



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVisA D.G. N° 197/21

ANEXO III

GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA LABORATORIOS DE PRODUCCION, FRACCIONADORAS, IMPORTADORES/EXPORTADORES, DISTRIBUIDORAS DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Parte A - Requerimientos Básicos para la Fabricación, Importación/Exportación de Medicamentos

Parte B - Requisitos Básicos para Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs) usados como Materiales de Partida

APÉNDICES

- APÉNDICE 1** Fabricación de medicamentos estériles
- APÉNDICE 2** Toma de muestras de material de partida y acondicionamiento
- APÉNDICE 3** Muestras de referencia y Muestras de retención
- APÉNDICE 4** Calificación y Validación
- APÉNDICE 5** Sistemas Informáticos
- APÉNDICE 6** Agua para uso farmacéutico
- APÉNDICE 7** Gestión de riesgos para la calidad
- APÉNDICE 8** Sistema de tratamiento de aire para áreas de productos no estériles
- APÉNDICE 9** Liberación paramétrica
- APÉNDICE 10** Fabricación de líquidos y semisólidos
- APÉNDICE 11** Fabricación de medicamentos en aerosol presurizado para inhalación
- APÉNDICE 12** Fabricación de gases medicinales
- APÉNDICE 13** Fabricación de fitoterapéuticos
- APÉNDICE 14** Fabricación de productos medicinales de origen biológico
- APÉNDICE 15** Fabricación de radiofármacos



[Handwritten signature]
D. O. María Antonieta Gamarrá Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAvisa D.G. N° 197/21

**GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA ELABORADORES,
IMPORTADORES/EXPORTADORES DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO**

**Requerimientos Básicos para la Fabricación, Importación/Exportación de
Medicamentos**

PARTE A

**Requerimientos Básicos para la Fabricación, Importación/Exportación de
Medicamentos**

- Capítulo 1 Sistema de Calidad Farmacéutico**

- Capítulo 2 Personal**

- Capítulo 3 Locales y Equipos**

- Capítulo 4 Documentación**

- Capítulo 5 Producción**

- Capítulo 6 Control de Calidad**

- Capítulo 7 Actividades Tercerizadas**

- Capítulo 8 Reclamos, Defectos de Calidad y Retiros de
Productos**

- Capítulo 9 Autoinspección**

- Capítulo 10 Glosario**



O.F. Mari Antonieta Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA D.G. N° 197/21

Capítulo 1

Sistema de Calidad Farmacéutico

Principio

Los productos farmacéuticos autorizados para la comercialización, deben ser fabricados sólo por las industrias autorizadas por DINAVISA cuyas actividades son inspeccionadas regularmente por la Autoridad Sanitaria Nacional competente.

El titular de una autorización de fabricación debe elaborar medicamentos garantizando que son adecuados para el uso al que están destinados, que cumplen con los requisitos de la autorización de comercialización y que no suponen ningún riesgo para los pacientes a causa de una inadecuada seguridad, calidad o eficacia. Alcanzar este objetivo de calidad es responsabilidad de la alta dirección y requiere de la participación y del compromiso tanto del personal de distintos departamentos y niveles dentro de la compañía, como de los proveedores y distribuidores. Para conseguir este objetivo de calidad debe existir un Sistema de Calidad Farmacéutico diseñado de forma lógica y correctamente implementado, que incorpore las Buenas Prácticas de Fabricación y la Gestión de Riesgos para la Calidad. Debe estar totalmente documentado y debe controlarse su eficacia.

Todas las partes que integran el sistema de calidad deben estar adecuadamente dotadas de personal competente, así como de instalaciones, locales y equipos adecuados. El titular de la autorización de fabricación, así como la(s) persona(s) autorizada(s) tienen responsabilidades legales adicionales.

Los conceptos básicos de Gestión de Calidad, Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) y Gestión de Riesgos para la Calidad están interrelacionados; a continuación, se describen dichos conceptos con el fin de mostrar su relación y su importancia fundamental en la producción y control de medicamentos.

Sistema de Calidad Farmacéutico

1.1 La Gestión de Calidad es un concepto muy amplio que engloba todo aquello que, de forma individual o colectiva, puede afectar a la calidad de un producto. Representa el conjunto de medidas adoptadas con el objeto de garantizar que los medicamentos son de la calidad requerida para el uso al que están destinados. La Gestión de Calidad incorpora, por lo tanto, las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).

1.2 Las BPF aplican a todos los estadios de la vida del producto, desde la fabricación del medicamento en fase de investigación, la transferencia de tecnología, su fabricación comercial, hasta la discontinuación del medicamento. El Sistema de Calidad Farmacéutico puede extenderse al periodo de desarrollo farmacéutico, como se describe en la ICH Q10 (*International Council for Harmonisation*), que, aunque opcional, favorece la innovación y la mejora continua, y fortalece la unión entre el desarrollo farmacéutico y las actividades de fabricación.

1.3 En el desarrollo de un nuevo Sistema de Calidad Farmacéutico o en la modificación de uno ya existente debe tenerse en cuenta el tamaño y la complejidad de las actividades de la compañía. El diseño del sistema debe incorporar principios de la gestión de riesgos adecuados, incluyendo el uso de las herramientas apropiadas. Aunque algunos aspectos



Maria Antonieta Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAISA D.G. N° 197/21

del sistema de calidad puedan ser de ámbito corporativo y otros específicos de la planta, la efectividad del sistema debe ser demostrada al menos a este último nivel.

