



Presidencia de la República  
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Decreto N° 637

3

POI EL CUAL SE REGLAMENTA EL ARTÍCULO N° 28°, DE LA LEY N° 1.119/97, Y SE APRUEBAN SUS ANEXOS.

Asunción, 12 de Enero de 1.999.-

VIS O: El Artículo 28°, de la Ley N° 1.119/97, en el cual se establece que la autoridad sanitaria nacional realizará un control periódico de calidad de las especialidades farmacéuticas existentes en el mercado de materias primas, productos semielaborados y productos terminados, material de envasado, estado de conservación, transporte y ventas, a los efectos de verificar si mantienen las condiciones establecidas en la autorización y registro de las mismas; y,

N° 145

CONSIDERANDO: La necesidad de establecer normas y procedimientos a ser implementados para el cumplimiento de la disposición supra-indicada;

POI TANTO, en uso de sus atribuciones constitucionales,

EL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA DEL PARAGUAY

DECRETA:

Artículo 1°.- Apruébanse los Anexos I, II y III, en los cuales se establecen procedimientos para el control de calidad de productos para la salud y otros, que forman parte de ese Decreto.

*[Handwritten signature]*



Presidencia de la República  
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Decreto N° 1.637

**POR EL CUAL SE REGLAMENTA EL ARTÍCULO N° 28°, DE LA LEY N° 1.119/97, Y SE APRUEBAN SUS ANEXOS.**

- 2 -

- Artículo 2°.-** Establécese que a los efectos del Anexo III, se referenciará a la Resolución G.M.C. N° 004/92, Reglas sobre Prácticas Adecuadas para la Inspección de Calidad de Medicamentos, internalizadas por el Decreto N° 17.057, del 29 de abril de 1.997;
- Artículo 3°.-** Establécese que el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, determinará el Laboratorio encargado de realizar el Control de los Productos;
- Artículo 4°.-** Facúltase al Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, a conformar una Comisión Interinstitucional, con los sectores involucrados, la cual estará presidida por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria, a los efectos del mejor cumplimiento del presente Decreto;
- Artículo 5°.-** Dispóngase que cualquier infracción cometida a disposiciones del Decreto y sus anexos, se regirá por procedimientos y sanciones, conforme al Código Sanitario, a la Ley N° 1.119/97 y a las reglamentaciones correspondientes;
- Artículo 6°.-** Todas las disposiciones contrarias al presente Decreto, quedan derogadas;
- Artículo 7°.-** Comuníquese, publíquese y dése al Registro Oficial.

*El Director de Asesoría*

*J. J. J.*



ANEXO I

PROCEDIMIENTO DE OFICIO

1. La Dirección de Vigilancia Sanitaria, periódicamente procederá a tomar muestra de productos, cuya comercialización este vigente, con el objeto de verificar la calidad de los mismos. Sean estos establecimientos:
  - a) Farmacéuticos y Afines.
  - b) De Higiene, Tocador, Belleza, Domisanitarios y Afines.
2. La Dirección de Vigilancia Sanitaria procederá y buscará un sistema adecuado para la ejecución del Programa de Control de Calidad de Oficio.
3. En caso de que la Dirección de Vigilancia Sanitaria determine como uno de los sistemas de Control de Calidad el sorteo de los Productos registrados por los establecimientos respectivos, sean ellos personas físicas o jurídicas.
4. Una vez que la Dirección de Vigilancia Sanitaria designe por uno u otro sistema a los Laboratorios para efectuar los análisis de control correspondiente, se acordará la cantidad de muestra necesaria, para su realización, previa notificación al Regente del Laboratorio Nacional productor o importador.
5. La Dirección de Vigilancia Sanitaria seleccionará tres locales de expendio para la toma de muestras, a través de sus funcionarios debidamente autorizados. El establecimiento Nacional sea productor o importador, podrá nombrar un representante para el acto:
  - a) Los funcionarios de la Dirección de Vigilancia Sanitaria retirarán la cantidad de muestras necesarias, labrándose acta en donde constará:



Presidencia de la República  
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Decreto N° 1637

HOJA N° 2

- Fecha y hora del acto.
- Nombre y dirección del local de expendio.
- Nombre y número de Registro Profesional del Regente del local de expendio.
- Producto y cantidad tomada para la muestra.
- Condiciones de envase, fecha de vencimiento, número de lote, cantidad total del producto en posesión del local y números de lotes.
- Condiciones de almacenamiento y observaciones.
- Suscribirán el acta los funcionarios de la Dirección de Vigilancia Sanitaria intervinientes, el Regente del local del expendio y/o persona responsable y el representante del productor o importador.

La ausencia del Regente y/o representante del productor o importador, deberá constar en el acta, lo mismo la negativa a firmar de unos de ellos.

b. Si el local no posee el producto requerido se dejará constancia de hecho y se pasará a verificar a otros locales seleccionados.

