

N° 21085

EL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA  
Y EL MINISTRO DE SALUD

En uso de las facultades que les confiere el artículo 140 incisos 3 y 18 de la Constitución Política y los artículos 1, 2, 82, 97, 98 y 112 de la Ley General de Salud.

**CONSIDERANDO**

1. Que un factor importante para el cuidado de la salud de la población es la disponibilidad de medicamentos cuya calidad garantice seguridad y eficacia a los consumidores.
2. Que es necesario el establecimiento de normas que aseguren la corrección de los procedimientos de fabricación, control y manejo de los medicamentos para obtener la calidad uniforme que se requiere.
3. Que cada fabricante es responsable de los medicamentos que produce.
4. Que las inspecciones oficiales contribuyen a la motivación y alcance de los objetivos de calidad de los medicamentos que se fabrican y que se consumen en el país

**POR LO TANTO:**

**DECRETAN EL SIGUIENTE**

**REGLAMENTO DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA PARA LA FABRICACIÓN Y LA INSPECCIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

**TITULO 1**

**DISPOSICIONES GENERALES**

**CAPITULO I**

**ALCANCE**

**ARTICULO 1**

Las regulaciones de este Reglamento se refieren a las prácticas de manufactura correctas, mínimas y actuales para la fabricación, control y manejo de productos farmacéuticos para uso humano y animal. Asimismo para los productos biológicos, homeopáticos y cosméticos en todos aquellos aspectos que sean aplicables a esta clase de preparaciones.

**CAPITULO II**

**DEFINICIONES**

**ARTICULO 2**

Para los efectos de este Reglamento se establecen las siguientes definiciones:

**APROBADO:** Es la autorización que emite la unidad de control de calidad para que los componentes de la formulación y del empaque, materiales en proceso, productos semielaborados y productos terminados puedan ser usados o distribuidos. La aprobación se emite cuando los resultados de las pruebas cumplen con las especificaciones previamente establecidas.

**ÁREA ASÉPTICA:** Es el área limpia que cumple con los requisitos de aire clase 100 (no contiene más de 4 partículas iguales o superiores a 0,5 micra por litro; es decir no más de 100 partículas por pie cúbico de aire).

**AREA LIMPIA:** Es el área en la que pueden ser debidamente controlados el número de partículas, gérmenes, humedad y temperatura. Los controles son ajustados para cada condición particular.

**BUENAS PRACTICAS DE LABORATORIO:** Conjunto de reglas, procedimientos operativos y prácticas adecuadas para garantizar que los datos generados por un laboratorio de control de calidad de medicamentos son íntegros y de calidad.

**BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA:** Conjunto de normas y procedimientos destinados a garantizar en forma permanente, la producción uniforme de lotes de medicamentos que cumplan con los requerimientos de calidad que demanda la necesidad de los usuarios.

**CALIBRACIÓN:** Proceso mediante el cual se establece si el desempeño de un equipo satisface las especificaciones establecidas. Para la ejecución de este proceso se deben usar materiales de referencia certificados.

**COMPONENTE;** Cualquier ingrediente usado en la manufactura de un producto farmacéutico, incluyendo aquellos que pueden no aparecer en dicho producto.

**CONTAMINACIÓN DEL ÁREA:** Presencia de elementos físicos, químicos o microbiológicos en cantidad no adecuada para la seguridad del producto que se está fabricando,

**CONTENIDO:** Cantidad del principio activo en el producto farmacéutico expresado en términos de su masa o peso cuando es sólido, o su concentración cuando es líquido. Cuando el contenido no puede valorarse por un método físico o químico, se expresa en términos de unidades en comparación con un patrón biológico de referencia. En estos casos el contenido se expresa como potencia.

**CONTROL DE CALIDAD:** Sistema planificado de actividades cuyo propósito es asegurar la producción de lotes uniformes de medicamentos que cumplan con las especificaciones establecidas de identidad, potencia, pureza y otras características.

**CRITERIO DE ACEPTACIÓN:** Establecimiento de un nivel de calidad aceptable o inaceptable, que determina el criterio para la aceptación o rechazo de un lote de producto farmacéutico o cualquiera de sus componentes.

**CUARENTENA:** Retención temporal de materias primas, materiales de envase y empaque, productos en proceso, productos a granel y productos terminados con prohibición de usarlos mientras no sean aprobados por la unidad de control de calidad. Se identifica con etiqueta amarilla o anaranjada.

**EMPAQUE/ENVASE PRIMARIO O INMEDIATO:** Recipiente o envase dentro del cual se coloca directamente el medicamento en la forma farmacéutica terminada.

**EMPAQUE/ENVASE SECUNDARIO:** Envase definitivo de distribución y comercialización dentro del cual se coloca el envase primario que contiene el medicamento en su forma farmacéutica definitiva.

**ESPECIFICACIONES:** Es la descripción de cada una de las características que conforman la calidad de diseño de un producto o de sus componentes.

**ESTABILIDAD:** Es el período de tiempo durante el cual un producto retiene, dentro de límites especificados y de principio a fin de su tiempo de almacenamiento y uso, las mismas propiedades y características que poseía en el momento en que fue aprobado como producto terminado.

**EXCIPIENTE:** Ingrediente auxiliar en la formulación, empleado para dar una forma, consistencia o condición adecuada a un producto farmacéutico. Ejs: desintegrantes, emulsificantes, aglutinantes, saborizantes, etc.

**FARMACOPEA:** Conjunto o colección de normas sobre principios activos, productos farmacéuticos auxiliares, productos medicinales terminados y métodos recomendados con el objeto de constatar si éstos las cumplen y que ha sido publicado o reconocido por la autoridad sanitaria competente. Existen farmacopeas nacionales (Farmacopea de los Estados Unidos de América USP); plurinacionales (Farmacopea Europea) y la Farmacopea Internacional (preparada por la OMS). Las farmacopeas oficiales en Costa Rica son las siguientes:

- Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica y Formulario Nacional.
- Farmacopea Británica.
- Códex Francés.
- Farmacopea Veterinaria Británica.
- Farmacopea Homeopática Mexicana.
- Farmacopea Internacional.

Todas estas Farmacopeas en la última edición publicada.

**FORMULA MAESTRA:** Documento en el cual se establecen los materiales y las cantidades respectivas que serán usadas en la fabricación de un producto farmacéutico. Incluye además una descripción de las operaciones de fabricación y los detalles de los controles específicos que se emplearán durante el proceso.

**FORMULACIÓN:** Es el diseño de la fórmula y los procedimientos para fabricar una forma farmacéutica dosificada. Durante la etapa de investigación y desarrollo de un producto deben concurrir todos los conocimientos y ensayos necesarios (físico-químicos, clínicos, tecnológicos etc.) para imprimir la calidad en el producto y garantizar la eficacia, seguridad y estabilidad.

**GARANTÍA DE CALIDAD:** Sistema planificado de actividades cuyo propósito es asegurar que el programa de control de calidad sea realmente efectivo. Incluye el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura y las Buenas Prácticas de Laboratorio.

**LOTE:** Cantidad de un medicamento que se produce en un ciclo de fabricación. La característica esencial de un lote de fabricación es su homogeneidad.

**MATERIAS PRIMAS:** Todas las sustancias, principios activos o excipientes que se emplean para la fabricación de productos farmacéuticos.

**MERMA:** Porción no recuperable de producto que se pierde durante el proceso de fabricación debido a circunstancias como ajustes de maquinaria y otros imprevistos.

**MONOGRAFÍA:** Descripción científico-técnica de un principio activo, un producto farmacéutico auxiliar o una forma farmacéutica dosificada. Cuando una monografía es parte de una farmacopea, se describen en ella las características de identidad, pureza, contenido etc. que debe satisfacer el producto y los procedimientos que lidien seguirse para constatarlas.

**MUESTRA DE RESERVA/DE RETENCIÓN:** Son las muestras de cada lote de producto, materia prima, material de envase y empaque destinadas a ser conservadas, por un período de tiempo establecido, para cualquier referencia futura o ensayo eventual que se necesite. Estas muestras deben ser representativas.

**MUESTRA REPRESENTATIVA:** Porción finita seleccionada de una cantidad mayor de producto terminado o de cualquiera de sus componentes. La selección de la muestra se realiza de acuerdo a un plan de muestreo establecido que asegura que la muestra representa la totalidad del material muestreado.

**NUMERO DE LOTE:** identificación en números y letras de] medicamento que permite identificar el lote al que éste pertenece. En caso necesario el número de lote permite localizar toda la documentación y revisar los registros correspondientes a todas las operaciones de fabricación e inspección practicadas durante su producción.

**ORDEN PE PRODUCCIÓN/REGISTRO DE PRODUCCIÓN.**

Documento que autoriza y registra la fabricación de uno o mas lotes de un producto farmacéutico, de acuerdo con todas y cada una (le las instrucciones contenidas en la fórmula maestra.

**PLANTA FARMACÉUTICA:** Edificio o grupo de edificios que formando una misma unidad geográfica y administrativa alojan los grupos de trabajo ubicados en las siguientes áreas: científica y técnica productora, y de servicios.

**POTENCIA:** Actividad terapéutica del producto farmacéutico tal como es indicada por pruebas apropiadas de laboratorio o por datos clínicos controlados y desarrollados en forma adecuada. La potencia se expresa en términos de unidades en comparación con un patrón.

**PORCENTAJE DEL RENDIMIENTO TEÓRICO:** Relación expresada en porcentaje entre el rendimiento teórico y el rendimiento real en la misma etapa del proceso de fabricación de un producto farmacéutico.

**PRINCIPIO ACTIVO/INGREDIENTE ACTIVO:** Sustancia o mezcla de sustancias dotadas de efecto (s) farmacológico (s) específico (s) o que, sin poseer actividad, al ser administrados al organismo la adquieren, como es el caso de los profármacos.

**PROCEDIMIENTOS ESTÁNDAR DE OPERACIÓN:** Procedimiento escrito que contiene las instrucciones detalladas necesaria? para realizar una tarea relacionada con la manufactura y control de los productos medicinales, tanto de carácter general (por ejemplo limpieza) como específico (operación de un determinado equipo). Los procedimientos estándar de operación deben ser seguidos rigurosamente.

**PRODUCCION/FABRICACION/MANUFACTURA:** Todas las operaciones necesarias para transformar una serie de componentes. desde la recepción de los materiales hasta una forma farmacéutica dosificada, en un producto farmacéutico terminado.

**PRODUCTO A GRANEL:** Cualquier material procesado que se encuentra en su forma farmacéutica definitiva y el cual sólo requiere ser colocado en el envase primario y en el secundario para convertirse en producto terminado.

**PRODUCTO EN PROCESO:** Cualquier material o mezcla de materiales que aún se encuentra en proceso de fabricación.

**PRODUCTO TERMINADO:** Producto farmacéutico que ha pasado por todas las etapas de fabricación, rotulación y empaque. Cuando este producto es aprobado por la unidad de control de calidad puede ser comercializado.

