análisis realizados a las materias primas y materiales empleados en la elaboración del producto, así como los resultados de los análisis practicados al producto en proceso, a granel o terminado para asegurar el ajuste del mismo a las especificaciones.
- 2.11 **CERTIFICADO DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA VIGENTES:** Documento extendido por la autoridad competente del país en donde esta localizado el fabricante, en el cual se indica que las instalaciones donde se fabrican los productos, son sometidos a inspecciones regulares, y que cumplen con Buenas Practicas de Manufactura Vigentes.
- 2.12 **CONCENTRACIÓN:** Es la cantidad de principio activo presente en el medicamento, como: peso / peso (masa / masa), peso / volumen (masa / volumen), o unidad de dosis / volumen ó peso (masa).
- 2.13 **CONTAMINACIÓN:** Es la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables en el producto.
- 2.14 **CONTAMINACIÓN CRUZADA:** Contaminación de materia prima, producto intermedio o final con otra materia prima o producto intermedio o final durante la producción.
- 2.15 **CONTROL DE CALIDAD:** Es la parte de las buenas prácticas de manufactura que se refiere al muestreo, especificaciones, metodología, procedimientos de organización, documentación y aprobación de tal forma que los materiales sean autorizados para su uso y los productos aprobados para su distribución y venta hasta que su calidad haya sido considerada satisfactoria.
- 2.16 **CONTROLES EN PROCESO:** Medios por los cuales los procesos de manufactura son limitados, monitoreados o ajustados, de tal forma que exista una alta probabilidad de obtener un producto de calidad reproducible y homogénea.

- 2.17 **CUARENTENA:** Situación de aislamiento de materiales tales como materias prima, material de acondicionamiento, productos semi elaborados, a granel o terminados. La cuarentena es una situación en la que dichos materiales se encuentran separados del resto, mientras se espera la decisión del departamento de control de calidad para su aprobación, rechazo o reprocesamiento.
- 2.18 **ENVASE/EMPAQUE PRIMARIO:** Es todo recipiente que tiene contacto directo con el producto, con la misión específica de protegerlo de su deterioro, contaminación o adulteración y facilitar su manipulación. También se designa simplemente como “envase”.
- 2.19 **ENVASE/EMPAQUE SECUNDARIO:** Es todo recipiente que tiene contacto con uno o más envases/empaques primario, con el objeto de protegerlos y facilitar su comercialización hasta llegar al consumidor final. El envase/empaque secundario es usado habitualmente **para agrupar en una sola unidad de expendio uno o varios envases/empaque primarios.**
- 2.20 **ESPECIFICACION:** Es la descripción de cada material o sustancia que incluye la definición de sus principales propiedades y características, así como la descripción de todas las pruebas y análisis utilizados para determinar dichas propiedades.
- 2.21 **EXCIPIENTE, VEHICULO O INGREDIENTE INACTIVO:** Toda sustancia que se incluye en la formulación de los medicamentos y actué como conservados o modificador de algunas de sus características, para favorecer su eficacia, seguridad, administración, estabilidad, apariencia o aceptación.
- 2.22 **FECHA DE EXPIRACIÓN:** Fecha que señala el final del período de eficacia del o los principio activos del medicamento y a partir de la cual no deben administrarse; esta fecha podrá extenderse con base en el análisis de l producto y estudios de estabilidad.
- 2.23 **FORMA FARMACEUTICA:** Combinación de uno o más fármacos con otras sustancias químicas para administrar al organismo con el fin de alcanzar su acción terapéutica que facilite una adecuada dosificación, conservación y administración.
- 2.24 **FORMULA MAESTRA:** Documento integrado por la formula completa del producto (debe ser igual a las presentadas en la documentación de Registro), que comprende todos los aspectos relacionados con las instrucciones de fabricación, controles, acondicionamiento del producto y su almacenamiento; todos aprobados y validados.
- 2.25 **GUIA DE AUDITORIA TECNICA O GUIA DE INSPECCION DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA VIGENTES:** Documento utilizado por la Sección de Inspectoría de la entidad reguladora, para la verificación del cumplimiento de Buenas Practicas de Manufactura Vigentes y su

Certificación de cumplimiento, si procediera, o por la misma Industria Farmacéutica para hacer sus Auto-inspecciones.

- 2.26 **IDENTIDAD:** Identificación positiva de la naturaleza química y física de las materias primas y de las características de los materiales de empaque.
- 2.27 **IDENTIFICACIÓN:** Número de lote de producto en proceso, a granel y terminado, materias primas o material de empaque/envase.
- 2.28 **INSPECCIÓN O AUDITORIA:** Es una revisión efectuada por personal externo al fabricante a fin de asegurar el fiel cumplimiento de las Buenas Practicas de Manufactura.
- 2.29 **LOTE:** Es una cantidad específica de cualquier material que haya sido manufacturado bajo las mismas condiciones de operación y durante un periodo determinado, que asegura carácter y calidad uniforme dentro de ciertos límites especificados y es producido en un ciclo de manufactura.
- 2.30 **MANUFACTURA (FABRICACIÓN, PRODUCCIÓN):** Conjunto de operaciones o condiciones adecuadas necesarias para la producción y empaque de un determinado producto hasta llegar a su presentación final.
- 2.31 **MAQUILA:** Elaboración parcial o total de productos farmacéuticos para terceros.
- 2.32 **MATERIA PRIMA:** Sustancia activa o inactiva que se utiliza directamente para la producción de medicamentos.
- 2.33 **MATERIAL DE EMPAQUE/ENVASE O DE ACONDICIONAMIENTO:** Cualquier material empleado en el acondicionamiento de medicamentos, a excepción de los embalajes utilizados para el transporte o envío. El material de acondicionamiento se clasifica en primario o secundario, según que esté o no en contacto directo con el producto.
- 2.34 **MEDICAMENTO O PRODUCTO FARMACÉUTICO:** Sustancia simple o compuesta, natural o sintética empleada para el diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades de los seres humanos o para modificar una función fisiológica de seres humanos.
- 2.35 **METODO ANALITICO:** Descripción detallada de los procedimientos que se han de seguir cuando se realizan pruebas sobre los componentes de la fórmula y material de empaque, y se verifican la conformidad de estos con sus especificaciones.
- 2.36 **MUESTRA DE RETENCION:** Muestra destinada a ser conservada por el tiempo especificado para cualquier futura referencia o ensayo eventual que sobre ella quiera efectuarse.

- 2.37 **MUESTRA REPRESENTATIVA:** Muestra que consiste en un determinado número de unidades o porciones tomadas al azar de un lote, debiendo asegurar que las muestras representan a un lote completo.
- 2.38 **NUMERO DE LOTE:** Es cualquier combinación de letras, número o símbolos que sirven para la identificación de un lote, y bajo el cual se amparan todos los documentos referentes a su manufactura y control.
- 2.39 **ORDEN MAESTRA DE PRODUCCION:** Fórmula maestra que se transforma en orden maestra de producción cuando se le asigna un número de lote; es una copia auténtica de la fórmula maestra y debe constituir una guía para cada lote de fabricación, de manera que se asegure que cada orden de producción se elabore de acuerdo con los procedimientos aprobados y validados.
- 2.40 **PERIODO DE VALIDEZ:** (Vida Útil) Intervalo de tiempo en que se espera que un medicamento, después de su fabricación, permanezca dentro de las especificaciones aprobadas. Este período es utilizado para establecer la fecha de expiración individual de cada lote.
- 2.41 **POTENCIA:** Es la actividad terapéutica real de un principio activo y que se mide por pruebas adecuadas de laboratorio, comparada en iguales condiciones con estándares apropiados. La potencia es directamente proporcional a la concentración.
- 2.42 **PRINCIPIO O INGREDIENTE ACTIVO:** Toda sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifica por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamentos o ingrediente de un medicamento.
- 2.43 **PROCEDIMIENTOS:** Descripción de las operaciones que deben realizarse, las precauciones que deben tomarse y las medidas que deben aplicarse relacionadas directa ó indirectamente, con la fabricación de un medicamento.
- 2.44 **PRODUCTO A GRANEL:** Es el que se encuentra en su forma farmacéutica definitiva sin haberse empacado ni rotulado en los envases finales de distribución y comercialización.
- 2.45 **PRODUCTO EN PROCESO:** Es el que se encuentra en alguna de las fases intermedias de su proceso de manufactura, y que antecede a la forma farmacéutica definitiva.
- 2.46 **PRODUCTO TERMINADO:** Medicamento en la forma dosificada que se encuentra listo para su distribución y/o venta, conservación y administración al paciente.
- 2.47 **PUREZA:** Grado en el cual las materias primas, los graneles y los productos terminados se encuentran respecto a un nivel de calidad

farmacéutico, que podrá ser dado por farmacopeas o por estándares internos.

- 2.48 **RENDIMIENTO INTERMEDIO:** Cantidad producida en una fase cualquiera del proceso de manufactura de un producto en particular referido al rendimiento teórico.
- 2.49 **RENDIMIENTO NORMAL Ó ESTÁNDAR:** Rendimiento esperado al tomar en cuenta las mermas inherentes al proceso.
- 2.50 **RENDIMIENTO REAL O FINAL:** Cantidad comprobada de un producto terminado, obtenida al final del proceso de manufactura.
- 2.51 **RENDIMIENTO TEORICO:** Cantidad de producto que deberá obtenerse a través de un proceso de manufactura basado en la cantidad de materias primas empleadas, y contemplando pérdida del proceso en sí.
- 2.52 **REPROCESO:** Operaciones realizadas sobre un lote de material defectuoso, para adecuarlo a los estándares de calidad establecidos.
- 2.53 **TOLERANCIA O CRITERIO DE ACEPTACION:** Variación dentro de ciertos límite de los parámetros de calidad de materias primas, productos y materiales.
- 2.54 **VALIDACION:** comprobación y verificación de la efectividad, reproducibilidad de una técnica, una operación o un proceso.

## **CAPITULO II REQUISITOS**

**Art. 3** Los requisitos necesarios para el funcionamiento de los establecimientos que se dediquen a la manufactura, control y manejo de productos farmacéuticos son:

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

## TITULO II PERSONAL Y ORGANIZACIÓN

### CAPITULO I ORGANIZACIÓN

**Art. 4** Habrá un organigrama de la empresa donde se indique claramente:

- A) Que los responsables de la producción y del control de calidad no se reportan uno al otro.
- B) Que existe el número adecuado de personal calificado para realizar y supervisar las funciones operativas: producción, empaque, almacenamiento y control de calidad de cada producto farmacéutico. Para cada uno de los puestos se especificarán los conocimientos y habilidades que el personal deberá poseer para ocuparlos, así como sus obligaciones, su nivel de autoridad, responsabilidad y línea de reporte.

**Art. 5** Cada persona dedicada a la producción, empaque y almacenamiento de un producto farmacéutico deberá tener educación, adiestramiento, experiencia, o cualquier combinación de éstas, que le permitan realizar las funciones asignadas.