6. Las muestras tomadas por los funcionarios de la Dirección de Vigilancia Sanitaria, se acomodarán en un contenedor adecuado, el cual será sellado y firmado por los intervinientes.
7. El acta será redactada en tres copias:
  - La copia original para la Dirección de Vigilancia Sanitaria.
  - Una copia para el local de expendio, y
  - La última para el productor o importador.
8. La Dirección de Vigilancia Sanitaria remitirá las muestras con un fotocopia autenticada del Acta al Laboratorio responsable para efectuar los análisis de control de calidad, en un plazo no mayor de 72 horas.

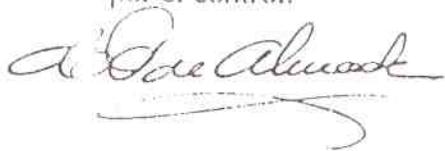


Presidencia de la República  
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Decreto N° 1.637

INCISA N° 3

9. El o los Laboratorios responsables de efectuar los análisis de control de calidad, previamente verificarán el Acta y el contenedor con las muestras en el momento de la recepción, e informarán cualquier anomalía en las mismas a la Dirección de Vigilancia Sanitaria, antes de proceder a la realización de los análisis.
10. La copia del acta que obra en poder del local de expendio, será suficiente prueba para la reposición de las muestras tomadas por funcionarios de la Dirección de Vigilancia Sanitaria, para el control de calidad del producto. Dicha reposición estará a cargo y cuenta del productor o importador.
11. La Dirección de Vigilancia Sanitaria podrá solicitar contra muestras del producto correspondiente al lote que se desea investigar, al productor o importador, cuando lo considere necesario.
12. Los resultados de los análisis de control de calidad, serán informados exclusivamente a la Dirección de Vigilancia Sanitaria.
13. Los costos de los análisis de control de calidad, en caso de procedimiento de oficio, estarán a cargo de los Laboratorios afectados por el control.







Presidencia de la República  
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Decreto N° 1637

## ANEXO II

### PROCEDIMIENTOS POR DENUNCIAS

1. Las denuncias se presentarán por escrito y firmadas ante la Dirección de Vigilancia Sanitaria, en las mismas deberán constar:
  - a. Nombre comercial o genérico del producto.
  - b. Número de lote o partida.
  - c. Bodega de expendio donde fue adquirido.
  - d. Motivo de la denuncia
  - e. Otros datos pertinentes que ayuden a la identificación del caso
  - f. Datos personales, domicilio del denunciante.

Reunidos estos requisitos, la Dirección de Vigilancia Sanitaria, por el conducto correspondiente, iniciará sumario, a fin de determinar la responsabilidad de las personas físicas o jurídicas. El procedimiento será conforme al Código Sanitario y leyes concordantes.

2. Si las denuncias sobre Control de Calidad de Productos Farmacéuticos, Higiene, Tocado, Belleza, Domisaniarios y Afines, se consideren procedentes se verificarán:
  - a) En la bodega de expendio (Farmacias y Comercios involucrados): habilitación, condiciones de almacenamiento, higiene, otros.
  - b) En el Distribuidor o Importador acorde a los requisitos mencionados en el punto 2.a.
  - c) En el Laboratorio Productor (si es un producto de fabricación nacional), verificación de las condiciones de fabricación y control, basándose en las normas, acorde a las buenas prácticas de fabricación para la habilitación y funcionamiento de plantas Farmacéuticas, conforme al Anexo III.
  - d) En el Producto cuestionado:

N° \_\_\_\_\_  
*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



Presidencia de la República  
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Decreto N° 1637

HOJA N° 2

1. Condiciones de Registro Sanitario.
2. Análisis Físicos, Químicos y Biológicos que correspondan.
3. Los análisis a ser realizados deben ser los siguientes:
  - a) Cumplimiento de Especificaciones, según Registro Sanitario.
  - b) Identificación y Valorización de Principios Activos.
  - c) Identificación de contaminantes cuando corresponda.
4. Se tomarán muestras del producto denunciado en los siguientes puntos:
  - a) En la boca de expendio involucrada.
  - b) En el distribuidor involucrado.
  - c) En el Laboratorio Productor o Importador.
5. El procedimiento de muestreo será el siguiente:
  - a) La División de Vigilancia Sanitaria enviará funcionarios debidamente acreditados y autorizados para requerir las muestras del producto denunciado, a los puntos señalados en el ítem 4.
  - b) En presencia del Regente del local de expendio, requerirá las muestras del producto y, siempre que sea posible, del mismo número de lote que el denunciado.
  - c) Se labrará un acta similar a la descrita en el punto 5 - a., del Anexo, del Procedimiento del Muestreo de Productos en Comercialización, la cual será firmada por los funcionarios intervinientes y el Regente.
  - d) La ausencia del Regente deberá constatar en el acta, lo mismo que la negativa a firmar el acta y/o entregar las muestras solicitadas.
  - e) El acta será redactado en tres copias:



Presidencia de la República  
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Decreto N° 1637