1.4 Un Sistema de Calidad Farmacéutico apropiado para la fabricación de medicamentos debe garantizar que:

- (i) la fabricación de medicamentos se consigue gracias a un sistema de calidad diseñado, planificado, implantado, mantenido y sometido a mejora continua, que permita la liberación de medicamentos con los atributos de calidad apropiados;
- (ii) el conocimiento del producto y del proceso se gestiona a través de todos los estadios de la vida del producto;
- (iii) los medicamentos se diseñan y desarrollan teniendo en cuenta los requisitos de las BPF;
- (iv) las operaciones de producción y control se describen claramente y adoptan las BPF y Buena prácticas de Laboratorio (BPL).
- (v) las responsabilidades de la alta dirección se especifican claramente;
- (vi) se toman las medidas necesarias para que la fabricación, suministro, utilización de materiales de partida y de acondicionamiento; la selección y seguimiento de los proveedores sean correctos, y se verifique que cada entrega provenga de la cadena de suministro aprobada;
- (vii) existen procedimientos para asegurar la gestión de las actividades tercerizadas;
- (viii) mediante el desarrollo y uso de sistemas efectivos de monitorización y control se establece y mantiene un estado de control de la ejecución del proceso y la calidad del producto;
- (ix) los resultados del seguimiento y control del producto y del proceso se tienen en cuenta para la liberación del lote, para la investigación de las desviaciones, y para llevar a cabo acciones preventivas para evitar posibles desviaciones potenciales futuras;
- (x) se llevan a cabo todos los controles necesarios sobre los productos intermedios, graneles, así como los controles en proceso y las validaciones;
- (xi) se facilita la mejora continua mediante la implementación de mejoras de calidad adecuadas al nivel actual de conocimiento del proceso y del producto;
- (xii) existen medidas implementadas para la evaluación prospectiva de cambios planificados y su aprobación previa a su implementación, considerando la notificación y aprobación por las autoridades regulatorias cuando sea necesario;
- (xiii) tras la implementación de cualquier cambio, se lleva a cabo una evaluación para confirmar que se han alcanzado los objetivos de calidad y que no se ha producido ningún impacto negativo no intencionado en la calidad del producto;
- (xiv) durante la investigación de desviaciones, sospechas de defectos de productos u otro tipo de problemas, se ha aplicado un análisis de la causa raíz. Este análisis puede determinarse en base a los principios de gestión de riesgos. En los casos en los que la causa(s) raíz no pueda determinarse, debe considerarse la causa o causas más probables, y abordar éstas. Si se sospecha o identifica como causa raíz un error humano, debe justificarse teniendo en cuenta que no se han omitido errores o problemas en los procesos, procedimientos o sistemas. Deben identificarse y adoptarse acciones correctivas y/o preventivas adecuadas (CAPAs) en respuesta a



[Handwritten signature]
Ganarrá Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINA VISA D.G. N° 197/21

las investigaciones realizadas. La efectividad de estas acciones debe evaluarse y verificarse, en línea con los principios de gestión de riesgos de la calidad.

- (xv) ningún medicamento se comercializa o se suministra/distribuye sin que previamente una Persona Cualificada/Autorizada haya certificado que cada lote de fabricación se ha producido y controlado según los requisitos establecidos en la Autorización de Comercialización y cualquier otra regulación relativa a la producción, control y liberación de medicamentos;
- (xvi) se adoptan medidas satisfactorias que garantizan que los medicamentos se almacenan, distribuyen y posteriormente se manejan de tal modo que la calidad se mantiene íntegra durante el periodo de validez;
- (xvii) existe un procedimiento de autoinspecciones y/o de auditorías de calidad, que evalúa regularmente la eficacia y la aplicación del Sistema de Calidad Farmacéutico.

1.5 La Dirección tiene la responsabilidad última de asegurar que se cuenta con un Sistema de Calidad Farmacéutico efectivo, con los recursos necesarios, y que los roles, responsabilidades y autoridades están definidos, y son comunicados e implantados en toda la organización. El liderazgo y la participación activa de la alta dirección en el Sistema de Calidad Farmacéutico son esenciales. Este liderazgo debe asegurar el soporte y el compromiso de los empleados con el sistema de calidad, a todos los niveles y en todas las plantas dentro de la organización.

1.6 Debe existir una revisión periódica por parte de la dirección del funcionamiento del Sistema de Calidad Farmacéutico, que involucre a la alta dirección, para identificar oportunidades de mejora continua de productos, procesos, y del propio sistema.

1.7 El Sistema de Calidad Farmacéutico debe estar definido y documentado. Debe establecerse un Manual de Calidad o documento equivalente, y debe contener una descripción del sistema de gestión de la calidad, incluyendo las responsabilidades de la dirección.

Buenas Prácticas de fabricación de medicamentos (BPF)

1.8 Las BPF son la parte de la Gestión de Calidad que asegura que la producción y el control de los productos concuerdan con el nivel de calidad adecuado a su uso previsto y según los requisitos de la Autorización de Comercialización, la Autorización de Ensayo Clínico o las especificaciones de producto. Las BPF se aplican tanto a la producción como al control de calidad. Los requisitos básicos de las BPF son los siguientes:

- (i) todos los procesos de fabricación se definen claramente, se revisan sistemáticamente en función de la experiencia adquirida y son capaces de producir de forma uniforme medicamentos de la calidad requerida y que cumplen sus especificaciones;
- (ii) se validan los pasos críticos de los procesos de fabricación y los cambios significativos de los procesos;
- (iii) se proporcionan todos los medios necesarios para cumplir las BPF:
 - a. personal adecuadamente formado y cualificado;
 - b. instalaciones y espacios adecuados;
 - c. equipos y servicios necesarios;
 - d. materiales, envases y rótulos correctos;





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVIDA D.G. N° 197/21

- e. procedimientos e instrucciones aprobadas, conformes al Sistema de Calidad Farmacéutico;
 - f. almacenamiento y transporte adecuados.
- (iv) las instrucciones y los procedimientos se escriben con un lenguaje claro y sin ambigüedades, de forma instructiva, adaptándolos en particular a la finalidad prevista;
 - (v) los procedimientos se llevan a cabo correctamente y se forma al personal para ello;
 - (vi) se llevan a cabo registros durante la fabricación, de forma manual y/o a través de otros medios, de tal modo que se demuestre que todos los pasos descritos en los procedimientos e instrucciones se han seguido y que la cantidad y calidad del producto es la esperada.
 - (vii) cualquier desviación significativa ha de quedar totalmente registrada y debe ser investigada, con el objetivo de determinar la causa raíz, e implantar las acciones correctivas y preventivas adecuadas;
 - (viii) los registros de la fabricación, incluyendo la distribución, se conservan de una manera completa y accesible para permitir trazar la historia completa de un lote;
 - (ix) la distribución de los productos minimiza cualquier riesgo para su calidad, y tiene en cuenta las Buenas Prácticas de Distribución;
 - (x) se dispone de un sistema para el retiro del mercado de cualquier lote, bien sea desde los puntos de venta o desde el canal de distribución;
 - (xi) se estudian los reclamos relativos a los productos, se investigan las causas de los defectos de calidad y se adoptan las medidas oportunas, no solamente en lo que concierne al defecto del producto sino para prevenir que se repitan.