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

**Art. 6** Cada persona responsable de supervisar la producción, empaque o almacenamiento y control de calidad de un producto farmacéutico deberá tener la educación, adiestramiento y experiencia, o cualquier combinación de estas, para realizar las funciones asignadas, de tal manera que pueda proveer garantía de que el producto farmacéutico tenga la seguridad, identidad, potencia, calidad y pureza que pretende tener o que se asegura posee.

**Art. 7** Los responsables de producción y control de calidad deben ser los profesionales idóneos de acuerdo a la legislación de cada país

**Art. 8** La experiencia que deben poseer los profesionales en la manufactura y control de calidad de los medicamentos pueden adquirirse durante un periodo preparatorio en el que ejerzan sus funciones bajo la dirección de un profesional idóneo.

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

**Art. 9** Debe establecerse por escrito, las obligaciones, responsabilidades y autoridad suficiente para el desempeño del puesto. Debiéndose informar oportunamente al personal involucrado.

## **CAPITULO II      RESPONSABILIDADES**

**Art. 10** Los responsables de los departamentos de Manufactura y Control de Calidad deben tener conocimiento de los métodos y procedimientos empleados en ambos Departamentos.

**Art. 11** El personal dedicado a la manufactura, empaque o almacenamiento de un producto farmacéutico, deberá usar vestimenta limpia, adecuada para los deberes que realiza, no deberá usar joyas, ni maquillaje en áreas de riesgo para el producto. Deberá usarse vestimenta de protección como gorros que cubran la totalidad del cabello, mascarillas, guantes y zapatos especiales según sea necesario para proteger los productos farmacéuticos de contaminación. Los requerimientos de indumentaria para cada tipo de área se definirán por escrito.

**Art. 12** El personal observará buenos hábitos de higiene y salud. Será obligación del personal lavarse las manos antes de ingresar a las áreas de manufactura especialmente después de usar los servicios sanitarios y después de comer.

**Art. 13** Solamente el personal autorizado entrará a aquellas áreas de los edificios e instalaciones designadas como áreas de acceso limitado.

**Art. 14** Para efecto de este reglamento las responsabilidades del Departamento de Manufactura son:

Manufacturar productos dentro de especificaciones.

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

**Art. 15** Para efectos de este reglamento la responsabilidad del departamento de Control de Calidad son:

- A) Aprobar o rechazar, según procede las materias primas, productos intermedios, a granel y terminado y material de acondicionamiento.

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

### **CAPITULO III ENTRENAMIENTO**

**Art. 16** Deberá existir un programa escrito de entrenamiento para el personal en las funciones asignadas y en lo referente a las Buenas Practicas de Manufactura. Se dará especial atención al entrenamiento del personal que trabaje en áreas estériles o con materiales potencialmente peligrosos.

**Art. 17** El desarrollo, implementación y seguimiento de los programas de entrenamiento del personal serán responsabilidad del Departamento en el que labore dicho personal.

### **CAPITULO IV HIGIENE Y SALUD DEL PERSONAL**

**Art. 18** El personal nuevo pasara examen médico antes de poder ingresar a laborar en la planta, cuyo alcance será establecido por cada empresa de acuerdo a la naturaleza de su producción. Dicho examen tendrá por objeto determinar la presencia o ausencia de problemas de salud, tales como infecciones o enfermedades contagiosas que pudieran afectar adversamente a los productos o al resto del personal.

**Art. 19** Anualmente se hará el mismo examen médico a todo el personal de planta. Dicho examen tendrá el mismo objetivo establecido en el articulo anterior. artículo No. 21 Cualquier persona de quien se demuestre en cualquier momento (ya sea por examen médico u observación por los supervisores.) que tengan una enfermedad aparente o lesiones abiertas que puedan afectar adversamente la seguridad o calidad de productos farmacéuticos será excluida del contacto directo con materias primas, envases para productos farmacéuticos, cierres materiales en proceso y productos terminados hasta que la condición sea corregida o se determine por personal medico competente de que no se pone en peligro la seguridad o calidad de los productos farmacéuticos.

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

**Art. 20** Hay que establecer programas escritos y detallados de higiene y adaptarlos a las diferentes necesidades de la fabrica. Estos programas deben incluir procedimientos relativos a las salud, practicas higiénicas y ropa del personal. El personal que desarrolle su trabajo en las zonas de producción y control deben comprender y seguir estrictamente dichos procedimientos. La dirección de la empresa debe fomentar estos programas de higiene y discutirlos ampliamente durante las sesiones de formación.

### **TITULO III EDIFICIOS E INSTALACIONES**

#### **CAPITULO I      CARACTERÍSTICAS**

**Art. 21** La planta física de un laboratorio de manufactura de productos farmacéuticos, en lo posible, deber ser diseñada por un equipo integrado por los responsables de las distintas áreas; esto permitirá que de acuerdo a la capacidad de la producción y a la diversidad de productos que se manufacturen, puedan planificarse todas las áreas apropiadas. Los planos deberán ser autorizados por la autoridad competente.

**Art. 22** El edificio o edificios usados en la manufactura, empaque y almacenamiento de un producto farmacéutico, será de tamaño, construcción y ubicación apropiadas para facilitar la limpieza, mantenimiento y operaciones para los cuales fueron diseñados. Podrán utilizarse locales diseñados originalmente para otros fines, previamente adaptados para que cumplan con lo señalado en este título, y cuyo uso será exclusivo para manufactura farmacéutica. Los planos para una remodelación de este tipo deberán ser autorizados por la autoridad competente.

**Art. 23** Cualquier edificio tendrá espacio para la colocación adecuada y el flujo de equipo y materiales para impedir que se mezclen las distintas materias primas, envases de productos farmacéuticos, cierres, rotulación, materiales en proceso o productos terminados para impedir la contaminación.

Estos edificios se caracterizarán por:

- A) Los pisos, paredes y techos de las áreas de manufactura serán lisos y estarán contruidos de materiales que no desprenda polvo, que sea impermeable y sin grietas. Se tomarán medidas para impedir el acceso de insectos, roedores y otras plagas.
- B) Existirán áreas especificas para las diferentes etapas de manufactura, tomando en cuenta la compatibilidad de estas operaciones con otras que puedan llevarse acabo en el mismo local o en otros locales adyacentes.
- C) Habrá una separación física entre las áreas de bodega, producción y el laboratorio de análisis. Estas áreas serán restringidas al paso de personas ajenas al proceso de fabricación.

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

## **CAPITULO II AREAS**

**Art. 24** Las operaciones se realizarán dentro de áreas específicamente definidas de tamaño, espacio, iluminación y ventilación adecuada, a fin de prevenir la contaminación.

### **HABRÁ LAS SIGUIENTES ÁREAS:**

1. Bodegas: Estas serán de tamaño, espacio, iluminación y ventilación adecuados. Tendrán tarimas, o estanterías para evitar que los materiales o productos se encuentran directamente sobre el piso. Contará con las siguientes áreas:
  - 1.1 Recepción y cuarentena.: Deberán ser áreas claramente delimitadas para el almacenamiento de materia prima, de envase y empaque, cuyo propósito será evitar su uso antes que sea aprobado o rechazado por el departamento de control de calidad.
  - 1.2 Almacenamiento de materia prima, material de envase y empaque:  
Será un área aislada, diseñada y construida, de tal forma que evite el riesgo de contaminación cruzada de los materiales que allí se guardan. Deberá tener tarimas y/o estanterías para evitar que los materiales se encuentren sobre el piso.
  - 1.3 Almacenamiento de materias primas sujetas a control especial:  
En caso que se manejen materias primas sujetas a control especial, de acuerdo a reglamentaciones oficiales vigentes, existirá un área cerrada y adecuada para las mismas.
  - 1.4 Pesado de materias primas  
Será un área cerrada y debidamente acondicionada para evitar la contaminación cruzada. Contando con sistemas de inyección y extracción de aire y extracción puntual de polvos, así como con balanzas adecuadas para el tamaño de pesajes que se efectúen. Cuando sea necesario podrá haber un área de pre pesado, adecuada de manera que se evite la contaminación cruzada.
  - 1.5 Bodega de materias primas y materiales para destrucción.  
Esta es un área definida donde se colocan aquellas materias primas, materiales de acondicionamiento, producto en proceso y producto terminado que no cumplan con las especificaciones establecidas y que están destinadas a ser destruidos.
  - 1.6 Devoluciones.  
Área definida donde se colocarán los productos devueltos al establecimiento y que se encuentran pendientes de la decisión correspondiente por parte del departamento de control de calidad.

- 1.7 Almacenamiento de productos inflamables.  
En caso de que se manejen productos o materiales inflamables, éstos se almacenarán en un área debidamente ventiladas, protegidas y separadas del resto de la bodega, a fin de evitar incendios.
- 1.8 Almacenamiento de materiales en proceso.  
Es el área definida para almacenar productos en forma de granel o semi -terminados.
- 1.9 Almacenamiento en cuarentena de productos terminados.  
En esta área se localizarán los productos farmacéuticos pendientes de la decisión final del departamento de control de calidad para autorizar su distribución en el mercado.
- 1.10 Almacenamiento de Productos Terminados Aprobados.  
Esta es un área definida para almacenar los producto farmacéuticos autorizados para su distribución en el Mercado.
- 1.11 Áreas Especiales.  
Si se manejan productos que por sus características requieran condiciones ambientales especiales de almacenamiento, deberá existir un área destinada a ellos Ejemplo: Cuartos fríos.

## **2.0 Areas de fabricación o manufactura.**

- 2.1 Operaciones de fabricación o manufactura
- a) De acuerdo a las formas farmacéuticas que se fabrican, se contará con áreas que posean el tamaño diseño, construcción y servicios adecuados para efectuar los procesos de manufactura correspondientes.
  - b) El conjunto de las áreas de fabricación tendrá espacio suficiente y funcional a fin de facilitar el flujo de los materiales. Las áreas de fabricación serán seguras y de acceso restringido. Todas las áreas deben estar construidas de manera que faciliten la limpieza y la desinfección.
  - c) Cuando las operaciones de pesado se hagan en la bodega, ésta contará con un área de pesado debidamente acondicionada y equipada para evitar la contaminación cruzada.
  - d) Cuando sea necesario se adoptarán las medidas de seguridad y protección especiales en las áreas que por su naturaleza así lo requieren.
- 2.2 Operaciones de empaque.  
Deberán contar con áreas separadas físicamente de las que se utilizan para otro tipo de operaciones, a fin de evitar mezclas y contaminaciones.
- 2.3 Operaciones de Control y Laboratorio.