HOJA N° 3

- La copia original para la Dirección de Vigilancia Sanitaria.
  - Una copia para el local de expendio, y
  - La última para el Productor o Importador.
5. La Dirección de Vigilancia Sanitaria remitirá las muestras con una fotocopia autenticada del acta al Laboratorio responsable para efectuar los análisis Control de Calidad, en un plazo no mayor de 72 horas.
6. El o los Laboratorios responsables de efectuar los análisis de Control de Calidad, previamente verificarán el acta y el contenedor con la muestras en el momento de la recepción, e informarán cualquier anomalía en las mismas, a la Dirección de Vigilancia Sanitaria, antes de proceder a la realización de los análisis.
7. La copia del acta que obra en poder del local de expendio, será suficiente prueba para la reposición de las muestras tomadas por funcionarios de la Dirección de Vigilancia Sanitaria, para el Control de Calidad del Producto. Dicha reposición estará a cargo y cuenta del productor o importador.
6. El lugar para la realización de los análisis de Control de Calidad será fijado por la Dirección de Vigilancia Sanitaria y en cualquier caso, el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, debe garantizar que se ejecute un protocolo de análisis, que ofrezca las mayores garantías de seriedad y confiabilidad.
7. Los métodos analíticos a utilizar podrán ser:
- a) Los que especificaron en el Registro Sanitario.
  - b) Los que figuren en Farmacopeas o Códigos aceptados internacionalmente.
  - c) Los que figuren en publicaciones internacionales reconocidas.
  - d) Especificaciones acordadas entre el productor y el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social.

*[Handwritten signature]*



Presidencia de la República  
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Decreto N° 1.637

HOJA N° 4

8. Los costos de análisis de Control de Calidad, en caso de procedimientos de denuncias serán estudiadas en cada caso, de acuerdo a la gravedad y la relevancia de las mismas.

Para el análisis se tomará en cuenta la primera muestra obtenida en la boca de expendio. Siendo el resultado, el mismo, es decir, que se adecue a las especificaciones técnicas, dicho resultado se considerará válido. Si el resultado no estuviere de acuerdo a las especificaciones técnicas, se procederá a analizar la muestra obtenida, según punto 2 - b. y c.



Presidencia de la República  
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Decreto N° \_\_\_\_\_

ANEXO III

RES. GMC N° 004/92  
BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN  
DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

MERCOSUR/GMC/RES. N°004/92

**VISTO:** El Artículo 13 del Tratado de Asunción, suscrito el 26 de marzo de 1991, y la Recomendación N° 5, del Subgrupo de Trabajo N° 3 - Normas Técnicas; y

**CONSIDERANDO:** Que, la normativa armonizada relativa a medicamentos debe garantizar niveles adecuados de calidad que aseguren la preservación de la salud pública de los Estados Parte y la lealtad de los intercambios comerciales,

Que, se trata de una norma en proceso de permanente revisión, estando en preparación una versión actualizada de la misma,

**POR ELLO,**

*EL GRUPO MERCADO COMÚN*

*RESUELVE:*

**ARTÍCULO 1°.** Apruébanse las reglas sobre PRÁCTICAS ADECUADAS PARA LA FABRICACIÓN Y LA INSPECCIÓN DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS aprobados por Resolución 28.65 de la Organización Mundial de la Salud, que se adjunta como Anexo I, en su versión española oficial.



Presidencia de la República  
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Decreto N° \_\_\_\_\_

HC LA 2

**AL TÍTULO 2º.** Establécese su asimilación por la legislación específica de cada Estado Parte, como exigencias mínimas, en relación con la fabricación y el control de la calidad de los medicamentos y de sus principios activos.

**AL TÍTULO 3º.** Solicitar a los organismos competentes de los Estados Partes para que adopten las medidas necesarias para que los establecimientos productores de medicamentos y/o sus principios activos hayan cumplido lo establecido en la presente Resolución antes del 30/12/94

**AL TÍTULO 4º.** Antes del 28 de febrero de 1993, los Estados Partes remitirán a la Secretaría Administrativa, el texto de las Disposiciones a que se alude en el Artículo N° 3.

**AL TÍTULO 5º.** El Subgrupo de Trabajo N° 3 Normas Técnicas, procesará a la revisión de esta norma mínima cuando la Organización Mundial de la Salud actualice la Resolución 28.65 referida a Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos o en su defecto a pedido de uno de los Estados Parte.

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



HOJA 3

## ANEXO I

### A. NORMAS RECOMENDADAS PARA LA FABRICACIÓN Y LA INSPECCIÓN DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS.

1. Consideraciones Generales.
2. Definiciones.
3. Personal.
4. Locales.
5. Equipo.
6. Saneamiento.
7. Materias Primas.
8. Operaciones de Fabricación.
9. Rotulación y Empaquetado.
10. El sistema de Inspección de la Calidad.
11. Autoinspección.
12. Registros de Distribución.

#### I. CONSIDERACIONES GENERALES

En la fabricación de medicamentos, la inspección completa de la producción es indispensable para garantizar al consumidor la calidad de los medicamentos que recibe. Ninguna operación debe dejarse al azar cuando las sustancias que se fabrican pueden ser decisivas para salvar la vida o para recuperar o conservar la salud.

Evidentemente, no es fácil fijar los criterios aplicables a la fabricación de medicamentos que han de satisfacer las normas establecidas para que se puedan utilizar toda tranquilidad. A continuación se exponen algunas prácticas recomendadas para la fabricación de medicamentos de la

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



HOJA 4

calidad deseada; su aplicación, unida a las diversas inspecciones practicadas a lo largo del ciclo de fabricación, contribuirá en gran medida a garantizar la calidad uniforme y elevada de los lotes de medicamentos producidos.