Control de Calidad

1.9 El control de calidad es la parte de las BPF que concierne al muestreo, especificaciones y análisis, así como a los procedimientos de organización, documentación y autorización, que garantizan que todos los controles necesarios y adecuados han sido realmente efectuados, y que no se autorice el uso de materiales ni la expedición de productos para su venta o distribución, sin que su calidad haya sido juzgada como satisfactoria. Control de calidad no se confina a operaciones de laboratorio, debe estar involucrada en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto.

Los requisitos fundamentales de control de calidad son los siguientes:

- (i) se dispone de instalaciones y equipamiento adecuados, personal formado y procedimientos adecuados para el muestreo y análisis de materiales de partida, materiales de acondicionamiento, intermedios, graneles y producto terminado, y, cuando corresponda, para el control de las condiciones ambientales en lo que a BPF se refiere;
- (ii) se dispone de personal y métodos aprobados para el muestreo de materiales de partida, material de acondicionamiento, producto intermedio, producto a granel y producto terminado;
- (iii) se validan los métodos analíticos no compendiados en farmacopea argentina o internacionales; o se determina la adecuabilidad de los métodos codificados.
- (iv) se hacen registros, de forma manual y/o a través de otros medios de registro, que demuestran que realmente se han llevado a cabo los procedimientos requeridos de



[Handwritten signature]
D. F. María Antonieta Gamarró Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVIDA D.G. N° 197/21

- muestreo, inspección y análisis. Cualquier desviación debe quedar completamente registrada e investigada;
- (v) los productos terminados contienen las materias primas establecidas en la composición cualitativa y cuantitativa de la autorización de comercialización o de la autorización de ensayos clínicos, son de la pureza requerida, se encuentran en los envases adecuados y están correctamente etiquetados;
 - (vi) los resultados de los controles y análisis de los materiales, intermedios, graneles y productos terminados, se registran y evalúan conforme a sus especificaciones. La evaluación incluye la revisión de la documentación de producción.
 - (vii) se guardan suficientes muestras de referencia de materiales de partida y de productos, conforme al Anexo III, para poder realizar, en caso de necesidad, controles futuros; los productos han de guardarse en su envase final a menos que el envase sea excepcionalmente grande.

Revisión de la calidad del producto

1.10 Se han de realizar revisiones de calidad, periódicas o continuas, de todos los medicamentos autorizados, incluyendo aquellos productos destinados exclusivamente a la exportación, con el objetivo de verificar la consistencia del proceso existente, la pertinencia de las especificaciones en curso tanto de materiales de partida como de producto terminado, para destacar cualquier tendencia, y para identificar mejoras de proceso y de producto. Estas revisiones deben hacerse y documentarse, por lo general, anualmente, teniendo en cuenta revisiones previas, y han de incluir al menos, las siguientes revisiones:

- (i) de los materiales de partida incluyendo los materiales de acondicionamiento, especialmente los de nueva procedencia, y en particular la revisión de la trazabilidad de la cadena de suministro de las sustancias activas;
- (ii) de los controles en proceso críticos y de los resultados de los controles de producto terminado;
- (iii) de los lotes no conformes con la(s) especificación(es) establecida(s) y su investigación correspondiente;
- (iv) de las desviaciones importantes o de los resultados no conformes, sus investigaciones y la eficacia de las medidas correctivas y preventivas adoptadas;
- (iv) de todos los cambios realizados sobre los procesos o métodos analíticos,
- (vi) de las modificaciones presentadas, concedidas o denegadas, de la Autorización de Comercialización, incluidas las de productos destinados exclusivamente a terceros países;
- (vii) de los resultados del programa de estabilidad en curso, y cualquier tendencia negativa;
- (viii) de todas las devoluciones por calidad, reclamos y Retiros del Mercado, y de las investigaciones realizadas;
- (ix) de la idoneidad de cualquier medida correctiva anteriormente adoptada en los equipos o procesos de producción;
- (x) de los compromisos posteriores a la comercialización; solo en el caso de nuevas autorizaciones de comercialización o de variaciones de la autorización de comercialización,

(xi) del estado de calificación de los principales equipos y servicios, tales como sistemas de tratamiento de aire (HVAC), agua, de gases comprimidos, etc.;



[Firma]
D.F. María Inés Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVISA D.G. N° 197/21

(xii) de los acuerdos contractuales tal como los define el Capítulo 7, con el fin de garantizar que están actualizados.

1.11 El fabricante y el titular de la autorización de comercialización, si difieren, deben evaluar los resultados de esta revisión, y valorar la necesidad de adoptar medidas correctivas o preventivas, o bien, realizar una revalidación conforme al sistema de calidad farmacéutico. Los procedimientos han de describir la gestión y revisión de estas acciones, y la eficacia de estos procedimientos debe verificarse durante las autoinspecciones. Las revisiones de calidad pueden agruparse por tipo de producto, por ejemplo: formas farmacéuticas sólidas, líquidas, productos estériles, etc., cuando así se justifique desde un punto de vista científico.

Cuando el titular de la autorización de comercialización difiere del fabricante, debe haber un acuerdo técnico entre las partes que defina las responsabilidades respectivas en el proceso de revisión de la calidad.

Gestión de riesgos para la calidad

1.12 La gestión de riesgos para la calidad es un proceso sistemático de evaluación, control, comunicación y revisión de los riesgos que afectan a la calidad del medicamento. Se puede aplicar tanto de forma prospectiva como retrospectiva.

1.13 Los principios de la gestión de riesgos para la calidad incluyen:

- (i) la evaluación de todo riesgo para la calidad basado en el conocimiento científico y en la experiencia adquirida en los procesos; la evaluación debe estar ligada principalmente a la protección de los pacientes;
- (ii) el nivel de esfuerzo, detalle, y volumen de documentación que suponga el proceso de gestión de riesgos para la calidad, acordes al nivel de riesgo.

Pueden encontrarse ejemplos de procesos y aplicaciones de la gestión de riesgos para la calidad, entre otros, en la guía ICH Q9, reproducida en parte en el Anexo VII de esta Guía.

Capítulo 2

Personal

Principio

La correcta fabricación de medicamentos depende de los recursos humanos. Por esta razón debe haber suficiente personal cualificado para llevar a cabo todas las tareas que son responsabilidad del fabricante. Cada persona debe comprender claramente sus responsabilidades, que deben quedar registradas. Todo el personal debe ser consciente de los principios de las buenas prácticas de fabricación que le aplican y recibir formación inicial y continua, incluida las instrucciones de higiene, acordes a sus necesidades.