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

#### 2.4 Producción aséptica.

Es una área que incluye, adecuados:

- a) Pisos, paredes y techos de superficies lisas y duras, fáciles de limpiar. Las uniones entre pisos, paredes y techos deben tener curvas sanitarias.
- b) Controles de temperatura y humedad.
- c) Un suministro de aire filtrado a través de filtros de alto rendimiento con presión positiva, independientemente de que el flujo sea laminar o no.
- d) Un procedimiento de monitoreo de las condiciones ambientales.
- e) Procedimientos para limpiar y desinfectar áreas y equipos a fin de producir condiciones asépticas.
- f) Un procedimiento para mantener en óptimas condiciones cualquier equipo que se use para controlar las condiciones asépticas.
- g) Un área para el lavado y esterilización de uniformes.
- h) En el caso de productos farmacéuticos que deben ser estériles pero que no se pueden esterilizar en sus envases definitivos se dispondrá de un área independiente, cerrada, especialmente construida para este fin y accesible por puertas especiales para este tipo de áreas (exclusas neumáticas ). Deberán estar libres de polvo y ventilados con aire inyectado a través de filtros antimicrobianos con presión positiva.
  - i. El buen funcionamiento de los filtros deberá comprobarse en el momento de la instalación y después a intervalos periódicos. Antes de iniciarse el proceso de producción y en el curso de éste se harán regularmente recuentos microbianos en muestras tomadas de los locales donde sea necesario.
  - ii. Los resultados de estos recuentos deberán registrarse en forma adecuada.
- i) Para la fabricación de productos farmacéuticos que si pueden esterilizarse en su envase definitivo son también esenciales los parámetros descritos en el inciso anterior.
  - iii. Los locales deben disponerse de manera que se excluya la posibilidad de que los productos ya esterilizados se puedan mezclar o confundir con los productos que se van a esterilizar. Con este fin pueden utilizarse aparatos de esterilización cuya entrada y salida se encuentren en locales distintos e incomunicados entre sí. Todos los recipientes que contengan lotes de productos que se van a esterilizar deberán identificarse claramente.
- j) Un sistema para la revisión de productos inyectables (viales y ampollas)

**Art. 25** Las operaciones relacionadas con la producción y empaque de productos betalactámicos, biológicos, hormonas, citotóxicos y radiofármacos se realizarán en áreas separadas de aquellas usadas para otros productos farmacéuticos para el consumo humano.

**Art. 26** Debe existir un área destinada a la Administración debidamente separada del área de producción, organizada en tal forma que permita un ágil flujo de recepción, manejo y egreso de documentos relacionados con la producción. El archivo de documentos debe realizarse adecuadamente por el personal capacitado. Deberá existir inventarios actualizados.

**Art. 27** Deben planificarse áreas para preparación y consumos de alimentos separadas del área de producción, clínica de primeros auxilios, áreas de lavandería que garantice la adecuada limpieza de la indumentaria del personal y evite riesgos de contaminación si se producen productos penicilínicos debe existir un área de lavandería específica para lavar la indumentaria utilizada y así evitar contaminación cruzada.

### **CAPITULO III ILUMINACION**

**Art. 28** Se proveerá iluminación adecuada que no afecten negativamente directa o indirecta a los productos farmacéuticos durante su fabricación y almacenamiento, ni a la precisión de funcionamiento del equipo. Las lámparas deberán contar con protectores de fácil limpieza que impidan la acumulación de polvo y otros contaminantes

### **CAPITULO IV VENTILACIÓN, FILTRACIÓN, CALENTAMIENTO Y ENFRIAMIENTO DE AIRE**

**Art. 29** Se proveerá ventilación adecuada

**Art. 30** Se proveerá equipo para el control de la presión del aire, microorganismos, polvo, humedad y temperatura de acuerdo a los requerimientos del tipo de producto que se elabora.

**Art. 31** Se usarán sistemas de filtración de aire, incluyendo pre-filtros y filtros de aire para partículas, en los suministros de aire de las áreas de producción. Si se recircula el aire a las áreas de producción debe tomarse medidas para controlar la recirculación de polvo, vapores y contaminantes derivados de la producción. En las áreas donde ocurra contaminación del aire durante la producción, habrá sistemas adecuados de escape u otros sistemas apropiados para controlar los contaminantes.

**Art. 32** Los sistemas de manejo de aire para la fabricación y empaque de productos Betalactámicos, biológicos, hormonas, citotóxicos y radiofarmacos deben ser independientes para garantizar la no contaminación de otros productos farmacéuticos y del ambiente.

## **CAPITULO V TUBERÍAS Y CAÑERIAS**

**Art. 33** Todas las tuberías y cañerías fijas serán identificadas adecuadamente respecto al material que conducen. Para ellos se recomienda emplear letreros, código de colores, o la combinación de ambos y en todo caso dichas tuberías o cañerías serán construidas con materiales adecuados para proteger el fluido que conduzcan y prever que una eventual fuga no perjudique todas las áreas, además deberán estar libres de defectos que pudieran aportar contaminación a cualquier producto farmacéutico.

**Art. 34** Los desagües serán de tamaño adecuado y cuando están conectados directamente a una alcantarilla, estarán provistos de una salida de aire, una trampa o algún dispositivo mecánico que evite el sifoneo (retro – sifonaje) Estos deben terminar en tal forma que no contaminen el ambiente y deben incorporarse al sistema general de desagües o una fosa séptica

**Art. 35** Cualquier canal abierto será poco profundo para facilitar su limpieza.

## **CAPITULO VI AGUAS NEGRAS Y DESECHOS**

**Art. 36** Las aguas negras, basura y otros desechos en y desde el edificio y las áreas vecinas serán recolectados y eliminados en forma segura y sanitaria para evitar contaminar el medio ambiente, de acuerdo a la legislación vigente ( Ley de Protección del Medio Ambiente).

## **CAPITULO VII FACILIDADES DE LAVADO Y SERVICIOS SANITARIOS**

**Art. 37** Deberá contarse con facilidades adecuadas de lavado, provistas de agua fría y caliente así como toallas de papel, y/o secadores de aire, jaboneras con jabón o detergente líquido, papel sanitario.

**Art. 38** Los servicios sanitarios deberán ser de fácil limpieza y accesibles a las áreas de trabajo.

**Art. 39** Es necesario que los sanitarios estén provistos solamente de artículos de limpieza desechables. Por ello, resulta inadecuada la utilización de objetos tales como toallas para uso colectivo, jabones en pastilla, etc.

**Art. 40** Deberá contarse con rótulos o afiches que enfatizen la higiene personal.

## **CAPITULO VIII SANEAMIENTO**

**Art. 41** Cualquier edificio que se use, en la producción, empaque o almacenamiento de un producto farmacéutico, será mantenido en una condición limpia y sanitaria.

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

**Art. 42** Las áreas adyacentes, vecinas o circundantes al edificio deberán permanecer limpias, convertirse en áreas verdes o recubrirse de material apropiado para evitar contaminaciones de polvo, deben estar libres de basura, desechos, plagas y otros focos de contaminación.

**Art. 43** Las áreas estériles, deben contar con exclusas de vestuario para el cambio de ropa, el ambiente de trabajo en estas áreas deberá ser tratado en forma conveniente, para eliminar al máximo la presencia de microorganismos.

**Art. 44** En las áreas de manufactura no se permitirá comer, ni fumar y se prohibirá toda práctica antihigiénica.

**Art. 45** Los alimentos deben guardarse, prepararse y comerse sólo en lugares especialmente designados para ese propósito, fuera del área de producción.

**Art. 46** Deberán establecerse y seguirse procedimientos escritos que asignen la responsabilidad para el saneamiento y que describan con suficiente detalle los horarios de limpieza, métodos, equipo y materiales que se utilizarán en limpieza de los edificios e instalaciones.

**Art. 47** Se establecerán y seguirán procedimientos escritos para el uso de raticidas, insecticidas, fungicidas, agentes fumigadores, agentes de limpieza y saneamiento adecuados.

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

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

## **CAPITULO IX      MANTENIMIENTO**

**Art. 48** Cualquier edificio e instalaciones empleados en la producción, empaque o almacenamiento de un producto farmacéutico deberán recibir un mantenimiento adecuado.

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

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

## TITULO IV EQUIPO

### CAPITULO I      DISEÑO, TAMAÑO Y UBICACIÓN

**Art. 49** El equipo usado en la manufactura, empaque o almacenamiento de un producto farmacéutico será de diseño apropiado, tamaño y ubicación adecuados, para facilitar las operaciones y el uso a que esta destinado, así como para su limpieza y mantenimiento.

### CAPITULO II      CONSTRUCCIÓN

**Art. 50** El equipo se construirá de tal manera que las superficies en contacto con las materias primas, materiales en proceso, deberán ser de acero inoxidable; si se requiere otro material, este no deberá ser reactivo, aditivo o absorbente para asegurar que no se alterará la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza del producto farmacéutico mas allá de los requisitos oficiales u otros establecidos.

**Art. 51** El diseño del equipo será el adecuado, a fin de eliminar el riesgo de contaminación para el personal que opere o haga tareas de mantenimiento. La contaminación por ruido debe estar debajo de los decibeles permisibles de acuerdo a la legislación vigente, así como la vibración, emisión de gases y calor.

### CAPITULO III      LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO

**Art. 52** La limpieza y mantenimiento del equipo incluyendo utensilios deberá realizarse a intervalos adecuados para impedir el mal funcionamiento o contaminación que pudiera alterar la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza del producto farmacéutico, mas allá de los requisitos oficiales u otros establecidos.

**Art. 53** Se establecerán procedimientos escritos para la limpieza y mantenimiento del equipo, incluyendo utensilios usados en la producción, empaque o almacenamientos de un producto farmacéutico. Estos procedimientos incluirán, como mínimo pero no necesariamente los siguientes datos:

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

**Art. 54** Deberán mantenerse registros escritos del mantenimiento, limpieza, saneamiento e inspección de los equipos, a través de una bitácora de equipo técnico la cual debe incluir como mínimo:

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

#### **CAPITULO IV EQUIPO, DISTRIBUCION Y MANEJO**

**Art. 55** Todo equipo empleado en la producción, empaque o almacenaje de productos farmacéuticos se ubicara de manera que:

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

#### **CAPITULO V EQUIPO AUTOMATICO, MECANICO Y ELECTRONICO.**

**Art. 56** El equipo automático, mecánico o electrónico usado en la producción empaque y manejo de productos farmacéuticos será periódicamente calibrado e inspeccionado de acuerdo a un programa establecido por escrito esto será registrado y archivado.

**Art. 57** Se llevarán los controles apropiados sobre computadoras y sistemas relacionados para asegurar que los cambios en los registros maestros de producción y control solo sean realizados por personal autorizado.

**Art. 58** El estado de funcionamiento de todo aparato de esterilización se verificará por medio de diversos dispositivos de registro, que se calibrarán

previamente y que después se comprobarán a intervalos adecuados, valiéndose de métodos apropiados. Para comprobar la eficacia del proceso de esterilización pueden usarse indicadores microbiológicos estandarizados.