El fabricante debe ser responsable de la calidad de los medicamentos que produce, pues sólo él está en condiciones de evitar errores y contratiempos mediante una atenta vigilancia de sus procedimientos de fabricación e inspección.

N° \_\_\_\_\_  
Las siguientes reglas se dan a título general y, llegado el caso, pueden adaptarse a las necesidades de cada fabricante siempre que ello no vaya en detrimento de las normas de calidad establecidas para la industria farmacéutica. \*Su aplicación se extiende a todas las operaciones de fabricación (incluidos el empaquetado y la rotulación) hasta que el medicamento alcanza su forma farmacéutica definitiva.

Sucede a veces que diversas empresas colaboran en la fabricación del medicamento en su forma definitiva (inclusive el empaquetado y la rotulación). Puede asimismo suceder que un medicamento ya acabado, empaquetado y rotulado sea empaquetado y rotulado de nuevo, con una nueva denominación. Todas estas operaciones forman indudablemente parte del ciclo de fabricación, por lo que deben quedar sometidas a las reglas que a continuación se proponen.

Las siguientes reglas están sometidas fundamentalmente a las preparaciones que han de administrarse al hombre. Sin embargo, debe concederse igual atención a la calidad en la fabricación de preparaciones de uso veterinario.



HOJA 5

## 2. DEFINICIONES

A efectos del presente informe se han adoptado las siguientes definiciones:

**Medicamentos:** Toda sustancia o mezcla de sustancias fabricada, vendida, puesta a la venta o recomendada para:

1. El tratamiento, el alivio, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad, de un estado físico anormal o de los síntomas de una u otro en el hombre o en los animales;
2. El restablecimiento, la corrección o la modificación de funciones orgánicas en el hombre o en los animales.

**Fabricación:** Todas las operaciones que intervienen en la producción de un medicamento: elaboración, mezcla, formulación, envase, empaquetado y etiquetado.

**Materias Primas:** Todas las sustancias activas o inactivas que se emplean únicamente para la fabricación de medicamentos, tanto si permanecen inalterados como si experimentan modificaciones.

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

**Número de Lote:** Designación (en número y/o letras) que permite identificar el lote y, en caso de necesidad, localizar y revisar todas las operaciones de



HOJA 6

fabricación e inspección practicadas durante toda su producción.

**Cuarentena:** Retención temporal de un producto con prohibición de emplearlo hasta que se autorice su salida.

**Inspección de la Calidad:** Conjunto de medidas destinadas a garantizar en todo momento la producción de lotes uniformes de medicamentos que satisfagan las normas de identidad, actividad, pureza, etc.

**Producto semielaborado:** Toda sustancia o mezcla de sustancias que aún se halle en proceso de fabricación.

### 3. PERSONAL

Los especialistas encargados de supervisar la fabricación y la inspección de la calidad de los medicamentos deben poseer los conocimientos científicos y la experiencia práctica que exija la legislación nacional. Su formación debe basarse en una combinación adecuada de las siguientes materias:

- a. Química (análisis químico, bioquímica, etc.);
- b. Química industrial;
- c. Microbiología;
- d. Ciencias y Técnicas farmacéuticas
- e. Farmacología y Toxicología;
- f. Fisiología e Histología; y
- g. Otras Ciencias afines.

15



HOJA 7

Deben asimismo poseer una buena experiencia de fabricación e inspección de la calidad de los medicamentos, experiencia que pueden adquirir en el curso de un periodo preparatorio durante el cual ejerzan sus funciones bajo la dirección de un colega capacitado. Estas personas deben poseer la experiencia práctica y los conocimientos científicos para poder formarse un juicio profesional independiente, basado en principios científicos y en el conocimiento de los problemas prácticos que plantea la fabricación y la inspección de la calidad de los medicamentos.

Convendrá que estos expertos no tengan interés ajeno a la empresa productora que:

- a. Les impidan dedicar todo el tiempo necesario a sus funciones; o
- b. Puedan colocarles en una situación de intereses financieros contradictorios. Por último, deben disfrutar de toda la autoridad y de los medios necesarios para poder desempeñar su misión con eficacia.

Además de los especialistas mencionados habrá que disponer de un número suficiente de personal técnico capacitado para llevar a cabo las operaciones de inspección de acuerdo con las normas y procedimientos establecidos. Todo el personal debe comprender la necesidad de establecer y mantener normas de elevada calidad.

#### 4. LOCALES

##### 4.1. GENERALIDADES.

Los medicamentos se deben fabricar, preparar, empaquetar, rotular, y comprobar en locales apropiados para esos fines.