General

2.1 El fabricante debe disponer de un número adecuado de personal con las cualificaciones y experiencia prácticas necesarias. La dirección debe determinar y proporcionar los recursos adecuados y apropiados (humanos, financieros, materiales, instalaciones y equipos) para implementar y mantener el sistema de gestión de calidad y mejorar su eficacia de manera continua. Una sola persona no debe acumular responsabilidades en exceso de forma que exista algún riesgo para la calidad.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINA VISA D.G. N° 197/21

2.2 La empresa debe disponer de un organigrama en el que se establezcan claramente y como mínimo las relaciones y jerarquías entre los responsables de producción, control de calidad, garantía de calidad o unidad de calidad, cuando aplique y la(s) persona(s) autorizada(s). En caso que la empresa cuente con persona(s) cualificada(s) para liberar lotes que sea(n) diferente(s) a la(s) persona(s) autorizada(s), debe(n) incluirse en el organigrama.

2.3 El personal que ejerza cargos de responsabilidad debe tener una descripción de sus tareas específicas en un documento escrito y debe disponer de autoridad suficiente para cumplir con sus responsabilidades. Estas tareas pueden delegarse en otras personas con un nivel de cualificación satisfactorio. No debe haber vacíos ni superposiciones injustificadas en las responsabilidades del personal que tenga relación con la aplicación de las normas de correcta fabricación.

2.4 La Empresa tiene la responsabilidad de asegurar que se dispone de un sistema de gestión de calidad eficaz para lograr los objetivos de calidad, y, que las funciones, las responsabilidades, y las autoridades están definidas, comunicadas e implementadas en toda la organización. La Empresa debe establecer una política de calidad que describa de forma global las intenciones y la dirección de la compañía en lo que a calidad se refiere y debe garantizar continuamente la idoneidad y eficacia del sistema de gestión de calidad y el cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas de fabricación mediante su participación en la revisión de la gestión.

Personal responsable

2.5 La Empresa debe designar al personal clave que incluye al responsable de producción, de control de calidad, de Garantía o Aseguramiento de Calidad o de la unidad de calidad y la persona(s) autorizada (s). Estos puestos de responsabilidad deben ser ocupados por personal de tiempo completo. Los responsables de producción, control de calidad y garantía de calidad o de la unidad de calidad deben ser independientes entre sí. En organizaciones grandes, puede ser necesario delegar alguna de las funciones, sin embargo, no se puede delegar la responsabilidad. Normalmente alguna de las responsabilidades descritas en los puntos 2.6, 2.7, 2.8 y 2.9 pueden compartirse o ejercerse conjuntamente, en consecuencia, la empresa debe asegurar que las funciones, las responsabilidades y las autoridades estén definidas. Así como la persona autorizada, la persona cualificada que realiza las actividades de liberación de productos, el Jefe de Control de Calidad y de corresponder el Jefe de Producción deben poseer título de grado acorde a las responsabilidades de sus puestos.

2.6 Algunas obligaciones de la persona/s autorizada/s pueden delegarse, pero solo en otra(s) persona(s) cualificada(s), sin embargo no se puede delegar la responsabilidad.

Las obligaciones de la persona (s) autorizada (s) o la (s) persona(s) cualificada(s) para liberar lotes al mercado pueden resumirse de la forma siguiente:

- a) debe garantizar que cada lote se ha producido y controlado en cumplimiento de la legislación vigente en el país y de acuerdo a los requisitos de la autorización de comercialización.
- b) en el caso de medicamentos provenientes de terceros países, debe garantizarse que cada lote de importación es sometido localmente a un control de calidad completo de acuerdo a los requisitos de la autorización de comercialización. La persona autorizada/cualificada debe certificar en un registro o documento equivalente,




Amparo Gamarrá Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAvisa D.G. N° 197/21

cuando se realizan las operaciones y antes de cualquier liberación, que cada lote de producción cumple las exigencias de calidad y seguridad correspondientes.

- c) la persona autorizada estará involucrada en otras actividades relacionadas con la implementación del sistema de calidad.

Las personas responsables de estas tareas deben contar con cualidades y experiencia apropiadas y estarán a disposición del titular de la autorización de fabricación para desempeñar, en tiempo y forma, sus responsabilidades.

2.7 El responsable del departamento de producción tiene en general las siguientes responsabilidades:

- i. asegurar que los productos se fabrican y almacenan de acuerdo con la documentación adecuada con el fin de obtener la calidad prevista;
- ii. aprobar las instrucciones relativas a las operaciones de producción y garantizar su estricto cumplimiento;
- iii. asegurar que los registros de producción son evaluados y firmados por una persona autorizada;
- iv. asegurar la calibración, calificación y el mantenimiento de su departamento (locales, servicios, instrumentos y equipos);
- v. asegurar que se realizan las validaciones adecuadas;
- vi. asegurar que se da la formación inicial y continua necesaria para el personal de su departamento, y que dicha formación se adecua a las necesidades.

2.8 El responsable de control de calidad tiene en general las siguientes responsabilidades:

- i. aprobar o rechazar, según proceda, los materiales de partida, los materiales de acondicionamiento, productos intermedios, a granel y terminados;
- ii. asegurar que se realizan todas las pruebas necesarias y que se evalúan los registros asociados;
- iii. aprobar las especificaciones, las instrucciones de muestreo, los métodos de análisis y los demás procedimientos de control de calidad;
- iv. aprobar y controlar los análisis por contrato;
- v. asegurar la calibración, calificación y el mantenimiento de su departamento (locales, servicios, instrumentos y equipos);
- vi. asegurar que se realizan las validaciones adecuadas;
- vii. asegurar que se da la formación inicial y continua necesaria para el personal de su departamento y que dicha formación se adecua a las necesidades.

En el Capítulo 6, se recogen otras tareas de control de calidad.