**Art. 59** Todo el equipo empleado para la elaboración de los productos al igual que las balanzas e instrumentos de medición utilizados en producción y control de calidad se calibrarán y comprobarán a intervalos adecuados. Todas las calibraciones deben quedar registradas por escrito.

## **CAPITULO VI      FILTROS**

**Art. 60** Todos los filtros empleados en el manejo de fluidos en el proceso de elaboración de productos farmacéuticos no deberá desprender fibras en dichos productos.

**Art. 61** Todo filtro empleado en la esterilización de un producto deberá contar con pruebas de integridad antes y después de realizar el proceso de filtración.

**Art. 62** No podrán utilizarse filtros que liberen fibras en la elaboración o empaque de productos farmacéuticos inyectables, a menos que no fuera posible fabricar tales productos sin el uso de estos.

**Art. 63** Si resulta necesario el uso de un filtro que libere fibras deberá utilizarse un filtro adicional que no libere fibras de 0.22 micrones de porosidad y máxima de 0.45 micrones, si así lo requieren las condiciones de fabricación para reducir el contenido de partículas en el producto farmacéutico inyectable.

**Art. 64** No esta permitido el uso de filtros de asbesto y de candelas de sílice.

## **TITULO V CONTROL DE MATERIAS PRIMAS, MATERIAL DE ENVASE Y EMPAQUE**

### **CAPITULO I      REQUERIMIENTOS GENERALES**

**Art. 65** Se especificarán y explicarán claramente por escrito los procedimientos a seguir para la recepción, identificación, almacenaje, manejo, muestreo y análisis, así como los criterios de aprobación y rechazo de materias primas y materiales de envase y empaque para productos farmacéuticos.

**Art. 66** Las materias primas, envases, empaques y cierres de productos farmacéuticos deberán manejarse y almacenarse en todo momento de forma tal que impida su contaminación.

**Art. 67** Las materias primas, envases y cierres colocados en bolsas o cajas deberán almacenarse separados del piso y paredes con espacios adecuados entre si para permitir su limpieza e inspección.

**Art. 68** Cada lote de materia prima o material de envase o empaque estará siempre debidamente identificado.

Esta identificación incluirá como mínimo lo siguiente.

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

## **CAPITULO II RECEPCION Y ALMACENAJE**

**Art. 69** Cualquier envío de materia prima o de material de envase o empaque deberá inspeccionarse visualmente, y comprobar que los envase (s) o recipiente (s) se encuentran debidamente identificados y que tanto el contenido como la cantidad recibida coinciden con el envío de proveedor. También se vera que los recipientes sean adecuados, que se encuentren debidamente cerrados y sellados y que no presenten deterioro o daño de cualquier tipo que pudieran afectar las características de calidad de la materia prima o del material que contienen.

**Art. 70** Al recibir un envío de materia prima o de material de envase o empaque, se llenara un registro de ingreso que contendrá datos relativos a la recepción de dichos materiales, con la siguiente información como mínimo:

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

**Art. 71** Todos los recipientes que contengan materia prima o material de envase o empaque se almacenarán de manera que se prevenga toda posibilidad de contaminación, confusión o deterioro de dichos materiales. También se inspeccionarán regularmente todos los recipientes para verificar que se encuentran debidamente cerrados identificados y en buen estado.

**Art. 72** Todos los recipientes deben colocarse sobre tarimas o estanterías separadas entre si, con una distancia que facilite su limpieza e inspección, así

como su manipulación. Las tarimas y estanterías estarán separadas por lo menos 20 centímetros de la pared, y deberá pintarse una línea blanca sobre el piso en la unión entre este y la pared, para facilitar la detección de posibles infestaciones por insectos o roedores.

**Art. 73** Toda materia prima o material de envase o empaque recibido por el establecimiento quedara almacenado en el área de cuarentena y solo podrá utilizarse hasta que haya sido aprobado por Control de Calidad.

### **CAPITULO III MUESTREO**

**Art. 74** Cada lote de materia prima, envase o empaque y cierres para productos farmacéuticos debe ser muestreado, analizado y autorizado antes de su uso por el departamento de control de calidad.

**Art. 75** El muestreo será representativo y estar basado en planes de muestreo establecidos por escrito. Las cantidades o números de unidades serán las necesarias para un análisis completo. En el muestreo realizado se separará una muestra de retención en cantidad y número de unidades suficientes para la repetición de dos análisis completos como mínimo; los cuales podrán realizarse cuando sea requerido.

**Art. 76** Se deberá contar con utensilios limpios necesarios para efectuar el muestreo de materias primas. Los recipientes de materia prima seleccionados deberán limpiarse antes de introducirlos al área destinada para el muestreo. La limpieza de los recipientes se realizara de acuerdo a procedimientos escritos. Las materias primas estériles se muestrearán en un área adecuada empleando utensilios esterilizados y técnicas asépticas, de acuerdo a procedimientos escritos.

**Art. 77** Los recipientes serán abiertos, muestreados y resellados en un área apropiada y en forma adecuada para prevenir la contaminación de su contenido y de otras materias primas, envases o empaques para productos farmacéuticos.

**Art. 78** Si resulta necesario tomar muestras de materia prima de la parte superior, intermedia y del fondo de su envase; estas subdivisiones de la muestra no se unirán, realizándose la prueba individualmente a cada fracción tomada.

**Art. 79** Los recipientes donde se coloquen las muestras se identificaran con los siguientes datos como mínimo:

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

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

**Art. 80** El personal que efectúe el muestreo de materiales que presenten riesgo en su manejo, llevara la indumentaria adecuada para su protección.

#### **CAPITULO IV MUESTRAS DE RETENCION**

**Art. 81** Las muestras de retención correspondientes a cada lote de materia prima se conservarán hasta cinco años después de utilizado dicho material, o bien hasta un año después de la fecha de expiración del último producto en que dicha materia prima haya sido empleada. En caso de productos farmacéuticos radioactivos las muestras de retención de materia prima debe conservarse por:

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

**Art. 82** La cantidad de muestras retenidas serán suficientes para efectuar dos análisis completos, de acuerdo a los procedimientos establecidos.

**Art. 83** Las muestras de retención estarán en un sitio específicamente designado para su almacenamiento y bajo las condiciones ambientales prescritas para su adecuada conservación.

#### **CAPITULO V ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA**

**Art. 84** Toda materia prima deberá contar con especificaciones determinadas por la empresa e incluirán como mínimo:

- a) Nombre de la materia prima.
- b) Código o numero de clave interno
- c) Fabricantes o proveedores aprobados.
- d) Formula y/o descripción física.
- e) Limites de aceptación.
- f) Procedimientos de muestreo.
- g) Procedimientos analíticos y su bibliografía o referencia.
- h) Condiciones de almacenamiento.
- i) Precauciones en el manejo
- j) Periodo de reevaluación o reanálisis
- k) Cantidad requerida para la muestra de retención.

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

**Art. 85** Se harán los análisis necesarios para identificar y determinar la pureza y potencia de todas las materias primas recibidas en el establecimiento, su aprobación o rechazo, estará sujeto al cumplimiento o no de las especificaciones prescritas, cuando el establecimiento receptor haya demostrado la confiabilidad de los análisis del fabricante de una materia prima, mediante la validación adecuada de sus resultados analíticos, la materia prima podrá ser aprobada en basé al certificado de análisis de fabricante después que se haya comprobado la identidad de la misma mediante las pruebas correspondientes. La validez de los resultados analíticos del proveedor se verificará periódicamente, de acuerdo a los procedimientos escritos y elaborados para ello.

**Art. 86** A toda materia prima se le asignara una fecha de reanálisis, previendo la posibilidad de periodos prolongados de almacenaje que pudieran afectar sus características de calidad.

**Art. 87** Cuando resulte apropiado, las materias primas serán examinadas microscópicamente.

**Art. 88** Cada lote de materia prima que sea susceptible a contaminación por suciedad, infestación de insectos u otro adulterante extraño deberá ser examinado según procedimientos establecidos para determinar tal contaminación.

**Art. 89** Cada lote de materia prima que haya sido expuesto a posible contaminación microbiológica que pueda afectar el uso al que esta destinada, deberá someterse a pruebas microbiológicas, antes de ser utilizadas.

**Art. 90** Cualquier lote de materia prima que reúna las especificaciones escritas adecuadas en términos de identidad, potencia, calidad y pureza y las pruebas referidas en los artículos 84,85,86 y 88 de este capítulo, podrá ser aprobado y autorizado para su uso. Cualquier lote de tal material que no satisfaga tales especificaciones será rechazado.

## **CAPITULO VI EVALUACIÓN DE MATERIAL DE ENVASE Y EMPAQUE**

**Art. 91** Todo material de envase o empaque, deberá contar con especificaciones determinadas por la empresa e incluirá como mínimo las pruebas necesarias para comprobar que los materiales se ajusten a las especificaciones.

Dichas especificaciones deberán incluir:

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

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

**Art. 92** Para evitar confusiones entre materiales impresos, los empaques colectivos que los contengan deberán ser seguros, estar bien cerrados y debidamente identificados.

**Art. 93** Cada lote de envases, empaques o cierres para productos farmacéuticos que sean susceptible a contaminación con suciedad, infestación de insectos u otro adulterante extraño deberá ser examinado según especificaciones establecidas para su aprobación o rechazo.

**Art. 94** Cada lote de envases, empaques o cierres para producto farmacéuticos que haya sido expuesto a posible contaminación microbiológica que pueda afectar el uso al que está destinado deberá someterse a pruebas microbiológicas antes de su utilización.

**Art. 95** Cada lote de envases, empaques o cierres para producto farmacéuticos que reúna las especificaciones escritas adecuadas en términos de identidad, calidad y las pruebas referidas en los artículos 91,92,93 y 94 de este capítulo, podrá ser aprobado y autorizado para su uso. Cualquier lote de tal material que no satisfaga tales especificaciones será rechazado.

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

**Art. 96** Toda materia prima o material aprobado se identificará como tal y se trasladará del área de cuarentena a la bodega de materiales aprobados salvo en casos en los cuales el volumen de los materiales en cuestión haga difícil su traslado en cuyo caso deberá identificárseles adecuadamente como materiales aprobados

**Art. 97** Como regla general, las materias primas y los materiales de envase o empaque aprobados con mayor antigüedad serán los que se despachen primero, según lo requiera el Departamento de Producción. Podrá permitirse una desviación de este requisito si tal desviación es temporal y adecuada.

**Art. 98** Se llevará un sistema de inventario por lote de cada materia prima y material de envase y empaque que permita controlar adecuadamente su utilización.

## **CAPITULO VIII REANÁLISIS DE MATERIAS PRIMAS APROBADAS**

**Art. 99** Toda materia prima aprobada será reanalizada de acuerdo a un programa establecido, o bien cuando hayan sido expuestas a condiciones que pudieran afectar sus características de calidad

**Art. 100** Todo reanálisis se efectuara sobre nuevas muestras de la materia prima en cuestión tomadas según lo establecido en el capítulo III sobre técnicas de muestreo. En caso que los resultados de dicho análisis indicaran que la materia prima continua cumpliendo con las especificaciones, esta podrá ser nuevamente liberada para su uso, fijando la nueva fecha de reanálisis.