HOJA 8

Para determinar la idoneidad de los locales deben tenerse en cuenta los siguientes elementos:

1. La compatibilidad con otras operaciones de fabricación que pueden efectuarse en los mismos locales o en otros contiguos;
2. Que sean suficientemente espaciosos para trabajar en ellos y para colocar con orden y lógica todos los equipos y materiales, de forma que: a) se reduzca al mínimo todo riesgo de confusión entre distintos medicamentos o sus componentes; b) se evite toda contaminación cruzada con otros medicamentos o sustancia, y c) se reduzca al mínimo el riesgo de olvido de cualquier fase de la fabricación o la inspección.
3. Todos aquellos factores físicos que puedan afectar a la calidad e inocuidad de los productos: los edificios deben estar planeados y contruidos a prueba de animales e insectos; las superficies interiores (paredes, suelos y techos) deben ser lisas y sin grietas, no han de desprender partículas y deben ser fáciles de limpiar o, si es preciso, de desinfectar;
4. Que estén provistos de alumbrado, la calefacción y la ventilación y, si es preciso, del acondicionamiento de aire necesarios para que la temperatura y la humedad relativa no deterioren el medicamento durante la fabricación o el almacenamiento, ni alteren la precisión y el funcionamiento del instrumental del laboratorio.

#### 4.2. RECINTOS DE ALMACENAMIENTO

No se pueden fijar para los recintos de almacenamiento unas condiciones estrictas que resuelvan de antemano todos los posibles problemas. Deben observarse, no obstante, los siguientes principios:

17



Presidencia de la República  
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

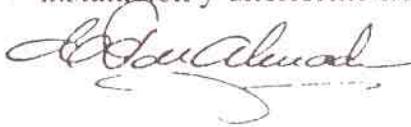
Decreto N° \_\_\_\_\_

HOJA 9

1. Los recintos de almacenamiento deben ser suficientemente espaciosos, poseer un alumbrado satisfactorio, y estar dispuestos y equipados de modo que permitan colocar en orden y limpieza y sin humedad los materiales y productos almacenados, con regulación de temperatura y humedad cuando sea necesario;
2. Estos recintos deben permitir una separación suficiente y eficaz de los materiales y productos en cuarentena y de los restantes;
3. Debe disponerse de recintos especiales y separados para almacenar:
  - a) las sustancias que presentan riesgos especiales de incendio y explosión;
  - b) los productos muy tóxicos, narcóticos y peligrosos de cualquier otra forma (esos recintos deben estar convenientemente protegidos contra robo);
  - c) los materiales y productos rechazados y retirados de la venta.

4.3. NORMAS ESPECIALES.

En casos especiales, por ejemplo la fabricación de medicamentos que ha de ser estériles pero que no se pueden esterilizar en sus envases definitivos, habrá que disponer de recintos independientes y cerrados, destinados especialmente a ese fin. Sólo se podrá entrar a los locales por un ~~es~~clusa neumática, y éstos estarán prácticamente libres de polvo y ventilados con un aire que haya atravesado filtros de retención de bacterias y tenga una presión ligeramente mayor que la de los lugares adyacentes. Debe comprobarse el rendimiento de esos filtros en el momento de la instalación y ulteriormente en forma regular.



Presidencia de la República  
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Decreto N° \_\_\_\_\_

HOJA 10

Todas las superficies de las zonas de fabricación deben de estar diseñadas de modo que faciliten la limpieza y la desinfección.

En el curso del proceso de fabricación, se procederá regularmente al recuento microbiano en muestras de aire tomadas de los locales que acaban de describirse. Los resultados de estos recuentos se comprobarán con las normas establecidas y se anotarán en debida forma.

Para la fabricación de medicamentos que se pueden esterilizar en sus envases definitivos, son esenciales las normas antes indicadas, excepción hecha de la esterilización obligatoria del aire de entrada. Los locales destinados a la fabricación de este tipo de productos estarán diseñados de forma que quede excluida toda posibilidad de mezcla o de confusión entre los productos destinados a la esterilización y los que están ya esterilizados; para ello, lo mejor es utilizar aparatos de esterilización cuya entrada y salida se encuentren en locales distintos y no comunicados.

5. EQUIPO

El material de fabricación estará construido, colocado y conservado de forma que:

1. Se presente al uso al que está destinado;
2. Sea fácil de limpiar a fondo cada vez que sea necesario;
3. Queden reducidas al mínimo las posibilidades de contaminación de los medicamentos y de sus recipientes durante la fabricación; y
4. Esté reducido al mínimo el riesgo de confusión o de omisión de alguna fase del proceso de fabricación, como la filtración o la esterilización.

19-



HOJA 11

El estado de funcionamiento de los aparatos de esterilización se verificará por medio de diversos dispositivos de registro, que se calibrarán previamente y que después se comprobarán a los intervalos pertinentes valiéndose de métodos aprobados. Para comprobar la eficacia de la esterilización pueden emplearse los indicadores Microbiológicos normalizados convenientes.

El equipo y los utensilios de fabricación se limpiarán con todo cuidado y, en caso de necesidad, se esterilizarán, conservándolos después de acuerdo con unas instrucciones precisas formuladas por escrito. Siempre que sea preciso, se desmontará y limpiará cuidadosamente todo el equipo para suprimir cualquier residuo de medicamentos que pudiese quedar de operaciones anteriores. Todas estas operaciones constarán en un protocolo apropiado.