**RECHAZADO:** Es la prohibición que emite la unidad de control de calidad para que cualquier componente de la formulación y el empaque, material en proceso, producto semielaborado o producto terminado pueda ser usado o distribuido por no cumplir con una o varias de las especificaciones previamente establecidas.

**RENDIMIENTO REAL:** Cantidad en peso, volumen o unidades que se obtiene en cualquier etapa del proceso de fabricación de un producto farmacéutico.

**RENDIMIENTO TEÓRICO:** Cantidad en peso, volumen o unidades que debería ser obtenida en cualquier etapa del proceso de un producto farmacéutico, basada en la cantidad de componentes usados y en ausencia de cualquier pérdida o error durante la fabricación.

**REPROCESO:** Es la toma de todo o parte del lote de un producto de calidad no conforme, en una fase determinada de la fabricación, para practicársele una o varias operaciones suplementarias con el fin de hacerlo conforme.

**VALIDACIÓN:** Es la comprobación y verificación de la efectividad y reproducibilidad de una técnica, una operación o un proceso, determinando parámetros óptimos de operación y su metodología de control.

## **TITULO 2**

### **ORGANIZACIÓN Y PERSONAL**

#### **CAPITULO I**

##### **ORGANIZACIÓN**

###### **ARTICULO 3**

La organización general de la fábrica farmacéutica estará demostrada por medio de un organigrama general que indique claramente la estructura jerárquica de la empresa, incluyendo los organigramas específicos de los departamentos técnicos y sus responsables. El organigrama estará actualizado, vigente y firmado por el Gerente General de la Empresa

###### **ARTICULO 4**

Habrá una descripción escrita de las funciones y responsabilidades de cada puesto incluido en el organigrama.

#### **CAPITULO II**

##### **RESPONSABILIDADES DE LA REGENCIA FARMACÉUTICA**

###### **ARTICULO 5**

La fábrica farmacéutica tendrá un Regente Farmacéutico, cuyo cargo estará incluido dentro del organigrama general y quien trabajará tiempo completo en la fábrica.

El Regente es responsable de cuanto afecte la identidad, eficacia, pureza y seguridad de los medicamentos que se formulen, elaboren, manipulen, mantengan y suministren, así como el cumplimiento de las disposiciones legales y reglamentarias que demande la operación del establecimiento que regenta. Es solidario en esta responsabilidad el representante legal de la Empresa.

#### **Capitulo III**

##### **RESPONSABILIDADES DE LA UNIDAD DE CONTROL DE CALIDAD**

###### **ARTICULO 6**

Cada establecimiento farmacéutico fabricante de medicamentos debe contar con una unidad de control de calidad que tendrá la responsabilidad y autoridad para aprobar o rechazar todos los componentes de la formulación y del empaque, así como materiales en proceso y productos terminados. Esta unidad tiene también la autoridad para revisar los registros de producción a fin de asegurarse de que no han ocurrido errores durante el proceso, y que si hubieran ocurrido, ellos han sido ampliamente investigados. La unidad de control de calidad es responsable de la aprobación o rechazo de todos los productos manufacturados, procesados, empacados o manejados bajo contrato por otra compañía.

#### **ARTICULO 7**

La unidad de control de calidad tendrá instalaciones adecuadas y las facilidades para cumplir con las buenas prácticas de laboratorio para realizar las pruebas necesarias para sustentar las decisiones de aprobación o rechazo de todos los principios activos, excipientes, envases y material de empaque, de los productos en proceso, productos a granel y de los productos terminados

#### **ARTICULO 8**

La unidad de control de calidad tendrá la responsabilidad y autoridad para aprobar o rechazar todos los procedimientos y especificaciones que puedan afectar la identidad, potencia, calidad y pureza de los medicamentos y para evaluar su cumplimiento.

#### **ARTICULO 9**

Las responsabilidades y procedimientos aplicables a la unidad de control de calidad estarán escritos y deben ser cumplidos. Deben abarcar todos los aspectos del control total de la calidad para lograr la eficacia y seguridad de cada uno de los productos que se fabrican.

### **CAPITULO IV**

#### **CALIFICACIONES DEL PERSONAL**

#### **ARTICULO 10**

Cada persona involucrada en la formulación, manufactura, empaque manejo y control de los medicamentos debe tener educación, entrenamiento y experiencia o una combinación de esas condiciones, para tener la idoneidad para el puesto que se le asigne. El entrenamiento debe ser en las funciones propias del puesto así como en las regulaciones y procedimientos escritos de Buenas Prácticas de Manufactura en todo aquello relacionado con el puesto que ocupa. El entrenamiento en las funciones propias del puesto debe ser dirigido por el responsable técnico de cada departamento incluyendo Mantenimiento. El entrenamiento en Buenas Prácticas de Manufactura debe ser dirigido por el responsable de la unidad de control de calidad. Se hará con suficiente frecuencia para garantizar que los empleados permanecen familiarizados con la aplicación de dichas practicas y se hará una evaluación periódica de la efectividad del programa.

#### **ARTICULO 11**

Los profesionales farmacéuticos responsables de la formulación, producción, control y garantía de la calidad de los medicamentos deben tener educación, entrenamiento y experiencia o una combinación de esas condiciones para tener la idoneidad para los puestos que ocupen.

#### **ARTICULO 12**

Cada persona responsable de supervisar la manufactura, empaque, control y manejo de los medicamentos debe tener educación, entrenamiento y experiencia o una combinación de esas condiciones para cumplir con las funciones asignadas, de manera de poder asegurar que el medicamento cumple con las condiciones de seguridad, identidad, potencia, calidad y pureza que pretende tener.

#### **ARTICULO 13**

Habrá el número adecuado de personal calificado para ejecutar, inspeccionar y supervisar todas las etapas de la manufactura, empaque, control y manejo de los medicamentos. El personal operativo tendrá la escolaridad suficiente y necesaria para asimilar los programas de capacitación en el puesto y en Buena Prácticas de Manufactura.

### **CAPITULO V**

#### **RESPONSABILIDADES DEL PERSONAL**

#### **ARTICULO 14**

El personal involucrado en la manufactura, empaque, manejo y control de los medicamentos y cosméticos deberá usar uniforme limpio y apropiado para las funciones que debe ejecutar. Los productos farmacéuticos se deberán proteger de la contaminación usando la vestimenta que indiquen los procedimientos en cada caso, tal como gorra, guantes, mascarilla, manga larga, cubrezapatos, etc.

#### **ARTICULO 15**

El personal no deberá usar adornos como pulseras, anillos, etc.. así como tampoco esmalte de uñas o cualquier otro maquillaje que pueda contaminar los productos. Tampoco debe llevar barba o bigote al descubierto durante la jornada de trabajo en los procesos que así lo requieran.

#### **ARTICULO 16**

El personal no puede salir fuera de las áreas cubiertas de la planta con el uniforme de trabajo.

#### **ARTICULO 17**

El personal practicará los mejores hábitos de salud y aseo personal.

#### **ARTICULO 18**

Los alimentos deben ser guardados, preparados y consumidos únicamente en las áreas acondicionadas para estos fines y claramente identificadas. Estas instalaciones deben estar separadas de las áreas de producción. Por consiguiente no se pueden mantener alimentos fuera de las instalaciones mencionadas ni ingerir alimentos y bebidas en horas y lugares no autorizados. Las disposiciones anteriores son aplicables para cualquier persona sin excepción dentro de la planta farmacéutica.

#### **ARTICULO 19**

En la planta farmacéutica no se permite fumar.

#### **ARTICULO 20**

El personal debe lavar sus manos antes de entrar a las áreas de producción y después de salir de ellas para la protección de las personas y de los productos.

#### **ARTICULO 21**

Solamente las personas autorizadas por el personal de supervisión podrán ingresar en las áreas de acceso restringido

#### **ARTICULO 22**

Toda persona que se contrate en la empresa debe ser sometida previamente a reconocimiento médico para asegurar que sus condiciones de salud le permiten desempeñarse en el puesto que se le está asignando. Este control de salud se renovará cada año o con una frecuencia mayor de acuerdo con el área de trabajo y la clase de tareas que ejecuta

#### **ARTICULO 23**

Cualquier persona cuyo estado de salud pueda afectar negativamente la seguridad o la calidad de los medicamentos será excluida del contacto directo con los productos y sus componentes mientras su condición no sea corregida. Un estado de salud no apto o una lesión abierta pueden ser detectados por examen médico periódico o circunstancial o por la observación del personal de supervisión. Asimismo se debe instruir a todo el personal para que reporte al supervisor que corresponda cualquier condición de salud que pueda afectar negativamente los medicamentos.

### **CAPITULO VI**

### **CONSULTORES**

## **ARTICULO 24**

Los consultores en manufactura, empaque, manejo, control y cualquiera otra materia relacionada con los medicamentos deben tener suficiente educación, entrenamiento y experiencia o una combinación de esas condiciones para asesorar en el campo para el cual son contratados. Se deben mantener registros del nombre, dirección y calificación de los consultores y el tipo de servicio que ellos suministran.

## **TITULO 3**

### **EDIFICIOS E INSTALACIONES**

#### **CAPITULO I**

#### **DISEÑO Y CARACTERÍSTICA DE LA CONSTRUCCIÓN**

## **ARTICULO 25**

El edificio o los edificios usados para investigación, manufactura, empaque, control, almacenamiento y distribución de los medicamentos tendrán la ubicación, construcción y área disponible necesaria para facilitar la limpieza, el mantenimiento y la ejecución apropiada de las operaciones. Las empresas deben contar con planos actualizados, tanto generales como de distribución.

## **ARTICULO 26**

Toda planta farmacéutica debe estar ubicada en una zona donde las industrias vecinas no produzcan subproductos tóxico ni generen una cantidad excesiva de partículas que contaminen el ambiente cercano. Este requisito se tomará en consideración en el momento de estudiar la solicitud para su instalación.

## **ARTICULO 27**

El exterior de los edificios debe estar protegido con áreas verdes bien cuidadas, cemento o cualquier material que permita controlar la producción de polvo.

## **ARTICULO 28**

Los edificios de la planta farmacéutica deben ser suficientemente sólido para que la vibración que pueda producir el funcionamiento de ciertas máquinas no produzca desajuste en las balanzas y otros equipos sensibles.

## **ARTICULO 29**

Cada edificio debe tener espacio suficiente para colocar ordenadamente el equipo y los materiales, componentes y medicamentos en cada una de las áreas. El flujo de los componentes a través del edificio o de los edificios debe estar diseñado de tal manera que no permita confusión, contaminación ni errores.