**Art. 101** Toda materia prima que se encuentre en proceso de reanálisis no podrá utilizarse antes de ser nuevamente liberada por Control de Calidad. Por ello deberá ser marcado con una etiqueta de cuarentena.

## **CAPITULO IX MATERIAS PRIMAS, MATERIALES DE EMPAQUE Y ENVASES RECHAZADOS**

**Art. 102** Toda materia prima o material de envase o empaque rechazados deberá ser identificado claramente como tal y trasladado a un área específica y aislada designada para el almacenaje de materias primas y materiales rechazados para prevenir su uso en cualquier proceso productivo. Estos materiales y materias primas deberán destruirse o devolverse al proveedor correspondiente.

## **CAPITULO X ENVASES PRIMARIOS Y CIERRES PARA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**

**Art. 103** Los envases primarios para productos farmacéuticos no estarán hechos de materiales reactivos, aditivos o absorbentes de tal forma que puedan alterar la seguridad identidad, potencia, calidad o pureza del producto.

**Art. 104** Estos envases deberán proporcionar una protección adecuada al producto, contra factores externos durante su almacenamiento y uso que pudieran causar su deterioro o contaminación.

**Art. 105** Los envases primarios deberán ser sometidos a procedimientos de limpieza antes de ser puestos en contacto con el medicamento, empleando técnicas claramente establecidas por escrito y aprobadas por Control de Calidad.

**Art. 106** Cuando la naturaleza del producto así lo requiera, los componentes de los envases primarios se podrán esterilizar y/o procesar para eliminar propiedades pirógenas antes de ser puestos en contacto con el medicamento a fin de asegurar que serán adecuados para el uso que se les ha destinado.

**Art. 107** Las normas o especificaciones, métodos de análisis, métodos de limpieza, esterilización y procesos para remover propiedades pirógenas de los envases y cierres constarán por escrito. Todas las unidades de envases y cierres deberán someterse antes de su uso a uno o más de estos métodos según el procedimiento escrito. Estas técnicas adecuadas estarán debidamente validadas y aprobadas por Control de Calidad.

## TITULO VI CONTROLES DE PRODUCCIÓN Y MANUFACTURA

### CAPITULO I GENERALIDADES

**Art. 108** Se establecerán procedimientos escritos para la producción y manufactura diseñados para asegurar que los productos farmacéuticos tengan la identidad, potencia, calidad y pureza que se pretende o se declara que poseen.

**Art. 109** Todo procedimiento escrito aplicable a la producción o manufactura de productos farmacéuticos deberá revisarse para realizar los cambios que fuesen necesarios y aprobarse nuevamente por las unidades responsables al menos una vez al año y cuando fuese necesario. La revisión y cambios efectuados deberán ser conocidos y aprobados por Control de Calidad.

**Art. 110** Se seguirán estos procedimientos escritos para la producción y manufactura y se documentaran al momento de su realización.

**Art. 111** Debe instruirse al personal de producción acerca de los objetivos que persiguen las medidas especiales adoptadas para la producción y manufactura de cada producto farmacéutico. El personal de supervisión deberá estar seguro de que dichas medidas han sido comprendidas perfectamente y que se siguen y cumplen totalmente.

### CAPITULO II FORMULA MAESTRA DE PRODUCCIÓN Y PROCEDIMIENTO DE PRODUCCIÓN

**Art. 112** Para cada producto farmacéutico, deberá existir la siguiente documentación:

**I- ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO.** Estas incluirán:

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

## **II- ORDEN MAESTRA DE PRODUCCION:** Esta incluirá:

1. Protocolo de desarrollo de la formula.
2. Información básica.
  - a) Fecha de emisión.
  - b) Departamento y persona responsable que la emitió y su firma.
  - c) Fecha de aprobación.
  - d) Departamento y persona responsable que la aprobó y su firma.
3. Formula cuali - cuantitativa que incluye:
  - a) Código de materia prima.
  - b) Nombre de la materia prima.
  - c) Cantidad exacta
  - d) Potencia y excesos, cuando proceda (estos últimos deben especificarse y estar de acuerdo con la U.S.P. o cualquier otra farmacopea equivalente).
4. Técnicas analíticas de las materias primas a utilizarse con sus especificaciones de aceptación.
5. Proceso de manufactura que incluye:
  - a) Precauciones
  - b) Equipo a usar.
  - c) Descripción detallada del proceso.
  - d) Análisis intermedios (control en proceso)
  - e) Especificaciones finales
6. Técnicas de análisis de producto en proceso y análisis del producto terminado.
7. Especificaciones de materiales de empaque primario y secundario y/o pruebas técnicas o métodos para determinarlas.
8. Pruebas de estabilidad acelerada.
9. Cualquier otro documento que se considere necesario.

## **III- ORDEN DE PRODUCCIÓN:**

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

- a) Nombre, concentración, forma farmacéutica del producto, presentación del producto, Tamaño y numero del lote
- b) El nombre y peso o medida de cada ingrediente activo por unidad de dosis o por unidad de peso o medida del producto farmacéutica y una declaración del peso o medida total de cualquier unidad de dosis.
- c) Una lista completa de materias primas designadas por nombre o código suficientemente específicos para indicar la característica de cualquier cualidad especial.
- d) Una declaración exacta de peso o medida de cada materia prima.  
Podrán permitirse variaciones razonables en la cantidad necesaria de materias primas, para la preparación en la forma de dosis, siempre y cuando se justifiquen en la orden maestra de producción. Deberá reservarse un espacio en un lugar adecuado para registrar el peso real a usar y la firma de la persona que peso cada ingrediente y de la que verifico tanto el peso como la identidad.

- e) Una declaración relativa a cualquier exceso o merma calculada del principio activo o excipientes.
- f) Una declaración del peso o medida teórica en fases apropiadas de la producción.
- g) Instrucciones completas y detalladas para la manufactura del producto. Las operaciones deben ser firmadas por la persona que las realiza, y aquellas consideradas críticas deben ser firmadas por la persona que verificó su realización, así como las precauciones especiales que deberán tomarse durante el proceso.
- h) Indicaciones convenientes para las modificaciones de cantidades cuando se requieran.
- i) Una indicación del rendimiento teórico, incluyendo las cantidades máximas y mínimas aceptables en los rendimientos del granel.
- j) Descripción del equipo que se empleará en el proceso.
- k) Indicaciones de las precauciones necesarias para el almacenamiento de graneles.
- l) Instrucciones para la toma de muestras en las etapas que sea necesarias.

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

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

**Art. 113** Cada lote procesado se controlará mediante una orden de producción numerada individualmente y verificada por personal autorizado la cual se preparara a partir de la orden maestra de producción empleando métodos de reproducción que eviten errores y se le deberá anexar toda la

documentación generada en los procesos de producción, muestreo y análisis de dicho lote.

**Art. 114** Cuando se requiera efectuar ajustes de concentración a los ingredientes de la fórmula maestra, estos serán calculados, verificados y aprobados por personal autorizado. Dichos cálculos y su verificación deberán quedar registrados en la orden de producción.

**Art. 115** El procedimiento de producción asegurará la reproducibilidad de las técnicas y operaciones empleadas en la obtención de productos que cumplan con las especificaciones de calidad requeridas.

**Art. 116** Cualquier desviación en la orden de producción requiere ser documentada, revisada y aprobada por los responsables de los Departamentos de Producción y Control de Calidad.

### **CAPITULO III PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS**

**Art. 117** Las materias primas se pesarán o medirán con precisión y exactitud pre establecidas, empleando equipos e instrumentos de capacidad y sensibilidad adecuadas y serán surtidas por personal capacitado, siguiendo un procedimiento escrito que asegure que los materiales surtidos, debidamente identificados y aprobados por Control de Calidad, están en las cantidades señaladas en la orden de producción. Para el pesado o medición de materiales se emplearán recipientes limpios adecuados e identificados correctamente.

**Art. 118** La persona que lleve acabo la operación de pesado y/o surtido de materias primas verificará lo siguiente:

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

**Art. 119** Si la materia prima es removida de su envase original hacia otro, el nuevo envase será identificado con la siguiente información:

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

**Art. 120** Los pesos y medidas efectuadas se registrarán en la orden de producción por la persona que lleve a cabo la operación y su verificación por una segunda persona, quien chequeará si el peso o medida es correcto según aparece en la orden de producción y además deberá comprobar que cada material empleado fue previamente aprobado por Control de Calidad y que los

recipientes empleados están limpios, sean adecuados, y se encuentren debidamente identificados.

**Art. 121** El material surtido se manejará de forma que asegure su identidad e integridad a lo largo del proceso y evite riesgos de confusión y contaminación.

#### **CAPITULO IV CONTROL DEL PROCESO**

**Art. 122** Antes de iniciar la producción, el responsable del proceso verificará que el equipo, utensilios y áreas por emplear estén limpios y debidamente identificados.

**Art. 123** El área de trabajo deberá estar libre de materiales, documentos e identificaciones de lotes procesados, con anterioridad o ajenos al lote que se va a procesar.

**Art. 124** El responsable del proceso verificará que la indumentaria y los equipos de seguridad de las personas que intervengan en la producción, estén limpios y sean apropiados.

**Art. 125** Antes de iniciar la producción, el encargado del proceso tendrá a la vista la orden de producción, la cual revisará con el profesional responsable con el fin de aclarar cualquier duda.

**Art. 126** Todos los recipientes empleados en la producción y almacenaje, así como el equipo y el área de trabajo deberán permanecer identificados a lo largo del proceso indicando el nombre del producto, número de lote y la fase de producción.

**Art. 127** Se identificarán los equipos principales mediante un número o código distintivo de identificación que serán registrados en la orden de producción para controlar el equipo específico utilizado en la manufactura de cada lote de un producto farmacéutico. Cuando exista sólo un equipo de cierto tipo en la fábrica podrá usarse el nombre de éste en lugar de un número o código de identificación.

**Art. 128** La adición de cada materia prima al lote respectivo será efectuada por una persona calificada y autorizada.

**Art. 129** Para asegurar la uniformidad de los lotes e integridad de los productos farmacéuticos se establecerán y seguirán procedimientos escritos que describan los controles en proceso y pruebas o exámenes a realizarse sobre muestras adecuadas de materiales en proceso de cada lote.

**Art. 130** Los controles en proceso que aseguren la calidad del producto final deberán precisarse claramente en el procedimiento de producción, con especificaciones y límites debidamente autorizados y acordes con las características de calidad establecidas para el producto final. Donde resulte indicado, se establecerá control en el proceso de acuerdo a la forma farmacéutica.