Todo el material empleado para el envasado aséptico se comprobará a intervalos adecuados mediante técnicas microbiológicas. El equipo de pesado y medición en la fabricación y en la inspección de la calidad se calibrará y comprobará a los intervalos pertinentes valiéndose de métodos adecuados. Todas estas operaciones constarán de un protocolo apropiado.

#### 6. SANEAMIENTO.

Los locales destinados a la fabricación se mantendrán dentro de las normas de saneamiento establecidas por las autoridades sanitarias competentes. Hay que tenerlos limpios y ordenados, evitando la acumulación en ellos de desechos y la presencia de ratones, insectos, etc. Debe establecerse por escrito un programa de saneamiento en lo que se indiquen:







HC JA 12

1. Las zonas que deben limpiarse y a qué intervalos;
2. Los procedimientos de limpieza y, si es necesario, el equipo y los materiales que deben emplearse; y
3. El personal encargado y responsable de las operaciones de limpieza.

En la zona de fabricación no se permitirá comer ni fumar y se prohibirá toda práctica antihigiénica.

El personal encargado de la fabricación debe disponer cerca del lugar de trabajo de retretes limpios, bien ventilados y en número suficiente, así como lavabos y habitaciones para cambiarse de ropa.

N° \_\_\_\_\_

## 7. MATERIAS PRIMAS

Deben hacerse un inventario de todas las materias primas que se van a emplear en cualquier momento de la fabricación de los medicamentos, consignando el proveedor, el origen (si es posible). La fecha de recepción, la fecha de análisis, la fecha de salida del departamento de inspección de la calidad y el empleo ulterior en la fabricación.

Con todas las materias primas se procederá del modo siguiente:

1. Se identificarán sus recipientes y se examinarán por si han sufrido algún daño;
2. Se mantendrán en cuarentena en condiciones adecuadas;
3. El departamento de inspección de la calidad procederá a un muestreo adecuado;
4. Se comprobará si cumplen todos los requisitos (todos los materiales llevarán signos distintos para indicar si están en ensayo) y ;



HOJA 13

5. El departamento de inspección de la calidad suspenderá la cuarentena por escrito.

Las materias primas aceptadas o aprobadas se etiquetarán correctamente y en forma visible y a continuación, si procede, se enviarán a los lugares destinados a su almacenamiento.

Todas las materias primas rechazadas, se identificarán claramente y se destruirán o devolverán al proveedor lo antes posible.

## 8. OPERACIONES DE FABRICACIÓN

Como se ha indicado en la sección 3, todas las operaciones de fabricación y de inspección se realizarán bajo la supervisión de especialistas.

### 8.1 LIMPIEZA

Antes de iniciarse la fabricación se comprobará que todos los aparatos y equipos que van a emplearse en las operaciones se han limpiado o esterilizado (véase la sección 5).

### 8.2 EQUIPO Y RECIPIENTES.

El contenido de todos los recipientes y envases empleados para la fabricación y el almacenamiento en las distintas fases de la producción, se indicará mediante etiquetas colocadas muy a la vista, en las que se pueda leer claramente el nombre o el número clave de los materiales elaborados y los datos necesarios para identificar el lote. Los equipos mecánicos de fabricación ostentarán etiquetas análogas mientras estén funcionando.



OJA 14

### 8.3 PRECAUCIONES CONTRA LA CONTAMINACIÓN Y LA CONFUSIÓN (MEZCLA).

Todas las operaciones de fabricación se deben efectuar en locales independientes destinados exclusivamente a ese fin y con un equipo completo que sólo se utilizará en el local que corresponda; de lo contrario, se adoptarán las medidas necesarias para excluir todo riesgo de contaminación cruzada o de confusión (mezcla).

En los locales de fabricación, el personal llevará sobre su ropa de calle, o en lugar de esta, ropas de trabajo o batas limpias.

La fabricación de medicamentos que han de ser estériles, se hará en lugares especialmente destinados y contruidos al efecto, como se indica en la sección 4.3. Cuando las distintas operaciones no se efectúan en locales independientes y existe la posibilidad de que los productos esterilizados se confundan con los no esterilizados, todos los recipientes que contengan lotes de productos que se van a esterilizar habrán de llevar un señal que indique claramente si su contenido se ha esterilizado o no.

Los productos sometidos a operaciones estériles se habrán de proteger contra todo riesgo de contaminación aplicando, por ejemplo, técnicas de flujo laminar y asegurándose de que el personal lleve blusas, gorros, mascarillas, guantes de caucho y cubrezapatos limpios y estériles. Además, antes de vestirse y entrar en la zona estéril, el personal se lavará las manos con un desinfectante adecuado.

Todas las operaciones que puedan desprender polvo efectuadas con medicamentos de gran actividad, en particular antibióticos, se realizarán en locales completamente cerrados y provistos de sistemas de aireación



HOJ. 15

adecuados y mantenidos a la presión necesaria para evitar contaminaciones cruzadas. Se tomarán las precauciones adecuadas para evitar que el aire contaminado entre de nuevo en circulación.