## **ARTICULO 30**

Las operaciones se ejecutarán dentro de áreas específicamente definidas y de tamaño adecuado. Habrá áreas separadas y definidas para las operaciones con el fin de prevenir confusión, omisión y contaminación. Se ejercerá el debido control en los aspectos siguientes:

- a) Recepción, identificación, almacenamiento y retención de todos los materiales en espera de un muestreo apropiado y de pruebas o examen por la unidad de control de calidad antes de ser liberados para su uso en manufactura o empaque.
- b) Retención de los materiales rechazados.
- c) Almacenamiento de los componentes aprobados.
- d) Almacenamiento de los materiales en proceso.
- e) Operaciones de manufactura.
- f) Operaciones de empaque y etiquetado.
- g) Almacenamiento en cuarentena antes de la aprobación de los productos.
- h) Almacenamiento de los productos después de ser aprobados.
- i) Operaciones de control y laboratorio.
- j) Almacenamiento de sustancias inflamables o que presenten riesgos especiales de explosión.
- k) Almacenamiento de medicamentos muy tóxicos, estupefacientes y sustancias activas de manejo delicado.
- l) proceso aséptico que incluye:

- 1) pisos, paredes y cielos rasos de superficies duras, pulidas y fácilmente limpiables;
- 2) controles de temperatura y humedad;
- 3) sistema de aire filtrado a través de filtros de aire de alta eficiencia bajo presión positiva sea con flujo laminar o sin el:
- 4) sistema para el control de las condiciones ambientales;
- 5) sistema para la limpieza y desinfección del cuarto y el equipo para mantener condiciones asépticas;
- 6) sistema para mantener cualquier equipo que se use para controlar las condiciones asépticas;
- 7) definición por escrito de las condiciones que determinan una área aséptica o una área limpia de acuerdo con los requerimientos de fabricación de los productos que van a procesar en esas áreas.

### **ARTICULO 31**

Debe existir una área adyacente al área de producción destinada al lavado de equipos, envases y utensilios. Esta área debe mantenerse en buenas condiciones de orden y limpieza y debe contar con todas las instalaciones y facilidades para el trabajo que allí se ejecuta.

### **Artículo 32**

Las operaciones relacionadas con la fabricación, elaboración y empaque de penicilina, se realizarán en facilidades separadas de aquellas usadas para otros productos farmacéuticos para el consumo humano o animal. Entiéndase por facilidades separadas, las instalaciones, equipos, sistemas y procedimientos, personales y áreas exclusivamente destinadas para llevar a cabo esas operaciones.

*(Así reformado mediante el artículo 1° del decreto ejecutivo N° 23950 del 6 de enero de 1995).*

## **CAPITULO II**

### **ILUMINACIÓN**

#### **ARTICULO 33**

Todas las áreas tendrán la iluminación adecuada para la actividad que se realiza en cada una.

## **CAPITULO III**

### **VENTILACIÓN Y FILTRACIÓN REFRESCAMIENTO DEL AIRE**

#### **ARTICULO 34**

Habrá ventilación y temperatura adecuadas para prevenir la contaminación de los productos y procurar las condiciones de higiene, salud y confort del personal.

#### **ARTICULO 35**

Se controlarán la presión del aire, polvo, temperatura, humedad y microorganismos de acuerdo con los requerimientos del producto que se está procesando.

#### **ARTICULO 36**

Las condiciones climáticas no deberán afectar los medicamentos ni el buen funcionamiento de los equipos e instrumentos de laboratorio.

#### **ARTICULO 37**

En los sistemas de aire para las áreas de producción se incluirán filtros y prefiltros para partículas cuando sea necesario. Si el aire recircula en las áreas de producción se deben tomar las medidas para controlar la recirculación de polvo. En áreas donde ocurre contaminación de aire durante la fabricación debe haber sistemas de extracción para eliminar los contaminantes.

#### **ARTICULO 38**

Habrá un programa de controles periódicos para el aire acondicionado que se suministra a las diferentes áreas de producción, estableciendo el cambio de filtros y prefiltros para mantener su eficacia y guardando los registros correspondientes a la ejecución del programa.

#### **Artículo 39**

Los sistemas de distribución del aire para la manufactura, elaboración y empaque de penicilina, se mantendrán completamente separados de aquellos destinados para otros productos farmacéuticos para el consumo humano o animal.

*(Así reformado mediante el artículo 1° del decreto ejecutivo N° 23950 del 6 de enero de 1995).*

### **CAPITULO IV**

#### **CAÑERÍAS Y DESAGÜES**

#### **ARTICULO 40**

Se debe suplir agua potable bajo presión positiva constante en un sistema de cañerías libre de defectos que puedan contribuir a la contaminación de los productos. El agua potable debe cumplir con los requerimientos para agua potable establecidos oficialmente en el país.

Para la manufactura de los productos se debe usar agua para uso farmacéutico ya sea como constituyente de un producto terminado, como constituyente evaporado total o parcialmente en el transcurso de la fabricación del producto o como agente de limpieza de los recipientes y equipos. Se debe usar Agua para Inyecciones USP para la fabricación de preparados parenterales y colirios; y Agua Purificada USP para los productos no estériles y cosméticos a menos que la monografía respectiva o fórmula maestra del producto indique otra especificación o un requerimiento adicional.

Para el enjuague final de los recipientes y equipos se debe usar agua de la misma calidad farmacéutica que la usada en la formulación del producto, en cantidad suficiente para eliminar cualquier traza del agua usada en el lavado preliminar que pueda tener contacto con el producto que se está fabricando.

#### **ARTICULO 41**

Los desagües tendrán las medidas apropiadas, estarán conectados directamente a la alcantarilla, estarán diseñados para evitar el retorno y las aguas no podrán ser desechadas en el sistema de aguas negras.

## **CAPITULO V**

### **AGUAS DE DESECHO Y BASURAS**

#### **ARTICULO 42**

Las aguas negras, aguas industriales, basura y otros desechos provenientes de los edificios y otros lugares adyacentes deben ser removidos de la manera más higiénica y segura, de acuerdo con las leyes del país.

#### **ARTICULO 43**

Los materiales de desecho se colocarán en receptáculos apropiados y cerrados y serán removidos de las áreas de manufactura a intervalos frecuentes. Toda la basura se almacenará temporalmente en un lugar fuera de las áreas de producción, a una distancia que no signifique riesgo de contaminación, de la misma manera que su construcción, diseño y procedimientos de higiene.

## **CAPITULO VI**

### **SERVICIOS SANITARIOS, VESTIDORES, BAÑOS Y LAVATORIOS**

#### **ARTICULO 44**

Habrà el número adecuado de servicios sanitarios para hombres y para mujeres, baños con agua caliente, vestidores y lavatorios provistos con detergente líquido y secadores de aire para las manos. Los vestidores deben estar separados de los servicios sanitarios por una pared. Todas estas facilidades deben estar accesibles a las áreas de trabajo y se establecerán procedimientos para la limpieza y desinfección de estos servicios.

## **CAPITULO VII**

### **HIGIENE**

#### **ARTICULO 45**

Todas las áreas del edificio deben mantenerse en una condición limpia y sanitaria. Estarán libres de roedores, aves, insectos y cualquier otro animal excepto animales de laboratorio. En este último caso los animales de laboratorio permanecerán en las áreas y condiciones establecidas para los fines específicos. Toda basura debe mantenerse identificada, así como los recipientes que la contienen y debe ser removida en forma oportuna y sanitaria.

#### **ARTICULO 46**

Habrà procedimientos escritos indicando en forma clara y concreta la responsabilidad del saneamiento, horarios, métodos, equipo y materiales que se deben usar para la limpieza de los edificios y las instalaciones.

Se mantendrán registros firmados, de conformidad con el registro de firmas del laboratorio, del cumplimiento de estos procedimientos.

#### **ARTICULO 47**

Habrán procedimientos escritos para la identificación y uso de los rodenticidas, insecticidas, fungicidas, agentes fumigantes y productos de limpieza y desinfección. Todos estos productos deben estar registrados en el organismo oficial correspondiente y se usarán después de ser autorizados por la unidad de control de calidad.

#### **ARTICULO 48**

Los procedimientos de limpieza serán cumplidos por el personal asimilado a la planta o por contratistas a cargo de esas funciones.

### **CAPITULO VIII**

#### **MANTENIMIENTO**

#### **ARTICULO 49**

Todos los edificios e instalaciones para la manufactura y control de los medicamentos deben ser mantenidos en perfectas condiciones de uso.

#### **ARTICULO 50**

Se escribirá un procedimiento para la inspección periódica y el mantenimiento necesario de las instalaciones y edificios.

### **TITULO 4**

#### **EQUIPO**

#### **CAPITULO I**

### **DISEÑO, CAPACIDAD Y UBICACIÓN DEL EQUIPO**

#### **ARTICULO 51**

El equipo usado en la manufactura, empaque y manejo de los productos farmacéuticos debe tener un diseño apropiado, tamaño adecuado y conveniente ubicación para facilitar las operaciones relacionadas con su limpieza, mantenimiento y uso y debe estar cualificado.

#### **ARTICULO 52**

De cada pieza de equipo que se adquiere deben registrarse todos los datos que identifiquen su origen, fabricante, modelo, número de serie, fecha de entrada, modificaciones si se le hubieran introducido, pruebas de aceptación, instalación, etc. Se adjuntará a este registro el manual de operación y cualquier información posterior o adicional que complete el expediente del equipo.

### **CAPITULO II**

#### **CONSTRUCCIÓN DEL EQUIPO**

#### **ARTÍCULO 53**

El equipo debe estar construido de manera que las superficies que tienen contacto con los componentes, materiales en proceso o productos terminados no serán de material que reaccionen con dichos productos o componentes, sea por adición o por absorción, en cualquiera de cuyos casos se podría alterar la seguridad, identidad, calidad o pureza de los medicamentos.

El acero inoxidable (preferiblemente 316 ó 304) es el material más apropiado para la mayoría del equipo.

#### **ARTÍCULO 54**

Cualquier sustancia requerida para la operación del equipo, tales como lubricantes o refrigerantes no debe entrar en contacto con los componentes medicinales, envases, cierres, materiales en procesos o productos terminados, a fin de que se altere la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza de los productos.

### **CAPITULO III LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO DEL EQUIPO**

#### **ARTÍCULO 55**

El equipo y los utensilios deben ser limpiados, mantenidos y desinfectados a intervalos apropiados para prevenir el mal funcionamiento o contaminación que pudiera alterar la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza de los medicamentos.

#### **ARTÍCULO 56**

Se seguirán procedimientos escritos para la limpieza y mantenimiento del equipo y utensilios usados en la manufactura, empaque y manejo de los medicamentos. Estos procedimientos deben incluir por lo menos los siguientes puntos:

- a) Designación de los responsables de limpieza y mantenimiento.
- b) Horarios de limpieza, mantenimiento y desinfección cuando sea necesario.
- c) Una descripción de los métodos, equipo y materiales usados en las operaciones de limpieza; en mantenimientos de los métodos para armar y desarmar el equipo cuando sea necesario, a fin de asegurar apropiada limpieza y mantenimiento.
- d) Remoción de la identificación del lote anterior.
- e) Protección previa al uso del equipo.
- f) Inspección de la limpieza del equipo inmediatamente del uso.

#### **ARTÍCULO 57**

Se mantendrán registros del mantenimiento, limpieza, desinfección e inspección del equipo con la fecha y firma de las personas responsables, de conformidad con el registro de firmas del laboratorio. Se mantendrá un programa de mantenimiento preventivo que será documentado y podrá ser evaluado por control de calidad.