**Art. 131** Cuando resulte adecuado, los materiales en proceso se someterán a pruebas para identidad, potencia, pureza y serán aprobados o rechazados por Control de Calidad durante el proceso de producción; ej. Al inicio o al final de fases significativas o después del almacenamiento por períodos largos.

**Art. 132** Todo producto en proceso será identificado con una etiqueta que indique lo siguiente:

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

**Art. 133** Los resultados de las pruebas analíticas efectuadas a productos en proceso por el departamento de control de calidad, deberán quedar registrados y anexados a la documentación de cada lote, en sus respectivos formatos.

**Art. 134** Se contará con un procedimiento de cuarentena para productos en proceso que se encuentren pendientes de aprobación.

**Art. 135** Los productos en proceso rechazados deberán identificarse y controlarse bajo un sistema diseñado para evitar su uso.

**Art. 136** El rendimiento final, así como cualquier otro rendimiento intermedio de importancia serán registrados en la orden de producción y comparados con el rendimiento teórico. Toda merma o exceso significativo deberá documentarse. Estos cálculos serán realizados por una persona y revisados independientemente por una segunda persona.

**Art. 137** Cuando resulte apropiado, se establecerán tiempos de referencia para la terminación de cada fase de producción a fin de asegurar la calidad del producto farmacéutico.

Cualquier desviación excepcional de tiempo de referencia deberá documentarse.

## **CAPITULO V CONTROL DE LA CONTAMINACION MICROBIANA**

**Art. 138** Con el objeto de minimizar la contaminación microbiana en productos no estériles, existirán procedimientos escritos, revisados y aprobados por los responsables de los departamentos involucrados. Estos procedimientos deberán seguirse y cumplirse.

**Art. 139** Con objeto de prevenir la contaminación microbiana de productos estériles, existirán procedimientos escritos que se seguirán y cumplirán con el fin de asegurar la esterilidad del producto final. Tales procedimientos incluirán la validación de cualquier proceso de esterilización.

## **CAPITULO VI      CONTROL DE LA CONTAMINACION CRUZADA**

**Art. 140** Todas las operaciones de producción se harán en locales cerrados e independientes destinados exclusivamente para ese fin y con un equipo completo que sólo se utilizarán en el local que le corresponda. De no hacerse lo anterior se adoptarán las medidas necesarias debidamente documentadas para excluir los riesgos de contaminación cruzada y de confusión.

**Art. 141** Los productos sometidos a operaciones estériles se protegerán contra la contaminación aplicando, entre otras, técnicas de flujo laminar, y asegurándose que el personal utilice vestimenta , gorros, mascarillas, guantes de hule y cubre zapatos limpios, y estériles. Antes de vestirse y entrar a la zona estéril, el personal se lavará las manos y usará un desinfectante adecuado.

**Art. 142** En aquella áreas de trabajo donde se produzcan desprendimiento de polvo o cualquier sustancia que pueda contaminar el producto que se fabrique en áreas adyacentes, deberán existir sistemas adecuados de extracción de polvo y/o separación que lo eviten.

**Art. 143** Todas las operaciones con medicamentos muy activos especialmente penicilínicos, durante las cuales se desprenda polvo se realizarán en locales separados, completamente cerrados y provistos de sistemas adecuados de extracción de aire o mantenidos a la presión necesaria para evitar la contaminación cruzada. Además se tomará las precauciones adecuadas para impedir que el aire contaminado entre de nuevo en circulación.

**Art. 144** Deberá evitarse el acceso de personal ajeno o no autorizado a áreas de producción restringidas.

**Art. 145** La vestimenta empleada en áreas de producción que presenten riesgos especiales no deberá ser utilizada en otra área. El proceso de lavado se efectuara de manera tal que no exista la posibilidad de contaminación para otras áreas o productos.

**Art. 146** Deben establecerse procedimientos especiales para monitorear y prevenir la posible contaminación de productos con agentes sensibilizantes y/o potentes a bajas concentraciones provenientes de otros productos.

## **CAPITULO VII      CONTAMINACION CON PENICILINICOS**

**Art. 147** Con el objeto de prevenir la contaminación con penicilina y derivados a productos farmacéuticos no penicilínicos, las operaciones relacionadas con la producción y empaque de penicilina y derivados se realizaran en instalaciones completamente separadas .

**Art. 148** Para minimizar el riesgo de contaminación por penicilina, los sistemas de distribución de aire para la manufactura y empaque se mantendrán completamente separados de otros productos farmacéuticos para el consumo humano.

**Art. 149** Si existe una posibilidad razonable de que un producto farmacéutico que no contenga penicilina haya sido expuesto a contaminación con penicilina, será sometido a prueba para determinar la presencia de penicilínicos. Este producto farmacéutico no podrá comercializarse si se detectan niveles que sobrepasen los límites permitidos, según procedimientos establecidos.

## **CAPITULO VIII MAQUILAS**

**Art. 150** La responsabilidades correspondientes entre el maquilador y el contratante deben ser entendidas claramente y aceptadas con el objeto de evitar la obtención de productos de calidad no satisfactoria.

**Art. 151** En el contrato de Maquila, el contratante titular del registro debe asumir la responsabilidad final de asegurar que el producto cumpla con las especificaciones de calidad establecidas así como todos los requisitos legales correspondientes.

**Art. 152** El contratante deberá proporcionar al maquilador toda la información referente a la manufactura y/o control de calidad del producto, necesarias para asegurar que el producto final cumpla con las especificaciones de calidad establecidas.

**Art. 153** El maquilador deberá proporcionar la documentación referente a la manufactura y control de calidad del producto maquilado.

## **CAPITULO IX REPROCESO, RECUPERACION Y REMANENTES DE PRODUCTOS**

**Art. 154** Se establecerán y seguirán procedimientos escritos que provean un sistema adecuado para reprocesar o recuperar lotes que no se ajusten a las especificaciones.

**Art. 155** Los productos pueden ser reprocesables o recuperados por métodos adecuados, previamente revisados y aprobados por los departamentos de producción y control de calidad, siempre y cuando dichos métodos garanticen que el producto resultante cumpla con las especificaciones y características establecidas y no sufra cambios en su calidad. Todo reproceso deberá quedar debidamente documentado.

**Art. 156** El procedimiento de inclusión de remanentes de productos a lotes sub -secuentes del producto en cuestión, debe ser autorizado por control de calidad y registrarse en la orden de producción del producto al cual fueron agregados los remanentes y efectuarse previo al análisis final del lote.

## TITULO VII CONTROL DE EMPAQUE Y ROTULACION

### CAPITULO I      REQUERIMIENTO GENERALES

**Art. 157** Se establecerán y seguirán procedimientos escritos que describan detalladamente la recepción identificación, almacenamiento, manejo, muestreo, examen y/o pruebas de materiales para rotulación y empaque.

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

**Art. 158** Todas las operaciones de empaque y rotulación deberán realizarse mediante una orden de rotulación y empaque numerada individualmente y verificada por personal autorizado, la cual se prepara a partir de la orden maestra de rotulación y empaque empleando métodos de reproducción que eviten errores y se le deberá anexar toda la documentación generada en los procesos de rotulación y empaque, muestreo y análisis de dicho lote.

**Art. 159** El encargado de las operaciones de empaque y rotulación deberá documentar cada uno de los pasos efectuados durante el acondicionamiento y llevará acabo los controles en proceso especificados en la orden correspondiente.

**Art. 160** Cualquier desviación de los procedimientos aprobados para el empaque y rotulación se documentará y se justificará en la orden correspondiente, debiendo ser antes aprobado por control de calidad.

**Art. 161** Los materiales empleados en el empaque y rotulación se mantendrán identificados y separados a lo largo del proceso para prevenir mezclas y confusiones.

**Art. 162** Todas las operaciones de empaque y rotulación deberán efectuarse en áreas separadas físicamente de las utilizadas para otro tipo de operaciones, a fin de evitar mezclas y contaminaciones.

**Art. 163** En cada línea de empaque y rotulación sólo podrá acondicionarse un lote y presentación del producto a la vez.

**Art. 164** Las operaciones de empaque y rotulación correspondientes a productos o recipientes semejantes en apariencia, no se realizarán en forma simultánea en áreas comunes, a menos que éstas se encuentren físicamente separadas y en todo caso, se empleará un procedimiento que evite el riesgo de confusión.

**Art. 165** Cualquier material de empaque o rotulación que cumpla con las especificaciones escritas adecuadas, podrán ser aprobados y autorizados para su uso. Las que no cumplan con tales especificaciones serán rechazados para impedir su utilización y ser retirados del almacén.

**Art. 166** Se mantendrán registro para cada envío recibido de cada material de empaque y rotulación, debiendo indicarse: fecha de recepción, análisis o pruebas y si se aceptó o se rechazó.

**Art. 167** Las etiquetas y otros materiales de rotulación para cada producto farmacéutico y sus distintas presentaciones, concentraciones, formas de dosis y contenido, deberán almacenarse separadamente con identificación apropiada.

**Art. 168** Las etiquetas, rotulación y otros materiales de empaque obsoletos y anticuados deberán destruirse.

**Art. 169** Se comprobará e inspeccionaran los dispositivos de impresión utilizados para imprimir rotulación sobre la etiqueta o caja del producto farmacéutico para garantizar que toda la impresión cumpla con las especificaciones descritas en la orden de producción de lotes.

## **CAPITULO II SURTIDO DE ENVASES PRIMARIOS Y SECUNDARIOS**

**Art. 170** Se ejercerá un control estricto sobre los materiales que se usarán en las operaciones de empaque y rotulación de productos farmacéuticos. El responsable de empaque verificará y registrará con su firma lo anterior.

**Art. 171** Una vez solicitados a bodega los materiales necesarios para efectuar el empaque y la rotulación, el encargado de bodegas surtirá y anotará en la orden de empaque y rotulación el número de lote de cada material aprobado y surtido, firmando el renglón correspondiente.

## **CAPITULO III OPERACIONES DE EMPAQUE Y ROTULACIÓN**

**Art. 172** Se establecerán y seguirán procedimientos escritos diseñados para asegurar que se utilicen las etiquetas, rotulación y demás materiales de empaque correctos y apropiados para productos farmacéuticos. Estos procedimientos incluirán:

- a) Prevención de mezclas y contaminación mediante la separación física o especial de operaciones entre diferentes productos farmacéuticos.
- b) Identificación del producto farmacéutico con un número de lote o control que permita la determinación del historial de manufactura y control del lote.
- c) Previo al inicio de las operaciones de empaque y rotulación deberán examinarse los materiales para determinar si son adecuados y correctos; los resultados del examen deben registrarse en la orden de producción del lote.