#### 8.4. PERSONAL DE FABRICACIÓN

Se evitará cuidadosamente emplear en la fabricación de medicamentos a personas afectadas de enfermedades transmisibles o portadoras de sus gérmenes, o a sujetos que padezcan lesiones abiertas en la superficie expuesta del cuerpo. El personal de fabricación se someterá a reconocimientos periódicos. A fin de evitar los riesgos que puede suponer para la salud la manipulación de productos peligrosos o activos, siempre que sea necesario, el personal encargado de la fabricación llevará ropas, zapatos, y gorros protectores, mascarillas que eviten la aspiración del polvo etc.: todos estos elementos de protección se dejarán en los locales donde se utilizan. En ciertos casos, puede ser necesario limitar las salidas y entradas del personal en determinados recintos de trabajos especiales.

#### 8.5. DOCUMENTOS RELATIVOS A LOS PROCEDIMIENTOS DE FABRICACIÓN.

Bajo la vigilancia directa de especialistas que tengan la competencia necesaria (véase la sección 3), se establecerán los documentos relativos a los procedimientos de fabricación de cada medicamento. Los documentos han de contener por los menos las informaciones siguientes:

1. El nombre y la forma farmacéutica;
2. Una descripción o indicación del envase o envases definitivos, del material de envase y de etiquetas y, cuando corresponda, del tipo de cierre empleado;



HOJA 16

3. Naturaleza, cantidad y calidad de cada una de las materias primas utilizadas, aparezcan o no en el medicamento acabado (asimismo se indicarán los excesos admisibles en un lote preparado);
4. El rendimiento que teóricamente se puede esperar de las preparaciones en las distintas fases de la fabricación y límites de rendimiento admisibles;
5. Instrucciones detalladas y precauciones que hay que observar en la fabricación y el almacenamiento del medicamento y de los productos semielaborados; y
6. Descripción de todas las pruebas y análisis necesarios para la inspección de la calidad durante cada una de las personas o de los servicios responsables o encargados de la ejecución de dichas pruebas o análisis.

#### 8.6. REGISTROS DE FABRICACIÓN DE LOS LOTES.

Para cada lote de un medicamento se llevará un registro de fabricación en el que se describan todas las operaciones realizadas y en el que pueda comprobarse que el producto se ha fabricado, ensayado y analizado de acuerdo con los procedimientos y las instrucciones escritas que se indican en la sección 8.5. Se preparará un registro independiente de fabricación para cada lote de medicamento producido y en él se hará constar la siguiente información:

1. El nombre y la forma farmacéutica;
2. La fecha de fabricación;
3. El número de identificación del lote;
4. La composición completa del lote (véase el punto 3 de la sección 8.5);



Presidencia de la República  
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Decreto N° \_\_\_\_\_

HOJA 17

5. El número (o número de control analítico) de cada componente del lote utilizado en la fórmula de éste;  
El rendimiento efectivo obtenido en las distintas fases de la fabricación del lote su relación con el rendimiento teórico (véase el punto 4 de la sección 3.5.);
6. Un registro debidamente firmado de todas las operaciones realizadas, de las precauciones adoptadas y de las observaciones especiales hechas durante la fabricación del lote;
7. Un registro de todas las operaciones de inspección efectuada en el curso de la fabricación, con los resultados obtenidos;
8. Un ejemplar de la etiqueta en clave empleada;
9. Indicación de los materiales de envase, de empaquetado y, si procede, del sistema de cierre empleado;  
Firma del responsable de las operaciones de fabricación y fecha de la firma;
10. Un informe analítico en el que se indique el lote satisface las especificaciones establecidas para el medicamento, debidamente firmado y fechado por el especialista responsable;
11. Constancia de la decisión adoptada por el departamento de inspección de la calidad de autorizar o rechazar el lote (véase el punto 5 de la sección 10.1); y
12. Si el lote es rechazado, indicación de su eliminación o de su empleo.



HOJA 19

Al terminar las operaciones de empaquetado y la rotulación, se comprobará si el número de unidades de rotulación y empaquetado entregadas es igual al número de unidades rotuladas y empaquetadas más el número de unidades no utilizadas. Se distribuirán todas las unidades numeradas sin emplear. Deberá investigarse con cuidado cualquier discrepancia significativa o excepcional de los recuentos.

Todo medicamento acabado se identificará por medio de una etiqueta en la que figuren claramente, por lo menos, los siguientes datos:

1. El nombre del medicamento;
2. Una lista de los componentes activos, con indicación de la cantidad de cada uno de ellos y del contenido neto, por ejemplo, número de dosis, peso o volumen;
3. El número del lote asignado por el fabricante;
4. La fecha de caducidad, si corresponde (véase el punto 8 de la sección 10.1);
5. Cualquier precaución especial que pueda exigir el almacenamiento o la manipulación del medicamento;
6. Las instrucciones para su empleo y las advertencias y precauciones que puedan ser necesarias; y
7. El nombre y la dirección del fabricante o la persona responsable de la distribución del medicamento en el mercado.

## 10. EL SISTEMA DE INSPECCIÓN DE LA CALIDAD

### 10.1 DEPARTAMENTO DE INSPECCIÓN DE CALIDAD



HOJA 18

#### 8.7 CONSERVACIÓN DE LOS REGISTROS DE FABRICACIÓN DE LOS LOTES.

Todos los registros de fabricación de los lotes se conservarán a título de referencia durante un tiempo determinado.