### **CAPITULO IV EQUIPO AUTOMÁTICO. MECÁNICO Y ELECTRÓNICO**

#### **ARTÍCULO 58**

En la manufactura, empaque y manejo de medicamentos puede ser usado equipo automático, mecánico y electrónico o cualquier otro tipo de equipo, incluyendo computadoras o sistemas relacionados que ejecuten una función satisfactoria. El equipo debe ser calibrado periódicamente, inspeccionado y chequeado de acuerdo con un programa escrito diseñado para asegurar un correcto funcionamiento.

Deben mantenerse registros escritos de esas inspecciones, chequeos y calibraciones.

#### **ARTÍCULO 59**

Deben existir controles estrictos sobre los sistemas de documentación, tanto escritos como computadorizados, en el sentido de asegurar que cualquier cambio de la fórmula muestra o en otro registro han sido autorizados siguiendo los procedimientos para este tipo de modificaciones.

## **CAPITULO V FILTROS**

### **ARTÍCULO 60**

Los filtros usados en la filtración de soluciones inyectables no deben desprender fibras. La seguridad de las soluciones inyectables debe ser garantizada con un control estricto del contenido de partículas de acuerdo con los requerimientos oficiales.

## **TITULO 5**

### **CONTROL DE INGREDIENTES, PRODUCTOS SEMIELABORADOS, ENVASES Y CIERRES**

#### **CAPITULO I DISPOSICIONES GENERALES**

### **ARTÍCULO 61**

Habrán procedimientos escritos describiendo la recepción, identificación, almacenamiento, manejo, muestreo, análisis y aprobación o rechazo de los componentes, productos semielaborados, envases y cierres. Estos procedimientos escritos deben de acatarse.

### **ARTÍCULO 62**

Todos los componentes, productos, envases y cierres deben manejarse y almacenarse de tal manera que se evite cualquier contaminación.

### **ARTÍCULO 63**

Las cajas o bolsas de componentes, productos, envases o cierres deben entarimarse y aislarse de las paredes dejando el espacio suficiente para realizar la inspección.

### **ARTÍCULO 64**

Cada partida de componentes, productos, envases y cierres que ingrese a la fábrica será identificada con su correspondiente número de control, de acuerdo con el orden de ingreso y la codificación establecida. El número de control continuará identificando los materiales durante la cuarentena y su aprobación o rechazo hasta su uso, devolución o destrucción.

El mencionado número de control interno permitirá localizar toda la información con que ingresa cada partida de mercadería.

### **RECEPCIÓN Y ALMACENAMIENTO DE LOS INGREDIENTES, PRODUCTOS SEMIELABORADOS, ENVASE Y CIERRES NO ANALIZADOS**

### **ARTÍCULO 65**

Cada Paridad de componentes, productos, envases y cierres debe examinarse visualmente al ingresar y antes de ser aceptados, verificando su rotulación original y asimismo que la integridad de los empaques ha protegido de contaminación dicho material.

### **ARTÍCULO 66**

Los componentes, productos, envases y cierres permanecerán en cuarentena debidamente rotulados con la etiqueta amarilla o anaranjada propia del establecimiento fabricante durante el

tiempo necesario para ejecutar las pruebas que determinarán su aprobación o rechazo, de acuerdo con los procedimientos escritos para tales fines.

### **CAPITULO III**

#### **PRUEBAS Y APROBACIÓN O RECHAZO DE LOS INGREDIENTES, PRODUCTOS SEMIELABORADOS, ENVASES Y CIERRES**

##### **ARTÍCULO 67**

Cada lote de ingredientes, producto, envases y cierres debe ser retenido mientras no sea muestreado y examinado, por la unidad de control de calidad que emitirá su aprobación o rechazo de acuerdo con los resultados obtenidos.

##### **ARTÍCULO 68**

Se tomarán muestras representativas de cada lote de ingredientes, productos o materiales. El número de recipientes o empaques muestreados así como la cantidad que debe tomarse en cada recipiente o empaque deben basarse en juicios apropiados tales como criterios estadísticos relacionados con la variabilidad de los componentes, los niveles de confiabilidad y el grado de precisión que se requiere, así como los antecedentes de calidad del proveedor y la cantidad necesaria para los análisis y la reserva que se necesita mantener.

##### **ARTÍCULO 69**

Las muestras deberán recogerse de acuerdo con los siguientes procedimientos:

- a) Los envases de los componentes seleccionados se deben limpiar por los medios apropiados.
- b) Los envases deben ser abiertos, muestreados y resellados de manera de prevenir la contaminación de su contenido y la contaminación de otros componentes, de envases y de cierres.
- c) Se usará equipo estéril y técnicas de muestreo asépticas cuando sea necesario.
- d) Cuando se necesite recoger muestras de la parte superior, del centro y del fondo del envase estas muestras no serán mezcladas para las pruebas.
- e) Los envases de las muestras deben ser identificados con la siguiente información: nombre del material muestreado, número del lote, envase del cual se tomó la muestra, fecha en que se tomó la muestra y nombre de la persona que tomó la muestra.
- f) Los envases de los cuales se tomaron las muestras deben ser marcados para indicar en forma clara de cual envase procede cada muestra.

##### **ARTÍCULO 70**

Las muestras deben ser examinadas y analizadas de la siguiente manera:

- a) Se hará por lo menos una prueba para verificar la identidad de cada ingrediente medicinal.
- b) Cada componente será analizado conforme a las especificaciones escritas para pureza, potencia y calidad. En lugar de estas pruebas puede aceptar un resultado de análisis del proveedor, siempre que el fabricante verifique la identidad del componente realizando por lo menos una prueba específica. Este procedimiento puede aplicarse en el caso de proveedores calificados, o sea, aquellos proveedores cuya confiabilidad se ha establecido por una valoración apropiada con base a los resultados de análisis realizados a sus envíos a intervalos apropiados.

c) Los envases deben ser probados de conformidad con procedimientos escritos apropiados. En lugar de estas pruebas el fabricante puede aceptar un certificado de análisis de proveedor, siempre que el fabricante realice por lo menos una identificación visual de estos envases y cierres. Este procedimiento se puede aplicar en el caso de proveedores calificados, o sea, aquellos proveedores cuya confiabilidad se ha establecido por una valoración apropiada con base en los resultados apropiados a sus envíos a intervalos apropiados.

d) Los componentes serán apropiados microscópicamente en los casos apropiados.

e) Cada lote de un componente, envase y cierre que pueda estar expuesto a contaminación por suciedad e insectos o cualquier otro adulterante externo, será examinado de acuerdo con especificaciones establecidas para dicha contaminación.

f) Cada lote de un componente, envase o cierre que pueda estar expuesto a contaminación microbiológica, que sea objetable en vista del uso que pretenda dársele, será sujeto a pruebas microbiológicas antes de ser usado.

#### **ARTÍCULO 71**

Cada lote de componente, envases o cierres debe cumplir con las especificaciones escritas apropiadas para identidad, potencia, calidad y pureza, de conformidad con todos los requerimientos del artículo 70, De esta manera puede ser aprobado y autorizado para su uso. Cualquier lote que no cumpla con alguna de las especificaciones será rechazado.

### **CAPITULO IV**

#### **USO DE LOS INGREDIENTES, PRODUCTOS, ENVASES Y CIERRES APROPIADOS**

#### **ARTÍCULO 72**

Los componentes, productos, envases y cierres aprobados, debidamente rotulados con la etiqueta verde propia del laboratorio farmacéutico local, deben ser utilizados en el mismo orden en que fueron autorizados. Se permite una desviación a este requerimiento únicamente por causas justificadas y en forma temporal.

### **CAPITULO V**

#### **REPETICIÓN DE PRUEBAS EN COMPONENTES, PRODUCTOS, ENVASES Y CIERRES APROBADOS**

#### **ARTÍCULO 73**

Debe fijarse una fecha para el reanálisis de cada materia prima después de su aprobación con el objeto de mantener un control de que sus condiciones se han mantenido sin alteración durante el almacenamiento. Este programa debe ser evaluado mensualmente.

#### **ARTÍCULO 74**

Cuando los componentes, productos, envases y cierres hayan estado expuestos al aire, calor o cualquier otra condición que pudieran afectarlos negativamente, deben repetirse las pruebas o análisis que sean necesarios para verificar su identidad, potencia, calidad y pureza. La unidad de control de calidad procederá de igual manera que si fuera material recién ingresado y le hará la aprobación y rechazo de acuerdo con los resultados.

### **CAPITULO VI**

## **INGREDIENTES, PRODUCTOS, ENVASES Y CIERRES RECHAZADOS**

### **ARTÍCULO 75**

Los componentes, productos, envases y cierres rechazados, debidamente rotulados con la etiqueta roja propia del establecimiento del fabricante serán identificados y controlados bajo un sistema de cuarentena diseñado, para prevenir su uso en la manufactura o cualquier proceso de operación para los cuales no son apropiados.

## **CAPITULO VII ENVASES Y CIERRES PARA FÁRMACOS**

### **ARTÍCULO 76**

Los envases y cierres para fármacos no deben reaccionar con su contenido, absorbiendo o adicionando principios que alteren la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza de la droga fuera de las especificaciones establecidas para garantizar la calidad requerida en cada caso.

### **ARTÍCULO 77**

Los sistemas de cierres de los envases deberán proteger los medicamentos durante su almacenamiento y uso de los factores externos previsible que pueden causar alteración, deterioro o adulteración de los fármacos.

### **ARTÍCULO 78**

Los envases y cierres de los medicamentos estarán limpios y en los casos indicados por la naturaleza de las drogas serán esterilizados y procesados para prevenir condiciones pirogénicas y así asegurar que son aptos para el uso del cual van a ser adecuados.

### **ARTÍCULO 79**

Las especificaciones, métodos de análisis y en los casos indicados los procedimientos de limpieza, esterilización y procesamiento para evitar condiciones pirogénicas de los envases y cierres de los procedimientos, estarán escritos para su debido cumplimiento.

## **TITULO 5 CONTROLES DE LA PRODUCCIÓN Y EL PROCESO**

### **CAPITULO I PROCEDIMIENTOS ESCRITOS; DESVIACIONES**

### **ARTÍCULO 80**

Habrán procedimientos escritos para el control de la producción y demás actividades relacionadas y de los procesos diseñados para garantizar que los productos medicinales tienen la identidad, fuerza, calidad y pureza que pretenda o representan tener. Estos procedimientos escritos, incluyendo los cambios deben ser redactados, revisados, realizados y presentados por la unidad interesada y apropiados o rechazados por la unidad de control de calidad. Deben ser mecanografiados o impresos y no deben tener enmiendas, borrones ni observaciones manuscritas; deben ser distribuidos en las áreas correspondientes y ningún empleado ubicado en las mismas áreas lo puede desconocer.