**Art. 173** Antes de iniciar las operaciones de empaque y rotulación y después de haberlo corroborado el responsable del área notificará al supervisor de control de calidad a fin de que se verifique lo siguiente:

- a) Que las líneas de empaque y etiquetado se encuentren libres de remanentes de materiales procedentes de operaciones anteriores, o cualquier otro material ajeno al producto.
- b) Que el área y equipo de empaque y rotulación se encuentren limpios y debidamente identificados con los datos del producto que se requiere acondicionar.
- c) Que el producto a granel haya sido autorizado para su empaque y rotulación y esté debidamente identificado. (orden de empaque)
- d) Que las personas encargadas de las operaciones de empaque y rotulación posean las instrucciones para ello. (orden de empaque)
- e) Que el granel, los envases primarios, secundarios y las etiquetas correspondan al producto por acondicionar.
- f) Que el personal cuente con la indumentaria adecuada.
- g) Que en los materiales impresos aparezca el número de lote y la fecha de expiración asignados por control de calidad.
- h) Que se hayan registrados en la orden de empaque y rotulación los datos relativos a los materiales por acondicionarse.

**Art. 174** Se deberán llevar a cabo los controles del proceso indicados en la orden de empaque y rotulación para garantizar que los productos empacados y rotulados tengan el envase, la etiqueta y empaque correctos y los resultados deberán anotarse.

**Art. 175** Durante el proceso al completarse las operaciones de empaque y rotulación se tomará una muestra representativa y se examinará visualmente para determinar su rotulación correcta. El resultado de este examen deberá registrarse en la orden de empaque.

**Art. 176** Al finalizar la operación de empaque y rotulación se calcularán los rendimientos, comprobando si el número de etiquetas y empaques entregados coincide con el número de productos etiquetados y empacados más el material empleado. Este dato se anotará en la orden de empaque y rotulación correspondiente, así como las diferencias respectivas y su justificación.

**Art. 177** El material remanente que se encuentre impreso y codificado con el número de lote o control, deberá separarse de cualquier otro material, y destruirse en presencia de personal autorizado por control de calidad. Esta destrucción deberá documentarse en la orden de empaque y rotulación correspondiente.

#### **CAPITULO IV APROBACIÓN DEL PRODUCTO Y ALMACENAMIENTO O CUARENTENA**

**Art. 178** Una vez concluidas las operaciones de empaque y rotulación, el responsable de la producción revisará que hayan registrado todos los datos necesarios, cerrará y firmará dicha orden. Una persona designada por el departamento de control de calidad verificará y firmará la orden de empaque previo a la aprobación del producto y archivo del documento.

**Art. 179** Una vez terminado el empaque y rotulación del producto, éste se almacenará en un área de cuarentena hasta que control de calidad emita la decisión sobre su aprobación o rechazo.

**Art. 180** Control de calidad muestreará y analizará el producto para concluir sobre su aprobación o rechazo. Si el producto fuera aprobado, será liberado para su venta y/o su distribución.

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

## **CAPITULO V FECHAS DE EXPIRACION**

**Art. 181** Para asegurar que un producto farmacéutico satisface las normas de potencia y calidad al momento de su utilización deberá mostrar una fecha de expiración determinada por pruebas apropiadas de estabilidad.

**Art. 182** El responsable de asignar la fecha de expiración a los lotes de productos farmacéuticos será el departamento de control de calidad, teniendo en cuenta las particularidades de cada lote de fabricación y otros estudios realizados al respecto. El procedimiento constara por escrito.

**Art. 183** La fecha de expiración estará referida a las condiciones de almacenamiento señaladas.

**Art. 184** Si el producto farmacéutico ha de reconstituirse al momento de su administración, su rotulación debe contener información sobre la fecha de expiración.

## **TITULO VIII ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN**

### **CAPITULO I PROCEDIMIENTOS DE ALMACENAMIENTO**

**Art. 185** Se establecerán y seguirán procedimientos escritos describiendo el almacenamiento de productos farmacéuticos. Estos incluirán:

- a) La cuarentena de productos farmacéuticos antes de su autorización por control de calidad para su distribución.
- b) Almacenamiento de productos farmacéuticos bajo condiciones adecuadas de temperatura, humedad e iluminación de modo que la potencia y calidad de los productos farmacéuticos no se afecten.

### **CAPITULO II PROCEDIMIENTOS DE DISTRIBUCIÓN**

**Art. 186** Se establecerán y seguirán procedimientos escritos describiendo la distribución de productos farmacéuticos, que incluyan un sistema mediante el cual la distribución de cada lote de producto farmacéutico pueda determinarse fácilmente, el mismo deberá contar con nombre y concentración del producto, la forma farmacéutica, el nombre y dirección del consignatario, la fecha y

cantidad enviada, y el número de lote o control del producto farmacéutico lo que permite agilizar su retiro del mercado si resultara necesario.

**Art. 187** Todo producto farmacéutico deberá ser distribuido, tomando en cuenta lo siguiente:

- a) Que se tomen las precauciones necesarias para preservar la integridad de los envases.
- b) Que los productos no sean expuestos a condiciones desfavorables que pudieran afectar su calidad, identidad, pureza o potencia.
- c) Que el sistema de distribución este fundamentado en un procedimiento mediante el cual el inventario más antiguo de un producto farmacéutico sea distribuido primero (primeras entradas – primeras salidas).
- d) Que los productos que requieran condiciones especiales de almacenaje sean distribuidos de forma que mantengan las condiciones requeridas.

## **TITULO IX CONTROL DE CALIDAD**

### **CAPITULO I      REQUERIMIENTOS GENERALES**

**Art.188** Todo laboratorio que manufacture productos farmacéuticos debe tener un Departamento de Control de Calidad dirigido por un Químico Farmacéutico debidamente calificado, independiente de los demás Departamentos, pero responsable ante la dirección o gerencia y con capacidad para tomar decisiones en todo aquello que afecte la calidad de los productos.

**Art.189** En el caso de análisis y pruebas que requieran material o equipo costoso y/o personal técnico muy especializado, se puede recurrir a laboratorios externos independientes o bien a los laboratorios de Control de Calidad de otras empresas farmacéuticas debidamente autorizados y/o acreditados, los cuales deben quedar reflejados en los protocolos de control de calidad.

**Art.190** El departamento de Control de Calidad establecerá las especificaciones, normas , planes de muestreo y procedimientos de pruebas u otros mecanismos de control, diseñados apropiadamente para garantizar que las materias prima, envases, cierres, materiales en proceso, rotulación y productos terminados satisfacen las normas establecidas de identidad, potencia, calidad y pureza.

**Art.191** Deberá de contar con un manual de procedimientos estándar de operación para todas las actividades que realiza.

## **CAPITULO II REQUISITOS PARA EL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD.**

**Art. 192** Se contará con procedimientos escritos, debidamente aprobados de las operaciones que se deben efectuar, los cuales deben ser firmados por la persona que emite el documento y el responsable de Control de Calidad.

**Art.193** Se contará con el personal calificado y capacitado para el trabajo que va a desempeñar.

**Art.194** Se contará con las áreas, instalaciones , equipos y materiales específicos para cada prueba .

**Art.195** Se contará con procedimientos escritos de seguridad para: el almacenamiento, despacho y uso de los materiales y reactivos de manera que se evite su confusión, deterioro y riesgo.

**Art.196** Se contará con procedimientos escritos para el desecho o descarte de los materiales y reactivos de manera que los mismos no ocasionen daño al medio ambiente .

**Art.197** Todas las actividades que se realicen se harán siguiendo el procedimiento establecido de cada empresa y se registrará la información pertinente.

**Art. 198** Contará con las instalaciones requeridas para realizar las pruebas químicas, físicas y físicoquímicas, biológicas y/o microbiológicas , según sean necesarias. Así como con un área de documentación.

**Art. 199** Los sectores estarán posicionados de forma que permitan el flujo lógico del personal, de la documentación de las muestras. Su ubicación considerará la posibilidad de excluir toda contaminación consigo misma y con otros servicios de la empresa.

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

- 1) Instalaciones requeridas para realizar las pruebas físicoquímicas, biológicas y/o microbiológicas según sean necesarias.
- 2) Reactivos debidamente identificados y patrones de referencia certificados para efectuar las pruebas y análisis requeridos.
- 3) Equipado para realizar todas las pruebas y análisis que sean necesarios efectuar.
- 4) Biblioteca.

## **CAPITULO III FUNCIONES DE CONTROL DE CALIDAD**

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

**Art. 200** Aprobar y mantener actualizadas las especificaciones y los métodos de análisis de acuerdo al diseño del producto.

**Art. 201** Establecer por escrito instrucciones detalladas correspondientes al muestreo y a la realización de cada prueba o análisis. La exactitud, sensibilidad, especificidad y reproducibilidad de los métodos utilizados, será comprobada y documentadas. Las muestras serán representativas e identificadas adecuadamente. Los procedimientos escritos comprenderán también el someter a reanálisis o nuevas pruebas, cualquier materia prima, envase o cierre para productos farmacéuticos que lo requieran.

**Art. 202** Mantener bajo su cuidado los reportes de los análisis efectuados a todos los materiales y productos, junto con los datos obtenidos en los exámenes de todas las muestras tomadas en los que figuren:

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

**Art. 203** Autorizar o rechazar el uso de cada Lote de materia prima, materiales de envase o empaque, productos intermedios, productos a granel y productos terminados, de acuerdo a los resultados obtenidos en las pruebas correspondientes. [En lotes específicos de productos radio-fármacos de corta vida, podrán autorizarse para su distribución en el desarrollo del análisis.]

**Art. 204** Asignar las fechas de expiración y las condiciones de almacenamiento para cada lote de producto terminado y verificar la fecha de expiración de acuerdo a un programa escrito de pruebas diseñadas para determinar las características de estabilidad de los productos farmacéuticos. Este programa escrito incluirá:

- a) Tamaño de la muestra e intervalos de prueba, basados en criterios estadísticos para cada característica analizada a fin de asegurar estimados válidos de estabilidad.
- b) Condiciones de almacenamiento para muestras retenidas para pruebas y análisis
- c) Métodos de pruebas confiables, significativos y específicos.
- d) Pruebas a las que se someterá el producto terminado en el mismo sistema de empaque con que se distribuye en el mercado.
- e) Pruebas a las que someterán los productos farmacéuticos en términos de reconstitución al momento de administrarse (según se indica en la etiqueta), así como también de haberse reconstituido.
- f) La estabilidad de los productos deberá realizarse de acuerdo a la norma de estabilidad vigente.

**Art. 205** Revisar la documentación referente a la manufactura de cada lote, a fin de verificar que se encuentre completa y correcta, antes de dar la aprobación del producto. Al encontrarse cualquier discrepancia se deberá establecer un procedimiento para la investigación de fallas. La investigación se extenderá a otros lotes del mismo producto y otros productos que puedan estar asociados en la falla. Se hará un registro de la investigación incluyendo las conclusiones y seguimiento.

**Art. 206** Establecer métodos y procedimientos de autoinspección y modificarlos cuando sea necesario.

**Art. 207** Verificar y aprobar procedimientos relacionados con el establecimiento de cualquier especificación, norma o plan de muestreo.