#### 9. ROTULACIÓN

Los materiales de rotulación y empaquetado, incluido el prospecto de instrucciones que acompaña el medicamento, se conservarán y manipularán de modo que no puedan mezclarse los materiales de rotulación y empaquetado y los prospectos de los distintos productos. Solo el personal autorizado tendrá acceso a estos materiales.

Antes de proceder al empaquetado y a la rotulación de un determinado lote de medicamento, habrá que comprobar en los registros de fabricación y de inspección, mencionados en la sección 8.6. que el lote ha sido debidamente ensayado, aprobado y aceptado por el especialista responsable de la inspección de la calidad. Antes de proceder a la distribución, todas las etiquetas destinadas a los envases, cajas o cajones así como todas las circulares netas, prospectos etc. harán de ser examinados y aprobados por la persona responsable (véase el punto 4 de la sección 10.1).

Para evitar los errores de empaquetado y rotulación, se imprimirá y, si es preciso, se señalarán en clave un número determinado de etiquetas, que sólo se entregarán contra una petición escrita y firmada en la que se indiquen la cantidad y el tipo requerido.



Presidencia de la República  
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Decreto N° \_\_\_\_\_

HOJA 21

1. Establecer (y, siempre que sea necesario, modificar) los métodos y normas de inspección; y
2. Encargarse de analizar los medicamentos devueltos al establecimiento productor y de decidir, si éstos deben ser lanzados de nuevo al mercado, rectificadas o distribuidos. En un registro adecuado se hará constar el destino de estos medicamentos.

Para el desempeño de sus funciones, el departamento de inspección de la calidad tomará muestras (por ejemplo, de las materias primas y los medicamentos acabados), según los métodos establecidos. Cada muestra se rotulará en debida forma y parte de ella se conservará con fines de referencia.

El departamento de inspección de la calidad mantendrá asimismo un protocolo de análisis adecuado con los datos obtenidos en el estudio de todas las muestras tomadas. En dicho protocolo figurarán los siguientes datos:

- a. Los resultados de todas las pruebas realizadas, inclusive las observaciones y los cálculos, para comprobar si el producto se atiene o no a las especificaciones establecidas;
- b. La fuente de las especificaciones aplicadas;
- c. La firma de la persona o de las personas que han realizado la inspección; y
- d. El informe final, la decisión adoptada y la aprobación fechada de un especialista debidamente habilitado.

#### 10.2 LABORATORIO DE INSPECCION DE LA CALIDAD

El departamento de la inspección de la calidad debe contar con el correspondiente laboratorio, que satisfaga las siguientes condiciones:



Presidencia de la República  
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Decreto N° \_\_\_\_\_

H. LA 20

Todo establecimiento de fabricación ha de poseer un departamento de inspección de la calidad, independiente de los demás departamentos, y supervisado por un especialista competente, directamente responsable ante la dirección. Este departamento verificará todas las materias primas, vigilará los aspectos cualitativos de las operaciones de fabricación e inspeccionará la calidad y la estabilidad de los medicamentos.

Las principales funciones del departamento de inspección de la calidad serán:

1. Preparar por escrito instrucciones detalladas sobre la ejecución de cada prueba o análisis;
2. Autorizar o rechazar el uso de cada uno de los lotes de materias primas;  
Autorizar o rechazar el uso de los productos semielaborados, si procede;
3. Autorizar o rechazar el uso de los materiales de empaquetado y rotulación, así como los envases definitivos;
4. Autorizar o rechazar el uso de cada lote del medicamento acabado y listo para la distribución;
5. Vigilar las condiciones de almacenamiento de las materias primas, los productos semielaborados y los medicamentos acabados;
6. Evaluar la calidad y la estabilidad de los medicamentos acabados y siempre que sea necesario, las de las materias primas y los productos semielaborados;
7. Fijar las fechas de caducidad y dar instrucciones para el almacenamiento, basándose en los resultados de las pruebas de estabilidad efectuadas en relación con las condiciones de conservación;

N° \_\_\_\_\_



HOJA 22

1. Estará dotado de suficiente personal y perfectamente equipado para realizar todas las pruebas y análisis necesarios durante la fabricación y después de ésta;
2. Estará dirigido por un especialista competente (véase sección 3).

#### 11. AUTOINSPECCION

Para asegurarse de que todos los procedimientos de fabricación y todas las inspecciones prescritas se aplican rigurosamente, puede ser conveniente que la empresa designe a un experto o grupo de expertos para que supervise periódicamente el conjunto de las operaciones de fabricación y de inspección. Esto no significa, sin embargo, que todo establecimiento que practica la auto inspección queda dispensado de las inspecciones oficiales, exigidas por la Ley o por los reglamentos del país donde esté situado.

#### 12. REGISTRO DE DISTRIBUCIÓN

El fabricante llevará un registro de distribución de cada lote acabado del medicamento con el fin de que, en caso de necesidad, se pueda recuperar completamente y con rapidez un lote determinado.