2.9 Los responsables de producción, control de calidad y el responsable de garantía de calidad o el responsable de la unidad de calidad, generalmente comparten o ejercen conjuntamente responsabilidades relativas a la calidad, que incluyen en particular el diseño, la implementación, el control y el mantenimiento del sistema de gestión de calidad. Estas responsabilidades pueden incluir, sujetas a las disposiciones nacionales:



[Handwritten signature]
D. F. María Antonieta Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVIDA D.G. N° 197/21

- i. la autorización de procedimientos escritos y otros documentos, incluidas sus modificaciones;
- ii. el seguimiento y control de las condiciones ambientales de la fabricación y de los controles en proceso;
- iii. higiene, sanitización y seguridad industrial; iv. validación de procesos; v. formación del personal; vi. la aprobación y control de proveedores de materiales; vii. la aprobación y control de los fabricantes contratados y proveedores de otras actividades externalizadas relacionadas con las normas de correcta fabricación.
- viii. el establecimiento y control de las condiciones de almacenamiento de materiales y productos;
- ix. la conservación de registros;
- x. el control del cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación; xi. la inspección, la investigación y el muestreo con el fin de controlar los factores que puedan afectar a la calidad del producto;
- xii. participación en la revisión por la dirección del comportamiento de los procesos, de la calidad del producto y del sistema de gestión de calidad, así como participación en propuestas de mejora continua.
- xiii. asegurar que existe un proceso oportuno y eficaz de comunicación para elevar los asuntos de calidad a los niveles de dirección adecuados.

Formación

- 2.10** El fabricante debe asegurar la formación de todo el personal cuyo trabajo se desarrolle en zonas de producción y almacenamiento o en laboratorios de control (con inclusión del personal técnico, de mantenimiento y de limpieza), y la de cualquier otro personal cuyas actividades puedan afectar a la calidad de producto.
- 2.11** Además de la formación básica en la teoría y práctica en el sistema de gestión de calidad y en las normas de correcta fabricación, el personal de reciente contratación debe recibir una formación adecuada a las tareas que le sean asignadas. También debe proporcionarse formación continua y debe evaluarse su eficacia práctica. Los programas de formación deben estar disponibles, aprobados por el responsable de cada sector, según proceda. Deben conservarse registros de formación.
- 2.12** El personal que trabaje en zonas con riesgo de contaminación, como las zonas limpias o zonas donde se manejen sustancias muy activas, tóxicas, infecciosas o sensibilizantes, debe recibir formación específica.
- 2.13** Se restringirá el acceso de los visitantes o del personal no formado a las zonas de producción y control de calidad. Si esto fuera inevitable, se les dará información previa, especialmente sobre la higiene personal y la ropa protectora que corresponda. Dichos visitantes deben ser objeto de estrecha supervisión.
- 2.14** El sistema de calidad farmacéutico y todas las medidas que puedan mejorar su comprensión e implementación deben tratarse a fondo durante las sesiones de formación.



Maria Antonia Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINA VISA D.G. N° 197/21

Higiene del personal

- 2.15** Se deben establecer programas detallados de higiene y adaptarlos a las diferentes necesidades de la planta. Estos programas deben incluir procedimientos relativos a la salud, prácticas higiénicas y vestimenta del personal. El personal debe comprender y seguir estrictamente dichos procedimientos. La dirección de la empresa debe fomentar estos programas de higiene y discutirlos ampliamente durante las sesiones de formación.
- 2.16** Todo el personal debe someterse a examen médico en el momento de su incorporación. Es responsabilidad del fabricante asegurarse de que se dan instrucciones para que se pongan en su conocimiento los estados de salud que puedan tener un impacto sobre la calidad de los productos. Tras el primer examen médico, deben realizarse otros, siempre que sea necesario para el trabajo y la salud del personal.
- 2.17** Es necesario garantizar, en la medida de lo posible, que no interviene en la fabricación de medicamentos ninguna persona afectada por una enfermedad infecciosa o con heridas abiertas en la superficie corporal.
- 2.18** Toda persona que entre en las zonas de fabricación debe llevar ropa protectora adecuada a las operaciones a realizar. La vestimenta debe ser lavada, mantenida y acondicionada con una frecuencia establecida en procedimientos operativos acorde a las actividades.
- 2.19** Se prohibirá comer, beber, mascar, o fumar, así como guardar comida, bebida, tabaco o accesorios del fumador y medicamentos personales en las zonas de producción y almacenamiento. En general, debe prohibirse cualquier práctica antihigiénica en las zonas de fabricación o en cualquier otra zona donde el producto pueda ser afectado negativamente.
- 2.20** Debe evitarse el contacto directo entre las manos del operario y el producto expuesto, así como con cualquier parte de los equipos que entren en contacto con los productos, materiales de acondicionamiento primario y productos intermedios o a granel.
- 2.21** Debe instruirse al personal sobre el uso de los equipos lavamanos.
- 2.22** En los apéndices de la guía se tratan los requisitos específicos para la fabricación de grupos especiales de productos, como por ejemplo los estériles.

Consultores

En caso de requerir la contratación de consultores se debe considerar:

- 2.23** Los consultores deben tener una adecuada formación, cualificación y experiencia, o cualquier combinación de estos aspectos, para asesorar en los asuntos para los cuales se les requiere. Deben mantenerse registros en los que figure el nombre, la dirección, las cualificaciones y el tipo de servicio suministrado por estos consultores.



[Handwritten signature]
Dra. Antonia Gamatta Miró
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAvisa D.G. N° 197/21

Capítulo 3

Locales y Equipos

Principio

Los locales y los equipos tienen que emplazarse, diseñarse, construirse, adaptarse y mantenerse para ser adecuados a las operaciones a realizar. Su disposición y diseño tiene que tener por objetivo minimizar el riesgo de errores y permitir una limpieza y mantenimiento eficaces para evitar la contaminación cruzada, la acumulación de polvo o suciedad y, en general, cualquier efecto adverso sobre la calidad de los productos.

Locales

Normas generales

3.1 Los locales deben situarse en un entorno que, considerándolo junto con las medidas necesarias para proteger la fabricación, presente un riesgo mínimo de provocar la contaminación de los materiales o productos. Deben estar diseñados para garantizar un flujo lógico de materiales y del personal

3.2 Los locales deben mantenerse cuidadosamente, asegurando que las operaciones de reparación y mantenimiento no presentan ningún peligro para la calidad de los productos. Deben limpiarse y, en su caso, desinfectarse conforme a procedimientos escritos detallados. Los registros de las actividades deben ser mantenidos.

3.3 La iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben ser adecuadas de forma que no perjudiquen, directamente o indirectamente, a las materias primas, ni a los medicamentos, durante su fabricación y almacenamiento, ni a la precisión del funcionamiento de los equipos.

3.4 Los locales deben diseñarse y equiparse de forma que proporcionen una máxima protección contra la entrada de insectos u otros animales.

3.5 Deben tomarse medidas para prevenir la entrada de personal no autorizado. Las zonas de producción, almacenamiento y control de calidad no deben utilizarse como lugar de paso por el personal que no trabaje en ellas.