**Art.208** Informar al responsable de la producción sobre la(s) anomalía(s) constatada(s) en el transcurso de las operaciones de fabricación y/o empaque, en el caso que las hubiere.

**Art. 209** Habrá un programa de evaluación de los procedimientos de calificación de los proveedores de materiales y servicios a fin de asegurar que cumplan con las especificaciones requeridas.

**Art. 210** El departamento de Control de Calidad contará con la sección de inspección cuyas características y funciones son :

- 1) Personal calificado que posea la experiencia necesaria para la inspección del control en proceso durante la manufactura.
- 2) Efectuar la toma de las muestras de materia prima, material de empaque, productos semi-terminados y terminados en cantidad suficiente de acuerdo a los métodos establecidos.
- 3) Inspeccionar:
  - a) Las diferentes etapas durante la producción, empaque y rotulación.
  - b) El estado de limpieza del personal, las áreas y equipo durante las operaciones de producción, rotulación y empaque.
- 4) Verificar:
  - a) Los envases y el material de empaque, con el fin de que reúnan las especificaciones requeridas.
  - b) Que las materias primas a utilizar estén aprobadas para ello.
  - c) Que durante los procesos de producción y acondicionamiento el personal que los realiza tenga disponible la orden de producción, con las instrucciones correspondientes y se hagan todas las anotaciones y registros necesarios .
  - d) Los productos devueltos.
- 5) El personal de esta área notificará al jefe de Control de Calidad sobre los resultados obtenidos durante la inspección de las diferentes actividades

relativas a la manufactura, a fin de que se tomen las decisiones correspondientes.

#### **CAPITULO IV INSTRUMENTOS Y EQUIPO**

**Art. 211** El departamento de control de calidad estará dotado de los instrumentos, equipos y aparatos necesarios para realizar un control objetivo reproducible, específico y confiable, en respuesta a las exigencias analíticas. La colocación de los mismos deben garantizar su fácil utilización limpieza y mantenimiento.

**Art. 212** Todos los equipos deben poseer:

- a) Una descripción operativa que garantice su uso correcto y constante.
- b) Normas de mantenimiento.
- c) Plan periódico de calibración.
- d) Un registro para cada equipo en el cual se documentará: Limpieza, calibración, mantenimiento preventivo y mantenimiento correctivo, toda la documentación debe ser fechada y firmada por la persona responsable.

#### **CAPITULO V AUTOINSPECCION**

**Art. 213** A fin de asegurar que se cumplan todas las normas correspondientes a las Buenas Prácticas de Manufactura se establecerá un programa de autoinspección.

**Art.214** Se designará a un grupo de empleados idóneos que supervisen periódicamente el conjunto de las operaciones de manufactura y control de calidad lo que deberá registrarse en un informe que incluirá los resultados obtenidos y las decisiones o medidas correctivas necesarias y el programa de seguimiento respectivo.

**Art.215** Todo establecimiento que practique la autoinspección no queda dispensado de las inspecciones oficiales exigidas por ley o por los reglamentos respectivos.

#### **CAPITULO VI DOCUMENTACIÓN**

**Art. 216** Toda la documentación relativa a la producción, empaque, rotulación y control de todos y cada uno de los lotes de productos manufacturados, serán archivados en un lugar seguro y de fácil acceso.

**Art.217** Los registros de manufactura y control correspondiente a cada lote serán accesibles, legibles y se conservarán por un lapso de 1 año después de la fecha de expiración. Los documentos deben estar redactados:

- a) En forma clara que evite toda ambigüedad
- b) Tienen que estar aprobados o rechazados con la firma de una persona autorizada.

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

## **TITULO X**

### **QUEJAS, MANEJO DE PRODUCTOS DEVUELTOS Y RECUPERADOS**

#### **CAPITULO I      QUEJAS**

**Art. 218** Toda acción tomada respecto a quejas recibidas sobre cualquier producto manufacturado por el establecimiento debe llevarse a cabo de acuerdo a procedimientos establecidos por escrito.

**Art. 219** Se establecerán y seguirán procedimientos escritos que describan el manejo de todas las quejas con relación a un producto farmacéutico.

**Art. 220** Se designará un profesional responsable calificado de tratar las quejas y seguir el procedimiento escrito sobre el manejo de las mismas.

**Art. 221** Toda queja exigirá una investigación, en la que intervendrá control de calidad, si es por causa fármacotécnica, o el departamento médico si es por causa de tipo médico.

**Art. 222** Este procedimiento contendrá la siguiente información:

- a) El nombre y concentración del producto farmacéutico
- b) Número de partida (Control o Lote).
- c) Nombre y datos generales del reclamante
- d) El motivo de la queja.
- e) La revisión de las muestras
- f) Las investigaciones que se efectúen en el mercado para evaluar las quejas.
- g) La determinación de la responsabilidad, si la hubiera.
- h) La determinación de las posibles acciones correctivas y de las medidas adoptadas.
- i) Respuesta a quien formuló la queja.

**Art. 223** Las quejas una vez investigadas así como las decisiones y medidas adoptadas deberán registrarse y se hará referencia de las mismas en el protocolo del Lote , informando por escrito a la gerencia los resultados obtenidos y las medidas adoptadas.

## **CAPITULO II PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DEVUELTOS**

**Art. 224** Los productos que hayan sido devueltos se deberán almacenar en un área separada, a fin de evitar su redistribución o bien su confusión con otros materiales. Dichos productos deberán ser manejados mediante un sistema de cuarentena hasta que control de calidad emita la decisión correspondiente. Los productos devueltos deberán inspeccionarse por control de calidad conforme a procedimientos establecidos por escrito y tanto los resultados de dicha inspección como las decisiones al respecto deberán conservarse en los registros correspondientes  
Estos incluirán:

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

**Art. 225** Se recomienda establecer un sistema de evaluación de las causas de devolución de productos a fin de tomar las medidas convenientes para evitarlas.

**Art. 226** Los productos devueltos deberán inspeccionarse por control de calidad conforme a un sistema de cuarentena el cual debe de contener el procedimiento escrito del manejo del producto; así como los resultados de las inspecciones, muestreo, condiciones de almacenamiento, análisis realizados o exámenes adicionales que permitan que control de calidad emita la decisión correspondiente sobre el destino final del producto.

**Art. 227** El producto devuelto será destruido si las condiciones bajo las cuales a sido mantenido almacenado o transportado antes o durante su devolución, o si la condición de producto farmacéutico su envase, su caja o rotulación como resultado del almacenaje o transporte, causa dudas sobre su seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza. La destrucción podrá evitarse si se realizan exámenes pruebas o otras investigaciones que establezcan que el producto satisface las normas apropiadas de seguridad, identidad, potencia, calidad y pureza.

**Art. 228** Podrá reprocesarse un producto farmacéutico siempre y cuando el producto reprocesado satisfaga las normas y especificaciones.

**Art. 229** Cuando se devuelve un producto farmacéutico que involucra a lotes asociados, deberá realizarse una investigación para determinar si estos lotes presentan la falla o discrepancia específica.

### **CAPITULO III RECUPERACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS**

**Art. 230** Los productos farmacéuticos que hayan sido sometidos a condiciones extremas de temperatura, humedad, humo, presión o radiación; debido a desastres naturales; incendios, accidentes o fallas de equipo serán retirados del mercado.

**Art. 231** Cuando exista duda en cuanto a si los productos farmacéuticos han sido sometidos a las condiciones referidas en el Art. 230, podrán realizarse operaciones de recuperación únicamente si existe:

- a) Evidencia de pruebas de laboratorio y en el sentido que los productos satisfacen todas las normas aplicables de identidad, potencia, calidad y pureza.
- b) Evidencia de la inspección de los locales en el sentido que los productos y su empaque no fueron sometidos a condiciones de almacenamiento indebidos como consecuencia del desastre o accidente.

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

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

## **TITULO XI REGISTROS E INFORMES**

### **CAPITULO I REQUERIMIENTOS GENERALES**

**Art. 232** Todos los documentos existentes en un establecimiento farmacéutico deben mantenerse actualizados y ordenados, según su naturaleza. La documentación es de vital importancia pues su propósito es reducir el riesgo de error inherente al manejo de la información mediante comunicación verbal, y constituye un instrumento de ayuda esencial en la investigación de la variabilidad de los procesos.

**Art. 233** Todos los documentos serán escritos en forma clara y empleando vocabulario sencillo indicando la naturaleza, propósito y uso del documento. En caso de contener algunas instrucciones, estas serán escritas en secuencia lógica, continúa y, en lo posible, numerada.

**Art. 234** Todos los documentos maestros serán preparados, firmados y fechados por una persona competente y responsable. Después serán verificados, firmados y fechados por lo menos por otra persona que sea independiente de la primera, para efectuar una doble revisión y así

minimizar la posibilidad de errores. Las personas se identificarán en el documento con su nombre y posición en la organización.

**Art. 235** Cualquier modificación o cancelación de un documento, será aprobada por una persona de reconocida autoridad dentro de la organización. Estas modificaciones se redactarán e incorporarán al documento nuevo cumpliendo lo recomendado en el artículo 233.

**Art. 236** Todos los documentos se emitirán a través de un método de reproducción que evite cualquier posibilidad de error durante la transcripción. Dichos documentos no deberán estar escritos a mano ni contener borraduras o enmiendas.

**Art. 237** Todos los documentos y registros se archivarán en forma tal que permita su fácil acceso cuando sean requeridos.

**Art. 238** Se elaborará un registro cronológico y sistemático de desviaciones y excepciones de resultados analíticos, de tal manera que la información pueda ser evaluada periódicamente con el objeto de establecer la necesidad de cambios en las especificaciones, procedimientos de manufactura o en sistemas de control de calidad. Se deberá disponer de un procedimiento escrito.

**Art. 239** Se establecerán sistemas que aseguren que todo el personal involucrado reciba la información de las modificaciones aprobadas.

**Art. 240** Todos los documentos relacionados con la producción de un lote se mantendrán por lo menos un año después de la fecha de expiración. Dicha documentación deberá estar disponible físicamente o almacenada en sistemas de procesamientos de datos, medios fotográficos o cualquier otra reproducción exacta del documento original. Cuando la documentación sea almacenada en sistema de procesamiento electrónico de datos, debe existir copia de seguridad para evitar que esta información pueda destruirse.

**Art. 241** Todos los documentos destinados a registrar datos se diseñarán con espacios suficientes para ellos.

**Art. 242** Todos los documentos con sus copias se mantendrán accesibles para inspección autorizada durante el periodo de retención. Estos registros o sus copias estarán sujetos a que se fotocopien o reproduzcan de otra manera, como parte de tal inspección.

**Art. 243** Los documentos se mantendrán de modo que los datos que contengan puedan utilizarse para evaluar, por lo menos anualmente las normas de calidad de cada producto farmacéutico a fin de determinar la necesidad de cambios en las especificaciones o manufactura o procedimientos de control del producto.

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

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