### **ARTÍCULO 81**

Los documentos de control de la producción y el proceso deben ser registrados durante la ejecución de las funciones respectivas debiendo quedar escritos y firmados, de conformidad con el registro de firmas del laboratorio, inmediatamente después de su realización. Cualquier desviación de los procedimientos deberá quedar registrada y justificada

## **CAPITULO II EL AGREGADO DE LOS COMPONENTES**

### **ARTÍCULO 82**

Los procedimientos escritos de control de la producción y el proceso estarán diseñados para garantizar que los productos medicinales fabricados tienen la identidad, potencia, calidad y pureza que ellos pretenden o representan tener.

El lote se debe formular con las prebiciones necesarias para que el producto terminado no tenga menos del 100% del ingrediente activo declarado en la etiqueta. La aprobación de un producto terminado se define en el artículo 123 de este Reglamento.

### **ARTÍCULO 83**

Dentro de los almacenes de materia prima debe existir una área específica aislada, cerrada y limpia destinada a las operaciones de pesar y medir los ingredientes. Debe estar convenientemente iluminada, dotada con los utensilios y facilidades para dispensar los componentes, con las condiciones adecuadas de temperatura y con los sistemas de extracción de aire y de control de presión para evitar contaminaciones.

### **ARTÍCULO 84**

Los componentes para la manufactura de los productos medicinales deben ser pesados, medidos o subdivididos de manera apropiada. Si un componente es removido del envase original y pasado a otro envase, el nuevo recipiente será identificado con la siguiente información:

- a) Nombre del componente y código del artículo;
- b) Número del control o recibo;
- c) Peso o medida en el nuevo envase;
- d) Lote para el cual fue dispensado el componente, incluyendo el nombre del producto, potencia y número del lote;
- e) Fecha;
- f) Ejecutado por (firma);
- g) Revisado por (firma).

### **ARTÍCULO 85**

Las operaciones de pesar, medir o subdividir los componentes serán supervisados en forma adecuada.

Cada envase de componente dispensado para la manufactura, será examinado por una segunda persona para asegurarse de lo siguiente:

- a) El componente fue aprobado por la unidad de control de calidad.
- b) El peso o medida es correcto tal y como aparece en los registros de producción.
- c) Los envases de los ingredientes fueron correctamente identificados.

### **ARTÍCULO 86**

Cada componente será agregado al lote por una persona y la operación será verificada por una segunda persona.

#### **ARTÍCULO 87**

No pueden fabricarse productos diferentes simultáneamente en un mismo ambiente.

### **CAPITULO 11**

#### **CALCULO DEL RENDIMIENTO**

#### **ARTÍCULO 88**

Los rendimientos reales y los porcentajes de rendimientos teóricos deben ser verificados al concluir cada etapa de la manufactura, proceso, empaque y/o manejo del medicamento.

Estos cálculos serán ejecutados por una persona, verificados independientemente por una segunda persona y serán investigados de inmediato si la desviación está fuera de los límites establecidos.

Uno de los factores que determinan el rendimiento real es la merma por circunstancias durante el proceso.

### **CAPITULO IV**

#### **IDENTIFICACIÓN DEL EQUIPO**

#### **ARTÍCULO 89**

Todos los recipientes para mezclar y almacenar, las líneas de proceso y el equipo mayor usado en la producción de un lote de un producto medicinal estarán debidamente identificados todo el tiempo indicando su contenido y la fase del proceso del lote.

#### **ARTÍCULO 90**

El equipo mayor estará identificado por un código el cual constará en el registro de producción del lote por lo cual se conocerá el equipo específico usado en la manufactura de cada lote de un producto medicinal. En el caso de que haya en la planta de manufactura solamente una pieza de un equipo particular se podrá usar el nombre de ese equipo en lugar de su código.

### **CAPITULO V**

#### **MUESTREO Y ANÁLISIS DE LOS MATERIALES EN PROCESO Y DE LOS PRODUCTOS TERMINADOS**

#### **ARTÍCULO 91**

Para asegurar la uniformidad del lote y la integridad de los medicamentos se establecerán y cumplirán procedimientos escritos de los controles en procesos y de los análisis y pruebas que se ejecutarán en muestras apropiadas de los materiales en proceso de cada lote. Estos controles en proceso se establecerán para verificar los resultados y validar la ejecución de los procesos de la manufactura que pueden ser responsables de causar variabilidad en las características del material en proceso y del producto terminado.

Estos procedimientos de control incluirán los siguientes y otros si fueran necesarios:

- a) variación en peso de tableta o cápsulas;
- b) tiempo de desintegración;
- c) mezcla correcta y suficiente para asegurar uniformidad y homogeneidad;
- d) claridad, perfección pH de las soluciones.

#### **ARTÍCULO 92**

Las especificaciones válidas durante el proceso deberán responder a las mismas para el producto terminado y serán derivadas de promedios aceptables anteriores y de estimaciones de variabilidad

determinados siempre que sea posible por la aplicación de procedimientos estadísticos apropiados. Las pruebas y análisis de las muestras deben garantizar que el material en proceso y el producto terminado cumple con las especificaciones.

#### **ARTÍCULO 93**

Los materiales en proceso se analizarán en forma adecuada para identidad, potencia, calidad y pureza , serán aprobados o rechazados por la unidad de control de calidad, por ejemplo, a, principio o al final de fases significativas o después de un período prolongado de almacenamiento.

#### **ARTÍCULO 94**

Los materiales en proceso que han sido rechazados serán identificados y retenidos para impedir su uso en manufactura o en operaciones del proceso que no son apropiados.

### **CAPITULO VI LIMITES DE TIEMPO EN LA PRODUCCIÓN**

#### **ARTÍCULO 95**

Siempre que sea apropiado se establecerán límites de tiempo para completar cada fase de producción, con el fin de asegurar la calidad del medicamento. Este manejo del tiempo es particularmente importante en la prevención de la condición pirogénica.

La desviación de los límites de tiempo establecidos puede ser aceptada si ella no compromete la calidad del medicamento. Esta desviación debe ser Justificada y documentada.

### **CAPITULO VII CONTROL DE LA CONTAMINACIÓN**

#### **MICROBIOLOGICA**

#### **ARTÍCULO 96**

Se establecerán y cumplirán procedimientos escritos diseñando un sistema para el proceso de lotes que no cumplieron con las especificaciones y las medidas que se deben tomar para asegurar que los lotes reprocesados cumplirán con todas las especificaciones y características establecidas.

#### **ARTÍCULO 97**

Se establecerán y cumplirán procedimientos escritos para prevenir contaminación microbiológica en los medicamentos que deben ser estériles. Estos procedimientos deben incluir la validación de cualquier proceso de esterilización.

### **CAPITULO VIH REPROCESOS**

#### **ARTÍCULO 98**

Se establecerán y cumplirán procedimientos escritos diseñando un sistema para el reproceso de lotes que no cumplieron con las especificaciones y las medidas que se deben tomar para asegurar que los lotes reprocesados cumplirán con todas las especificaciones y características establecidas.

#### **ARTÍCULO 99**

No se ejecutarán procesos sin la debida investigación, revisión y aprobación de la unidad de control de calidad.

### **TITULO 7 CONTROL DEL ETIQUETADO Y EL EMPAQUE**

## **CAPITULO I EXAMEN DE LOS MATERIALES Y CRITERIOS PARA EL USO**

### **ARTÍCULO 100**

Habrán procedimientos escritos con una descripción detallada de la recepción, identificación, almacenamiento, manejo, muestreo, examen y/o prueba de los materiales de etiquetado y empaque; estos procedimientos deben cumplirse.

Se tomarán muestras representativas del material de etiquetado y empaque y se les harán las pruebas o exámenes establecidos cuando se reciben del proveedor y antes de su uso en el proceso de fabricación.

### **ARTÍCULO 101**

Cualquier material de etiquetado y empaque que cumpla con especificaciones escritas puede ser aprobado y liberado para su uso.

Cualquier material que no cumpla con las especificaciones debe ser retenido para prevenir su uso en operaciones para los cuales no sea apropiado.

### **ARTÍCULO 102**

Se deben mantener registros de cada partida de materiales de etiquetado y empaque que se reciba, indicando su ingreso y exámenes o pruebas y la decisión de su aprobación o rechazo.

### **ARTÍCULO 103**

Las etiquetas y cualquier otro material de rotulación o información deben almacenarse separados de acuerdo con el nombre del producto, fuerza, forma dosificada o cantidad de su contenido y debidamente identificados.

El área de almacenamiento de material de etiquetado y empaque debe permanecer con llave y el acceso debe estar restringido únicamente al personal autorizado.

### **ARTÍCULO 104**

Cualquier material de etiquetado y empaque obsoleto, caduco o remanente de producción codificado debe ser destruido.

### **ARTÍCULO 105**

Debe evitarse la impresión masiva de etiquetas para diferentes productos o para diferentes fuerzas del mismo producto o la rotulación del mismo tamaño y formato idéntico o similar y/o esquemas de color.

Si se emplea la impresión masiva las operaciones de etiquetado y empaque deberán ajustarse a procesos especiales de manejo y de control durante la impresión y después de la misma.

### **ARTÍCULO 106**

Los mecanismos de impresión relacionados con las líneas de fabricación para rotular sobre los productos en forma unitaria, deben ser vigilados para asegurar que toda la impresión es conforme con la rotulación especificada en el registro de producción del lote.

## **CAPITULO II EMISIÓN DE LAS ETIQUETAS**

### **ARTÍCULO 107**

Se escribirán procedimientos con suficiente detalle sobre los controles empleados para la emisión de las etiquetas para rotular los productos farmacéuticos y cosméticos. Estos procedimientos deben ser cumplidos.

### **ARTÍCULO 108**

La unidad de control de calidad es la única responsable de la emisión y custodia de las etiquetas de Cuarentena, Aprobado y Rechazado, las cuales serán guardadas en un lugar seguro. Solamente la unidad de control de calidad está autorizada para colocar la etiqueta de Cuarentena en el producto terminado, puede ser colocada en el área de empaque.

#### **ARTÍCULO 109**

El material impreso para la rotulación de cada lote debe ser cuidadosamente examinado para verificar que su identidad es conforme con la rotulación específica en el registro maestro.

#### **ARTÍCULO 110**

Se usarán procedimientos para conciliar las cantidades de etiquetas entregadas, usadas y devueltas para destrucción y se hará una evaluación de las diferencias que se encuentren de la cantidad de unidades de producto terminado y cantidad de etiquetas recibidas cuando dichas diferencias se salgan de los límites estrechos prefijados con base en datos históricos de operación. Estas diferencias deben ser investigadas y los resultados y conclusiones deben quedar registrados.

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

#### **ARTÍCULO 111**

Habrán procedimientos escritos diseñados para asegurar que los materiales etiquetados y empaques son los apropiados y que las etiquetas para los productos farmacéuticos son correctos. Estos procedimientos deben incluir:

- a) Prevención de confusión o contaminación cruzada mediante separación física o espacial de las operaciones de otros productos.
- b) Identificación del producto farmacéutico con un número de lote o de control que permita conocer la historia de la manufactura y del control del lote en referencia.
- c) Examen de los materiales de etiquetado y de empaque en cuanto a su conveniencia y corrección antes de las operaciones de empaque, y registro de ese examen en la hoja de producción correspondiente al lote.
- d) Inspección por la unidad de control de calidad de las instalaciones de etiquetado y empaque inmediatamente antes de su uso para asegurarse de que no ha quedado ningún material de operaciones anteriores. La inspección también debe garantizar que cualquier material etiquetado y empaque que no sea apropiado para operaciones subsecuentes ha sido removido. Los resultados de la inspección se registrarán en la hoja de producción.
- e) Los medicamentos deben estar etiquetados y empacados de manera que se prevean las posibilidades de adulteración.