Zona de producción

3.6 Debe prevenirse la contaminación cruzada para todos los productos mediante un diseño y funcionamiento apropiados de las instalaciones de fabricación. Las medidas para prevenir la contaminación cruzada deben ser proporcionales a los riesgos. Los principios de gestión de riesgos para la calidad deben utilizarse para evaluar y controlar los riesgos.

Dependiendo del nivel de riesgo, puede ser necesario dedicar las instalaciones y los equipos de operaciones de fabricación y/o acondicionamiento, para controlar el riesgo que presentan algunos medicamentos.



F. María Antonieta Gamarrá Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINA VISA D.G. N° 197/21

Se requieren instalaciones dedicadas para la fabricación cuando un medicamento presenta un riesgo debido a que:

- a. el riesgo no puede ser adecuadamente controlado por medidas operativas y/o técnicas,
 - b. los datos científicos procedentes de la evaluación toxicológica no avalan un riesgo controlable (por ejemplo, potencial alergénico de materiales altamente sensibilizantes tales como los betalactámicos) o,
 - c. los límites de residuos relevantes, derivados de la evaluación toxicológica no pueden determinarse satisfactoriamente por un método analítico validado.
- 3.7** Los locales deben disponerse preferentemente de una forma que permita que la producción tenga lugar en zonas conectadas en un orden lógico, correspondiente a la secuencia de las operaciones y a los niveles requeridos de limpieza.
- 3.8** La adecuación del espacio de trabajo y de almacenamiento durante el proceso debe permitir la colocación ordenada y lógica de los equipos y materiales de forma que se minimice el riesgo de confusión entre diferentes medicamentos o sus componentes, se evite la contaminación cruzada y se minimice el riesgo de omisión o ejecución errónea de cualquier etapa de la fabricación o del control.
- 3.9** Cuando haya expuestos al ambiente materiales de partida, productos intermedios o a granel, las superficies interiores (paredes, suelos y techos) deben ser lisas, sin grietas ni juntas abiertas, no deben desprender partículas y deben permitir su limpieza fácil y eficaz y, en caso necesario, su desinfección.
- 3.10** Las tuberías, portalámparas, puntos de ventilación y otros servicios deben diseñarse y situarse para evitar la creación de recovecos difíciles de limpiar. En la medida de lo posible, para el propósito del mantenimiento, deben ser accesibles desde el exterior de las zonas de fabricación.
- 3.11** Los desagües deben ser del tamaño adecuado y poseer sumideros con sifones. En la medida de lo posible, hay que evitar los canales abiertos, pero si son necesarios, deben ser poco profundos para facilitar su limpieza y desinfección.
- 3.12** Las zonas de producción deben ventilarse de forma efectiva, con instalaciones de control del aire (que incluyan temperatura, filtración de aire y, en caso necesario, humedad) adecuadas tanto a los productos manipulados, como a las operaciones realizadas en ellas y para el ambiente exterior. Para la calificación de las zonas se debería seguir los lineamientos de las guías ISO 14644, u otras superadoras, acorde con el tipo de productos a elaborar. El monitoreo de las condiciones debe realizarse utilizando instrumentos calibrados.
- 3.13** La pesada de los materiales de partida debe realizarse normalmente en una sala de pesadas separada y diseñada para este uso.
- 3.14** En los casos en que se produzca polvo (por ejemplo, durante las operaciones de muestreo, pesada, mezclado, procesamiento o acondicionamiento de productos secos), deben tomarse medidas específicas para evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza.



[Firma]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINA VISA D.G. N° 197/21

- 3.15** Los locales para el acondicionamiento de medicamentos deben estar diseñados específicamente y dispuestos de forma que se eviten las confusiones y la contaminación cruzada.
- 3.16** Las zonas de producción deben estar bien iluminadas, particularmente donde se lleven a cabo controles visuales en línea.
- 3.17** Los controles durante el proceso pueden hacerse dentro de la zona de producción siempre y cuando no conlleven ningún riesgo para la producción.

Zonas de almacenamiento

- 3.18** Las zonas de almacenamiento deben tener la suficiente capacidad para permitir el almacenamiento ordenado con una correcta separación de las diversas categorías de materiales y productos: materiales de partida y acondicionamiento, productos intermedios, a granel y terminados, productos en cuarentena, liberados, rechazados, devueltos o retirados. Cualquier sistema que sustituya la separación física de las distintas categorías y estados debe proporcionar una seguridad equivalente.
- 3.19** Las zonas de almacenamiento deben estar diseñadas o adaptadas para asegurar unas buenas condiciones de almacenamiento. En particular, deben ser limpias y secas y mantenerse dentro de unos límites aceptables de temperatura. En caso de que se requieran condiciones especiales de almacenamiento (por ejemplo, de temperatura, humedad), éstas deben proporcionarse, comprobarse y monitorizarse.
- 3.20** Las zonas de recepción y expedición de mercancías, separadas entre sí (o en su defecto, el movimiento de mercancías sustentado por un procedimiento operativo), deben proteger de las condiciones meteorológicas a los materiales y productos. Las zonas de recepción deben estar diseñadas y equipadas para permitir la limpieza, en caso necesario, de los envases del material de entrada antes de su almacenamiento.
- 3.21** Cuando la cuarentena se asegure mediante almacenamiento en zonas separadas, estas zonas tienen que estar indicadas claramente y su acceso restringido al personal autorizado.
- 3.22** Debe existir un área controlada para el muestreo de materiales de partida y materiales de acondicionamiento primario.
- 3.23** Debe disponerse de zonas separadas y con acceso restringido para el almacenamiento de materiales o productos rechazados, retirados del mercado o devueltos.
- 3.24** Los materiales o productos muy activos, drogas peligrosas, inflamables deben almacenarse en zonas sin riesgo y seguras.
- 3.25** Los materiales de acondicionamiento impresos se consideran de importancia crítica para la conformidad del medicamento y debe prestarse especial atención al almacenamiento sin riesgo y seguro de estos materiales con acceso exclusivo a personal autorizado.

Zonas de Control de Calidad



[Handwritten signature]
Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINA VISA D.G. N° 197/21

- 3.26** Los laboratorios de Control de Calidad deben estar separados de las zonas de producción. Esto es particularmente importante en el caso de laboratorios de control de productos biológicos, microbiológicos y radioisótopos, que también deben estar separados entre sí.
- 3.27** Los laboratorios de control deben estar diseñados de forma adecuada a las operaciones que deban llevarse a cabo en los mismos. Debe haber suficiente espacio para evitar confusiones y contaminación cruzada. Debe disponerse de espacio adecuado para el almacenamiento en condiciones apropiadas de las muestras y los registros.
- 3.28** Puede ser necesario disponer de salas separadas para proteger instrumentos sensibles a las vibraciones, interferencias eléctricas, humedad, etc.
- 3.29** Son necesarios requisitos especiales en los laboratorios que manipulen sustancias especiales, como muestras biológicas, microbiológicas o radiactivas. Deben estar provistos de unidades manejadoras de aire separadas.

Zonas auxiliares

- 3.30** Las salas de descanso y comedores deben estar separadas de las demás zonas.
- 3.31** Las instalaciones para cambio de vestuario y destinadas a aseos y sanitarios deben ser de fácil acceso y adecuados al número de usuarios. Los sanitarios no deben comunicar directamente con las zonas de producción o almacenamiento.
- 3.32** Los talleres de mantenimiento deben estar separados de las zonas de producción, en la medida de lo posible. Siempre que se almacenen en la zona de producción piezas y herramientas, deben mantenerse en salas o armarios reservados a tal fin.
- 3.33** Las áreas destinadas a albergar animales deben estar bien aisladas de las demás áreas, con entrada independiente (acceso para animales) e instalaciones de tratamiento de aire.

Equipos

- 3.34** Los equipos de fabricación deben estar diseñados, emplazados y mantenidos de forma adecuada a su uso previsto.
- 3.35** Las operaciones de reparación y mantenimiento no deben presentar ningún peligro para la calidad de los productos.
- 3.36** Los equipos de fabricación deben estar diseñados de forma que puedan limpiarse fácilmente y a fondo. Deben limpiarse de acuerdo a procedimientos detallados y por escrito y conservarse solamente en estado limpio y seco.
- 3.37** Los equipos de lavado y limpieza deben seleccionarse y utilizarse de forma que no sean fuente de contaminación.



Antonietta Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVIDA D.G. N° 197/21

- 3.38** Los equipos deben instalarse de forma tal que se prevenga cualquier riesgo de error o de contaminación. Deben utilizarse, en la medida de lo posible, equipos cerrados.
- 3.39** Los equipos de producción no deben presentar ningún peligro para los productos. Las partes del equipo de producción que están en contacto con el producto no deben ser reactivas, aditivas, o absorbentes a un grado que afecte la calidad del producto
- 3.40** Para las operaciones de producción y control debe disponerse de balanzas y equipos de medición del rango y precisión adecuados.
- 3.41** Los equipos de medición, pesada, registro y control deben calibrarse y comprobarse a intervalos definidos según métodos apropiados. Deben conservarse los registros adecuados de estas pruebas.
- 3.42** Las tuberías fijas deben estar rotuladas claramente para indicar su contenido y, en su caso, la dirección del flujo.
- 3.43** Las tuberías de distintos tipos de agua deben sanitizarse de acuerdo a procedimientos escritos que detallen los límites de alerta y acción de la contaminación microbiana y las medidas que deben tomarse.
- 3.44** Los equipos defectuosos deben retirarse, a ser posible, de las zonas de producción y control de calidad o, al menos, deben quedar rotulados claramente como defectuosos.

Capítulo 4

Documentación

Principio

a.-Una buena documentación constituye una parte fundamental del sistema de garantía de calidad y es clave para trabajar cumpliendo los requerimientos de las BPF. Los diferentes tipos de documentos y medios usados deben definirse completamente dentro del sistema de gestión de calidad del fabricante.

b.-La documentación puede existir en diferentes formas, incluyendo soporte en papel, electrónico o medios fotográficos. El objetivo principal del sistema de documentación utilizado tiene que ser establecer, controlar, monitorizar y registrar todas las actividades con impacto directo o indirecto en cualquiera de los aspectos de la calidad de los medicamentos.

c.-El sistema de gestión de calidad debe incluir suficientes instrucciones detalladas para facilitar un entendimiento común de los requerimientos, además de proporcionar suficientes registros de los distintos procesos y una evaluación de cualquier observación, para que la aplicación continua de requerimientos pueda demostrarse.

Existen dos tipos principales de documentación usados para gestionar y registrar el cumplimiento de BPF: instrucciones (indicaciones, requerimientos) y los registros/informes.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVIDA D.G. N° 197/21

De acuerdo con el tipo de documento se deben aplicar las buenas prácticas de documentación adecuadas.

d.-Se deben implementar controles apropiados para asegurar la exactitud, la integridad, la disponibilidad y la legibilidad de los documentos.

e.-Los documentos tipo instrucción no deben contener errores y estar disponibles por escrito. El término “por escrito” indica registrado o documentado en un medio el cual permite que los datos puedan presentarse en una forma legible para el hombre.

Documentación de BPF requerida (por tipo):

Archivo Maestro de Sitio (AMS): documento de la empresa que describe las actividades relacionadas con BPF y que debe contener como mínimo las especificaciones previstas en la Resolución DG N.º 120/2021 o sus modificaciones.

Tipos de instrucciones (indicaciones o requerimientos):

Especificaciones: describen de forma detallada los requisitos que tienen que cumplir los productos o materiales utilizados u obtenidos durante la fabricación. Sirven como base de la evaluación de la calidad.

Fórmula Maestra, instrucciones de elaboración, de acondicionamiento y de análisis: proporcionan todos los detalles de los materiales de partida, equipos y sistemas informáticos (si aplican) que tienen que usarse y especifican todas las instrucciones del proceso de fabricación, acondicionamiento, muestreo y análisis. Los controles en proceso y las tecnologías analíticas a emplearse deberán especificarse cuando sean relevantes, junto con los criterios de aceptación.

Procedimientos: también llamados Procedimientos Operativos Estándar (POE), proporcionan indicaciones detalladas para realizar ciertas operaciones.

Protocolos: proporcionan instrucciones para realizar y registrar ciertas operaciones concretas.

Acuerdos Técnicos: son aquellos entre un contratante y un contratado para actividades tercerizadas.