### **CAPITULO IV INSPECCIÓN DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**

#### **ARTÍCULO 112**

Los productos etiquetados y empacados deben ser examinados durante las operaciones finales para asegurarse que todos los envases y los empaques del lote tienen la etiqueta correcta.

#### **ARTÍCULO 113**

Se tomará una muestra representativa al terminar las operaciones y se examinará visualmente para verificar que la etiqueta es correcta, así como todos los detalles del empaque.

#### **ARTÍCULO 114**

Los resultados de los exámenes se deben registrar en la hoja de producción del lote.

### **CAPITULO V FECHA DE EXPIRACIÓN**

#### **ARTÍCULO 115**

Para asegurarse que un producto farmacéutico cumple con las especificaciones de identidad, fuerza, calidad y pureza al momento de su uso, el producto deberá llevar marcada en la etiqueta una fecha de expiración determinadas, con pruebas apropiadas de estabilidad que ejecutará y evaluará la unidad de Control de Calidad.

#### **ARTÍCULO 116**

La fecha de expiración estará relacionada con las condiciones de almacenamiento indicada en la etiqueta, de acuerdo con los estudios de estabilidad.

#### **ARTÍCULO 117**

Si el medicamento es para reconstituir antes de su uso, debe indicar ambas fechas correspondientes al medicamento y antes de ser reconstituido.

### **TITULO 8 TENENCIA Y DISTRIBUCIÓN**

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

#### **ARTÍCULO 118**

Se establecerán y cumplirán procedimientos escritos que incluyen los siguientes requerimientos:

- a) Cuarentena de los productos antes de ser autorizados por la unidad de Control de Calidad,
- b) Almacenamiento de los productos bajo condiciones apropiadas de temperatura, humedad y luz, de manera que la identidad, fuerza, calidad y pureza no sean afectadas.
- c) Los productos se almacenarán de acuerdo con las condiciones indicadas en su empaque y los almacenes que tengan condiciones especiales, para dichos productos, se controlaran periódicamente.
- d) Se inspeccionará periódicamente en todos los almacenes la rotación y la fecha de expiración de los productos.

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

#### **ARTÍCULO 119**

Se establecerán y cumplirán procedimientos escritos describiendo la distribución de los productos. Estos procedimientos incluirán:

a) Un procedimiento en el cual se establece que se distribuirán primero las partidas que se aprobaron primero, así sucesivamente. Se puede permitir una desviación de este requisito si la desviación es temporal y justificada.

b) Un sistema mediante el cual la distribución de cada lote de medicamentos se puede localizar rápidamente para facilitar su decomiso si fuera necesario.

## **TITULO 9 CONTROLES DE LABORATORIO**

### **CAPITULO I REQUISITOS GENERALES**

#### **ARTÍCULO 120**

El establecimiento de especificaciones, estándares, planes de muestreo, procedimientos de análisis y cualquier otro mecanismo de control de laboratorio debe ser redactado por la unidad interesada y luego revisada y aprobada por la unidad de Control de Calidad.

Los procedimientos deben ser cumplidos y registrados en el momento de su ejecución. Cualquier desviación de los parámetros escritos sobre especificaciones, estándares, planes de muestreo, procedimientos de análisis y cualquier otro mecanismo de control será registrado y justificado.

#### **ARTÍCULO 121**

Los reactivos químicos, las sustancias y cepas de referencia deben ser preparados, identificados, conservados y utilizados de acuerdo con instrucciones definidas y escritas que garanticen la validez de su uso.

#### **ARTÍCULO 122**

Los controles de laboratorio deberán incluir el establecimiento de especificaciones apropiadas y científicamente significativas, estándares, planes de muestreo y procedimientos de análisis diseñados para asegurar que los componentes, envases, cierres, productos en proceso, etiquetas y productos terminados están de conformidad con las especificaciones para identidad, fuerza, calidad y pureza.

Los controles de laboratorio incluyen:

a) Determinación, de conformidad con especificaciones escritas apropiadas, para la aceptación de cada partida dentro de cada envío de componentes, envases, cierres y etiquetas usadas en la manufactura, empaque o tenencia de productos farmacéuticos. Las especificaciones incluirán una descripción del muestreo y procedimientos de análisis usados. Las muestras serán representativas y adecuadamente identificadas. Dichos procedimientos requerirán también reanálisis apropiados de cualquier componente, recipiente o cierre que sea susceptible de sufrir deterioro.

b) Determinación, de conformidad con descripciones escritas, de procedimientos de muestreo y especificaciones apropiadas para material en proceso. Dichas muestras serán representativas y apropiadamente identificadas.

c) Determinación, de conformidad con descripciones escritas, de procedimientos de muestreo, análisis y especificaciones apropiadas para productos terminados.

Dichas muestras serán representativas e identificadas en forma apropiada.

d) Se hará la calibración de instrumentos, aparatos, manómetros y dispositivos de registro e intervalos convenientes y establecidos de acuerdo con un programa escrito que contenga direcciones específicas, frecuencias, límites de exactitud y precisión y previsiones para accionar correctivas en caso de que la exactitud o la precisión no se cumplan.

Los instrumentos, aparatos, manómetros y dispositivos de registro que no cumplan con las especificaciones establecidas no deberán usarse.

## **CAPITULO II PRUEBAS Y AUTORIZACIÓN PARA LA DISTRIBUCIÓN**

### **ARTÍCULO 123**

Para cada lote de producto se realizarán las pruebas de laboratorio a fin de verificar su conformidad con las especificaciones, incluyendo la identidad y fuerza de cada principio activo como requisito para su aprobación.

Los porcentajes máximo y mínimo permitido de contenido de los principios activos y otros componentes en el producto terminado deben ser de conformidad con las monografías correspondientes y cualquier otra especificación previamente establecida en la Fórmula Maestra.

### **ARTÍCULO 124**

Se harán pruebas de laboratorio apropiadas a cada lote cuando sea necesario que el producto esté libre de microorganismos objetables.

### **ARTÍCULO 125**

Se escribirán y cumplirán procedimientos para el muestreo y pruebas, incluyendo el método de muestreo y el número de unidades por lote que se debe analizar.

### **ARTÍCULO 126**

La unidad de Control de Calidad establecerá un criterio de aceptación adecuado para verificar que cada lote cumple con las especificaciones como condición de su aprobación. El criterio estadístico incluirá los niveles apropiados de aceptación y de rechazo.

### **ARTÍCULO 127**

Los métodos para ejecutar las pruebas estarán escritos para que sean exactas, sensibles, específicas y reproducibles a fin de contar con documentación para la validación de los procesos.

### **ARTÍCULO 128**

Los productos que no cumplen con las especificaciones escritas y con cualquier criterio relevante establecido de control de calidad serán rechazados. Se harán reprocesos únicamente cuando sean técnicamente posibles y aceptables y el material reprocesado será aceptado únicamente si cumple con las especificaciones y otros criterios relevantes de calidad establecido y vigente para el material o producto terminado que se está tratando de obtener.

## **CAPITULO III PRUEBAS DE ESTABLECIDA**

### **ARTÍCULO 129**

La unidad de Control de Calidad establecerá un programa de pruebas escrito y diseñado para definir las características de estabilidad de los productos. Los resultados de estas pruebas de estabilidad se usarán para establecer condiciones apropiadas de establecimiento y fechas de expiración.

El programa incluirá:

- a) Tamaño de la muestra e intervalos para la ejecución de las pruebas basado en criterios estadísticos para cada atributo que se examine.
- b) Condiciones de establecimiento para las muestras obtenidas para las pruebas.
- c) Métodos de pruebas específicos, confiables y significativos.

d) Las pruebas del producto se deben de hacer en el mismo sistema de envase-cierre en el cual sale al mercado.

e) Prueba de los productos para reconstruir en el momento de dispensarlos y después de ser reconstituidos.

#### **ARTÍCULO 130**

Se analizará un número adecuado de lotes del producto para definir una fecha apropiada de expiración y se mantendrá un registro de estos datos. Se pueden usar estudios acelerados combinados con información básica de establecida de los componentes, de los productos y del sistema envase-cierre para respaldar fechas tentativas de expiración cuando no se dispone de suficiente estudio de vida útil (en el estante) y los estudios se están realizando. Cuando se usan datos de estudios acelerados para proyectar una fecha tentativa de expiración que va más allá de la fecha basada en estudios de vida en el estante, deben realizarse estudios de estabilidad incluyendo pruebas de los productos a intervalos apropiados hasta verificar la fecha tentativa de expiración o fijar la fecha apropiada de expiración

#### **ARTÍCULO 131**

Para los productos homeopáticos los requisitos en este aspecto son:

a) Habrá una evaluación por escrito sobre estabilidad basada por lo menos en las pruebas o exámenes de la compatibilidad de los ingredientes, basados en la experiencia comercial del producto, para indicar que no hay degradación del producto para el período de uso normal o esperado.

b) La evaluación de la estabilidad se basará en el mismo sistema de envase-cierre en que se comercializa el producto.

### **CAPITULO IV REQUISITOS DE PRUEBAS ESPECIALES**

#### **ARTÍCULO 132**

Se escribirán y cumplirán procedimientos para realizar pruebas apropiadas para esterilidad, partículas extrañas y pirógenos en cada lote de los productos que deben tener estas condiciones y cuyos resultados deben cumplir con los requisitos establecidos.

#### **ARTÍCULO 133**

Se escribirán y cumplirán establecimientos para verificar que cada lote de ungüento oftálmico cumple con las especificaciones referentes a la presencia de partículas extrañas y sustancias ásperas o abrasivas.

#### **ARTÍCULO 134**

Se escribirán y cumplirán establecimientos para verificar que cada lote de formas dosificadas de liberación controlada cumple con las especificaciones referentes a la velocidad de liberación de cada ingrediente activo.

### **CAPITULO V MUESTRAS DE RESERVA**

#### **ARTICULO 135**

Se debe retener una muestra representativa debidamente identificada por lotes en cada cargamento de todo ingrediente activo. La muestra debe ser una cantidad de por lo menos el doble de la cantidad necesaria para realizar todas las pruebas requeridas para verificar que el ingrediente cumple con todas las especificaciones establecidas. Las muestras serán retenidas por lo menos

durante un año después de la fecha de expiración del último lote del producto que contenga el ingrediente que representa la muestra.

#### **ARTICULO 136**

Los ingredientes cuya etiqueta indique condiciones especiales de almacenamiento y conservación se deben mantener en las condiciones señaladas y en el mismo sistema de envase-cierre inmediato en que se comercializa o en un sistema que tenga esencialmente las mismas características.

#### **ARTICULO 137**

Se deben mantener muestras representativas por lotes de los productos terminados durante un período por lo menos de un año después de la fecha de expiración del producto y se conservarán en su acondicionamiento final.

#### **ARTICULO 138**

Las muestras de reserva se deben examinar visualmente en forma periódica, por lo menos una vez al año. Cualquier signo de deterioro que se detecte será investigado exhaustivamente y se escribirá un informe de la investigación y las medidas que de ella se deriven.

#### **ARTICULO 139**

Todas las muestras retenidas se almacenarán en un local cerrado destinado exclusivamente para este uso. Estarán correctamente clasificadas, se conservarán en las condiciones habituales de su almacenamiento y estarán bajo la responsabilidad de la unidad de control de calidad.

### **CAPITULO VI**

#### **ANIMALES DE LABORATORIO**

#### **ARTICULO 140**

Los animales usados en las pruebas para verificar la conformidad de los componentes, materiales en proceso o productos terminados con las especificaciones establecidas serán mantenidos y controlados de manera que pueda asegurarse que su condición es satisfactoria para el uso para el cual se han destinado. Los animales estarán identificados y se mantendrán registros adecuados que muestren la historia del uso que se les ha dado.

### **CAPITULO VII**

#### **CONTAMINACIÓN CON ANTIBIÓTICOS HORMONAS Y ANTINEOPLASICOS**

#### **Artículo 141**

Si existiere la posibilidad razonable de que un producto farmacéutico haya estado expuesto a contaminación con otro producto farmacéutico, será sometido a prueba para determinar la presencia de los contaminantes. Si se encontraran niveles detectables, el producto contaminado no se pondrá a disposición del mercado.

*(Así reformado mediante el artículo 1° del decreto ejecutivo N° 23950 del 6 de enero de 1995).*

### **TITULO 10**

#### **REGISTROS E INFORMES**

## **CAPITULO I**

### **REQUISITOS GENERALES**

#### **ARTICULO 142**

Cualquier registro de producción, control y distribución correspondiente a un lote de un producto medicinal se debe mantener por lo menos un año después de la fecha de expiración del lote en referencia bajo la responsabilidad de la unidad de control de calidad.

#### **ARTICULO 143**

Se deben mantenerlos registros de todos los componentes incluyendo envases, cierres y material de etiquetado, por lo menos un año después de la fecha de expiración del último lote de producto en que se haya usado cada uno de dichos componentes.

#### **ARTICULO 144**

Todos los registros o copias de ellos deben estar disponibles de inmediato para la inspección autorizada durante el período de retención en el establecimiento donde se realizan las actividades descritas en los registros. Estos documentos pueden ser reproducidos por fotocopia o por otros medios de reproducción como parte de la inspección. Los registros que pueden ser recuperados de inmediato desde otro local por medio de computadora u otro recurso electrónico deben reunir todos los requisitos de los documentos originales.

#### **ARTICULO 145**

Los registros pueden ser retenidos en su forma original o como copias fieles tales como fotocopias, microfilm, microfichas o cualquier otra reproducción exacta del documento original.

#### **ARTICULO 146**

Los registros escritos deben mantenerse de manera que puedan ser usados para evaluar, por lo menos una vez al año, las normas de calidad de cada producto para determinar la necesidad de cambios en las especificaciones de los componentes o en los procedimientos de manufactura o de control. Los procedimientos escritos que serán establecidos y cumplidos para estas evaluaciones incluirán disposiciones para:

- a) Revisión de los registros relacionados con el lote, sea aprobado o rechazado.
- b) Revisión de quejas, retiros, productos devueltos o recuperados y cualquier investigación relacionada con cada producto.

#### **ARTICULO 147**

Se establecerán procedimientos para asegurar que los responsables legales de la empresa, cuando ellos no están involucrados en forma directa e inmediata con los reclamos, sean notificados por escrito de cualquier investigación relacionada con las regulaciones de los organismos oficiales dirigidas al cumplimiento de las Buenas Practicas de Manufactura.

## **CAPITULO II**

### **REGISTRO DEL USO Y LIMPIEZA DEL EQUIPO**

#### **ARTICULO 148**

Habr  un registro escrito del mantenimiento, uso y limpieza (excepto el mantenimiento de rutina como la lubricaci3n y los ajustes) del equipo mayor en cuadernos individuales que mostrarán la fecha, tiempo, producto y número de lote de cada partida procesada. Si el equipo se dedica a un solo producto no se necesitan cuadernos individuales para el equipo tomando en cuenta que los lotes o partidas de cada producto siguen un orden numérico y se manufacturan también en secuencia numérica. Cuando se use un solo equipo los registros de limpieza, mantenimiento y uso serán parte del registro del lote. Las personas que supervisan la limpieza y mantenimiento deberán fechar y firmar el cuaderno de registro indicando que el trabajo está ejecutado. Los registros en el cuaderno se harán en orden cronol3gico.

### **CAPITULO III**

#### **REGISTRO DE LOS COMPONENTES PRODUCTOS, ENVASES, CIERRES Y ETIQUETAS**

##### **ARTICULO 149**

Estos registros deberán incluir lo siguiente:

- a) La identidad y cantidad de todo cargamento de cada lote de componentes, envases, cierres y etiquetas; el nombre del proveedor, el (los) número (s) del lote del suplidor si es conocido; el número de c3digo de la mercadería y la fecha de recepci3n. También debe registrarse el nombre y localizaci3n del fabricante en el caso de que el proveedor no sea el propio fabricante.
- b) Los resultados de cualquier prueba o examen realizado de acuerdo con las técnicas de muestreo establecidas y las conclusiones que se han derivado de dichas pruebas.
- c) Un registro del inventario de cada componente, envase y cierre y una reconciliaci3n del uso de cada lote de cada componente. El registro del inventario deberá contener suficiente informaci3n para relacionar el uso de cada lote de producto terminado con uso de cada lote de sus componentes, envases y cierres.
- d) La documentaci3n del examen y revisi3n de las etiquetas y todo el material de empaque que garantice su conformidad con las especificaciones establecidas.
- e) El destino de cualquier material rechazado sean componentes, envases, cierres, etiquetas y material de empaque.

### **CAPITULO IV**

#### **EMISI3N DE LAS FORMULAS MAESTRAS DE PRODUCCI3N Y CONTROL**

##### **ARTICULO 150**

Para asegurar la uniformidad entre cada una de las partidas con las demás del mismo producto deben prepararse registros maestros de producci3n y control de cada producto, incluyendo el tamaño del lote, fechados y firmados, de conformidad con el registro de firmas del laboratorio, por una persona y revisados, fechados y firmados por una segunda persona. La preparaci3n, revisi3n, aprobaci3n y emisi3n del Registro Maestro de Control y Producci3n estarán descritas en un procedimiento el cual deberá ser cumplido.

##### **ARTICULO 151**

Los registros de la f3rmula maestra de producci3n y control deben incluir:

- a) El nombre y fuerza del producto y una descripci3n de la forma dosificada.
- b) El nombre y peso o medida de cada ingrediente activo por unidad dosificada o por unidad de peso o medida del producto y un informe del peso o medida total de cada unidad dosificada.
- c) Una lista completa de los componentes designados por nombres y c3digos suficientemente específica para indicar cualquier característica especial.
- d) Un informe del peso y medida de cada componente, usando en todos los casos el sistema métrico. Se pueden permitir variaciones razonables en la cantidad de los componentes necesaria

para la preparación de la forma dosificada, siempre que se registre la justificación en la hoja de producción y control.

e) Un informe relacionado con cualquier exceso de algún componente.

f) Un informe del peso u medida teórico durante el etapas' apropiadas del proceso.

g) Un informe del rendimiento teórico, incluyendo los porcentajes máximo y mínimo. Cualquier resultado fuera de los límites debe ser investigado.

h) Una descripción de los envases del producto, cierres y material de empaque, incluyendo una muestra de cada etiqueta, y todo el material de etiquetado, fechado y firmado, de conformidad con el registro de firmas del laboratorio, por la persona o personas responsables de la aprobación de dicho material. El registro de firmas está bajo la responsabilidad de la unidad de control de calidad.

i) Instrucciones completas de manufactura y control, procedimientos de muestreo y análisis, especificaciones, anotaciones especiales y precauciones que se deben tener.

## **CAPITULO V**

### **REGISTROS DE PRODUCCIÓN Y CONTROL DE CADA LOTE**

#### **ARTICULO 152**

La unidad de control de calidad emitirá una orden de producción y control para cada lote que tendrá la información completa referente a la fabricación y control de cada partida. Estos registros incluirán:

a) Una reproducción exacta del registro de la fórmula maestra y de control, chequeado para verificar exactitud, fechado y firmado de conformidad con el registro de firmas del laboratorio.

b) Documentación de cada paso significativo en la manufactura, proceso y empaque, incluyendo:

b. 1) fechas;

b. 2) identidad del equipo principal y de las líneas usadas;

b. 3) identidad específica de cada lote de componentes o material usado durante el proceso;

b.4) pesos y medidas de los componentes usados en el curso del proceso

b. 5) resultados del control de Laboratorio del material en proceso;

b. 6) inspección del área de etiquetado y empaque antes y después del uso;

b. 7) un informe del rendimiento real y un informe del porcentaje del rendimiento teórico en fases apropiadas del proceso;

b. 8) registros completos del control de etiquetado, incluyendo muestras de todas las etiquetas usadas;

b. 9) descripción de los envases y cierres del producto;

b.10) cualquier muestreo realizado;

b. 11) identificación de las personas que ejecutan y supervisan directamente o que revisan cada paso significativo durante la operación;

b. 12) la investigación relacionada con cualquier discrepancia entre los resultados y las especificaciones establecidas;

b. 13) resultados de los exámenes realizados de acuerdo con las especificaciones y los planes de muestreo.

#### **ARTICULO 153**

En el caso de los productos importados en forma semielaborada se solicitará a los fabricantes copias de todos los controles correspondientes a cada lote que se recibe. Esta documentación forma parte de los registros del producto terminado localmente.

## **CAPITULO VI**

### **REVISIÓN DE LOS REGISTROS DE PRODUCCIÓN**

## **ARTICULO 154**

La unidad de control de calidad revisará y aprobará todos los registros de producción y control, incluyendo el etiquetado y empaque, para verificar el cumplimiento de los procedimientos escritos y aprobados. No se distribuirá ningún producto que no haya sido autorizado por la unidad de control de calidad con base en la revisión y aprobación que se mencionaron en este mismo artículo. Cualquier discrepancia no justificada (incluyendo falta de conformidad entre el rendimiento teórico de la fórmula maestra y el rendimiento real en los registros de la orden de producción, excediendo cualquier límite sea el máximo o el mínimo) o cualquier otra falla en la cual un componente del lote no cumpla con alguna de las especificaciones establecidas, será ampliamente investigada. La investigación se extenderá a otros lotes con el mismo ingrediente y a otros productos que puedan estar asociados con la falla o discrepancia específica. Se escribirá un informe de la investigación incluyendo las conclusiones y el seguimiento de las acciones tomadas y se adjuntará al registro correspondiente.

## **CAPITULO VII**

### **REGISTROS DE LABORATORIO**

## **ARTICULO 155**

Los registros de laboratorio deben incluir datos completos derivados de todas las pruebas y ensayos necesarios para asegurar el cumplimiento de las especificaciones y límites establecidos, incluyendo los siguientes requisitos:

- a) Una descripción de la muestra recibida para analizar, con identificación de su origen (lugar de donde fue obtenida la muestra, cantidad, número de lote o de otro código que lo identifique, fecha en que fue tomada la muestra y fecha en que la muestra fue recibida para analizar.
- b) Un informe de cada método usado en el análisis de la muestra. El informe indicará la localización de los datos que establecen que los métodos usados en el análisis de la muestra cumplen con las normas apropiadas de exactitud y confiabilidad aplicables al producto analizado. Si el método empleado está en las revisiones vigentes de la Farmacopea de los Estados Unidos o del Formulario Nacional, en otros libros como el Book of Methods o en los métodos vigentes de la Association of Official Analytical Chemists o en otra referencia de normas reconocida, o si se detalla en la aprobación de una droga nueva si el método de referencia no ha sido modificado, será suficiente un informe indicando el método y la referencia que se ha usado. La conveniencia de los métodos de análisis usados será verificada en las condiciones reales de uso.
- c) Un informe del peso o medida de la muestra usada para cada prueba.
- d) Un registro completo de todos los datos obtenidos en el curso de cada prueba, incluyendo gráficos, cuadros, diagramas y espectros de los instrumentos de laboratorio, apropiadamente identificados para mostrar el componente específico, envase, cierre, material en proceso y producto terminado y lote analizado.
- e) Un registro de todos los cálculos realizados en relación con el análisis, incluyendo unidades de medida, factores de conversión y factores de equivalencia.
- f) Un informe de los resultados de las pruebas y si los resultados son compatibles con las normas establecidas de identidad, fuerza, calidad y pureza de los componentes, envases, cierres, material en proceso o productos analizados.
- g) Firma, de conformidad con el registro de firmas del laboratorio, de la persona que realizó cada análisis y la fecha en que lo ejecutó.
- h) Firma, de conformidad con el registro de firmas del laboratorio, de la segunda persona que revisó los registros originales en cuanto a exactitud, que la información está completa y que los resultados cumplen con las normas establecidas.

## **ARTICULO 156**

Se deben mantener registros completos de cualquier modificación de un método establecido en determinado análisis. Estos registros deberán incluir la razón por la cual se hizo la modificación y los datos para verificar que la modificación produjo resultados que son por lo menos tan exactos y confiables para el material en prueba como el método originalmente establecido.

#### **ARTICULO 157**

Se mantendrán registros completos de cualquier prueba y estandarización de las normas de referencia del laboratorio, reactivos y soluciones estándar.

#### **ARTICULO 158**

Se mantendrán registros completos de la calibración periódica de los instrumentos de laboratorio, aparatos, manómetros y dispositivos de registro de conformidad con el artículo 122 párrafo d) de este Reglamento.

#### **ARTICULO 159**

Se mantendrán registros de todas las pruebas de estabilidad realizadas de acuerdo con los artículos 129 y 130 de este Reglamento.

### **CAPITULO VIII**

#### **REGISTROS DE DISTRIBUCIÓN**

#### **ARTICULO 160**

Se mantendrán registros que contengan el nombre y fuerza del producto y una descripción de la forma dosificada, nombre y dirección del consignatario, fecha y cantidad enviada y número de lote del producto.

### **CAPITULO IX**

#### **ARCHIVO DE RECLAMOS**

#### **ARTICULO 161**

Se establecerán y seguirán procedimientos escritos para el manejo de las quejas, sean orales o escritas, en relación con cualquier producto. Estos procedimientos deberán incluir disposiciones para que la unidad de control de calidad revise cualquier queja referente a fallas en el cumplimiento de las especificaciones o cualquier otro aspecto de calidad, para lo cual realizará una investigación según lo indicado en el artículo 154 de este Reglamento.

#### **ARTICULO 162**

Se mantendrá un registro escrito de cada queja en un archivo del establecimiento fabricante. El expediente que corresponde a una queja sobre determinado producto se conservará por lo menos durante un año después de la fecha de expiración del producto o un año después de la fecha en que se recibió la queja, siendo de estas fechas aquella que sea más lejana.

#### **ARTICULO 163**

El registro escrito de cada queja debe incluir el nombre y fuerza del producto, número de lote, nombre del reclamante, naturaleza de la queja y respuesta al reclamante.

#### **ARTICULO 164**

Una vez realizada la investigación de acuerdo con el artículo 154 de este Reglamento se incluirán en el informe los resultados de la investigación, las acciones tomadas y el seguimiento, y se conservará esta documentación de acuerdo con el artículo 162 de este Reglamento.

#### **ARTICULO 165**

En el caso de que no se ejecute la investigación de la queja, el informe escrito debe justificar la razón por la cual se decidió no investigar y el nombre y cargo dentro de la Empresa fabricante de la persona responsable de tal decisión.

### **TITULO 11**

#### **PRODUCTOS DEVUELTOS Y RECUPERADOS**

##### **CAPITULO I**

##### **DEVOLUCIÓN DE PRODUCTOS**

#### **ARTICULO 166**

Los productos devueltos serán guardados debidamente identificados como tales. Los productos devueltos que hayan estado sometidos a condiciones inadecuadas de almacenamiento o cuyo contenido, envase, empaque o etiquetas muestren signos de deterioro que puedan establecer dudas acerca de su identidad, seguridad, fuerza, calidad o pureza deben ser destruidos, a menos que por análisis, pruebas y otras investigaciones se pueda probar que el producto cumple con las especificaciones de seguridad, identidad, fuerza, calidad y pureza. Un producto farmacéutico puede ser reprocesado únicamente cuando se establece que el producto subsiguiente cumplirá con las especificaciones que garanticen su seguridad, identidad, fuerza, calidad y pureza. Se mantendrán registros de los productos devueltos con el nombre y la etiqueta con la potencia de la forma dosificada, el número de lote, razón de la devolución, cantidad devuelta, fecha de esta disposición y decisión final acerca del producto devuelto. Si la razón de la devolución involucra lotes asociados realizará una investigación apropiada de acuerdo con el artículo 154 de este Reglamento. Se escribirán y cumplirán procedimientos acerca de la tenencia, ensayos y reproceso, si se justifica, de acuerdo con las normas técnicas y oficiales, de los productos medicinales devueltos.

##### **CAPITULO II**

##### **RECUPERACIÓN DE PRODUCTOS**

#### **ARTICULO 167**

No deberán recuperarse ni devolverse al mercado los productos medicinales que hayan estado sujetos a condiciones inapropiadas de almacenamiento como temperatura o humedad fuera de los límites permitidos para su conservación, humo, gases, presión, envejecimiento o radiaciones a causa de incendios, accidentes o fallas de equipo. Cuando exista una duda o posibilidad de que los productos sometidos a condiciones como las mencionadas puedan ser recuperados, se diseñará un programa de recuperación con base en las siguientes evidencias:

- a) pruebas y ensayos de laboratorio cuyos resultados garanticen que el producto cumple con las especificaciones establecidas acerca de identidad, seguridad, fuerza, calidad y pureza;
- b) inspección de las instalaciones donde estuvo almacenado el producto y de cuya evaluación se pueda aceptar que el producto no estuvo sometido a condiciones inadecuadas de almacenamiento a causa del desastre o accidente. Las pruebas organolépticas serán aceptadas únicamente como evidencia suplementaria de que los productos cumplen con las especificaciones referentes a

identidad, fuerza, calidad y pureza. Se mantendrán registros con el nombre, número de lote y toda la información relacionada con las disposiciones tomadas para los productos mantenidos en esta condición.

## **TITULO 12**

### **INSPECCIÓN DE PLANTA Y AUTOINSPECCION**

#### **CAPITULO I**

##### **INSPECCIÓN DE PLANTA**

###### **ARTICULO 168**

Los responsables de la producción y del control de calidad o las personas que ellos designen coordinarán una inspección general de la Planta por lo menos una vez al mes para verificar que las condiciones de higiene, orden y seguridad se mantienen de acuerdo con las especificaciones. Cualquier condición no satisfactoria será corregida de inmediato

#### **CAPITULO II**

##### **AUTOINSPECCION**

###### **ARTICULO 169**

El Regente Farmacéutico junto con una o dos personas más del grupo técnico revisarán en forma detallada y periódica, por lo menos una vez al año, en una secuencia de acuerdo con las necesidades de cada área, el cumplimiento de todas las operaciones de trabajo establecidas en los procedimientos estándar de operación. Cualquier desviación en el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes será corregida *de* inmediato y se establecerán las previsiones para erradicar y evitar cualquier práctica incorrecta que se hubiera detectado.

###### **ARTICULO 170**

La autoinspección o una auditoria de calidad interna o externa un exime al establecimiento fabricante de las inspecciones oficiales exigidas por ley o por las circunstancias contempladas en los reglamentos respectivos.

**TITULO 13**  
**VIGENCIA DEL REGLAMENTO**  
**CAPITULO I**  
**LABORATORIOS ACTUALES**

**ARTICULO 171**

Los laboratorios farmacéuticos (Ley General de Salud artículo 95 inciso c) que se encuentren funcionando a la fecha, contarán con un año, a partir de la publicación de este Reglamento, para ajustar sus instalaciones, medios y procedimientos a las normas de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos que elaboran.

**CAPITULO II**  
**INSTALACIÓN DE NUEVOS LABORATORIOS**

**ARTICULO 172**

Los laboratorios farmacéuticos que se instalen (Ley General de Salud artículo 98) a partir de la fecha de publicación de este Reglamento, deberán cumplir con todas las normas de Buenas Prácticas de Manufactura incluidas en la presente Ley para fabricar los productos cuyo registro soliciten. Rige a partir de su aprobación.

*Este reglamento deroga el Decreto No. 17668-5*

Dado en la Presidencia de la República - San José, a los once días del mes de diciembre de mil novecientos noventa y uno.

Transitorio I.- Los Laboratorios farmacéuticos que se encuentren en operación en la actualidad, contarán con un plazo de seis meses contados a partir de la publicación del presente Decreto Ejecutivo, para adecuar sus instalaciones, medios y procedimientos, a las normas reglamentarias aquí establecidas.

*(Así adicionado mediante el artículo 1° del decreto ejecutivo N° 23950 del 6 de enero de 1995).*

Transitorio II.- Los Laboratorios farmacéuticos que produzcan antibióticos, hormonas o citostáticos, deberán demostrar al Ministerio de Salud que cuentan con los procedimientos y sistemas de producción que garanticen la contaminación no cruzada.

*(Así adicionado mediante el artículo 1° del decreto ejecutivo N° 23950 del 6 de enero de 1995).*