Registros/ informes:

Registros: proporcionan evidencia sobre diversas acciones que se toman para demostrar el cumplimiento con las instrucciones, por ejemplo, actividades, eventos, investigaciones, y en el caso de la fabricación de lotes la historia para cada lote de producto, incluyendo su distribución. Los registros incluyen los datos primarios que se usan para generar otros registros. Para los registros electrónicos los usuarios autorizados deben definir qué datos se usan como datos primarios. Al menos, todos los datos en los que se basan las decisiones de calidad deben definirse como datos primarios. Los registros deben realizarse o completarse cuando cualquier acción se lleve a cabo.

Certificados de análisis: proporcionan un resumen de los resultados de los análisis de muestras de productos o materiales junto con la evaluación del cumplimiento de una determinada especificación. Alternativamente, para materiales la certificación puede basarse, en conjunto o en parte, en la evaluación de datos a tiempo real (resúmenes e



[Firma manuscrita]
E. Mari Antonieta Gamarra Mir
Directora Nacional de Vigilancia Sanitaria
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINA VISA D.G. N° 197/21

informes de excepción) obtenidos a través de tecnología analítica de proceso de un lote (PAT), parámetros o mediciones de acuerdo con la autorización de comercialización aprobada.

Informes: documentan la realización de operaciones, proyectos o investigaciones concretas, junto con sus resultados, conclusiones y recomendaciones.

Generación y control de la documentación

4.1 Todos los tipos de documentos deben definirse y adherirse a lo definido. Los requerimientos aplican de igual manera a todas las formas de medios de documentación. Los sistemas complejos necesitan entenderse, estar bien documentados, validados, y disponer de controles adecuados. Muchos documentos (instrucciones y/o registros) pueden existir en forma híbrida, por ejemplo, parte en formato electrónico y otros basados en papel. Las relaciones y las medidas de control para los documentos maestros, las copias oficiales, el manejo de datos y registros se tienen que establecer tanto para los sistemas híbridos como para los homogéneos. Tienen que implementarse controles adecuados para documentos electrónicos tales como plantillas, formularios, y documentos maestros. Debe disponerse de controles adecuados para asegurar la integridad de los registros a lo largo del periodo de retención.

4.2 Los documentos deben diseñarse, prepararse, revisarse y distribuirse cuidadosamente. Deben cumplir con las partes aplicables de las especificaciones de producto, de los expedientes de autorización de fabricación y comercialización. La reproducción de documentos de trabajo a partir de documentos originales no debe permitir la introducción de ningún error en el proceso de reproducción.

4.3 Los documentos que contienen instrucciones deben ser aprobados, firmados y fechados por personas autorizadas y/o cualificadas. El contenido de los documentos no debe ser ambiguo y deben estar identificados de forma única. Debe definirse la fecha de inicio de su aplicación.

4.4 Los documentos que contienen instrucciones deben redactarse de manera ordenada y ser fáciles de comprobar. El estilo y lenguaje de los documentos debe concordar con su intención de uso. Los procedimientos operativos estándares, las instrucciones y métodos de trabajo deben escribirse en lenguaje de estilo imperativo de obligatoriedad.

4.5 Los documentos del sistema de gestión de calidad deben revisarse periódicamente y mantenerse actualizados según procedimientos.

4.6 Los documentos no deben estar escritos a mano; cuando los documentos requieran la introducción de datos manuales, debe dejarse espacio suficiente para permitir la realización de dichas entradas.

Buenas prácticas de documentación

4.7 Las entradas manuscritas deben realizarse con letra clara, legible y de forma indeleble.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAvisa D.G. N° 197/21

4.8 Los registros deben realizarse o completarse en el momento en que se lleva a cabo cada actividad y de forma que puedan seguirse todas las actividades significativas relativas a la fabricación de los medicamentos.

4.9 Cualquier modificación realizada en un dato escrito en un documento debe firmarse y fecharse; la modificación no debe impedir la lectura del dato inicial. En su caso, habrá que indicar la causa de la modificación.

Conservación de la documentación

4.10 Debe definirse claramente qué registro está asociado con cada actividad de fabricación y en qué lugar se archiva. Debe disponerse de controles seguros para garantizar la integridad del registro a través del periodo de conservación y que éstos estén validados si procede.

4.11 Para la documentación de un lote aplican requerimientos específicos dado que tiene que conservarse hasta, al menos, un año después de la fecha de caducidad del lote.

4.12 Para otro tipo de documentos, el periodo de conservación dependerá de la actividad que la documentación sustente. La documentación crítica, incluyendo los datos primarios (por ejemplo, relativos a validación o estabilidad), que respaldan la información de la autorización de comercialización, deben conservarse mientras la autorización sigue vigente. Puede considerarse aceptable retirar cierta documentación (por ejemplo, datos primarios para respaldar un informe de validación o de estabilidad) cuando los datos se hayan reemplazado por un nuevo set completo de datos. Se debe documentar una justificación para esto y tenerse en cuenta los requerimientos de conservación de la documentación de lote; por ejemplo, en el caso de datos de procesos de validación, los datos primarios acompañantes deben conservarse por un periodo al menos tan extenso como el de los registros de todos los lotes cuya liberación se apoya en ese ejercicio de validación.

La siguiente sección proporciona algunos ejemplos de los documentos requeridos. El sistema de gestión de calidad deberá describir todos los documentos requeridos para garantizar la calidad del producto y la seguridad del paciente.

Especificaciones

4.13 Debe disponerse de especificaciones autorizadas y fechadas adecuadamente para los materiales de partida y acondicionamiento y para los productos terminados. Serán necesarias revisiones periódicas de las mismas. Para los materiales y productos que posean monografías en la Farmacopea Nacional u otras internacionales las especificaciones deben cumplir lo establecido en las ediciones vigentes.

Especificaciones de los materiales de partida y de acondicionamiento

4.14 Las especificaciones de los materiales de partida y acondicionamiento impreso o primario deben incluir, cuando corresponda:

- a) una descripción de los materiales, con los puntos siguientes:
- denominación del producto y código interno de referencia;
 - referencia, en su caso, a una monografía de farmacopea;



[Firma]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINA VISA D.G. N° 197/21

- una muestra del material impreso/digital;
- b) requisitos cuali y cuantitativos con límites de aceptación;
- c) condiciones de almacenamiento y precauciones;

Podrían agregarse otros datos como:

- instrucciones para el muestreo y ensayo
- período máximo de almacenamiento antes de repetir el análisis (re análisis).
- Verificación de proveedores aprobados y, de ser posible, productor original del material;

Especificaciones de productos intermedios y a granel

4.15 Debe disponerse de especificaciones de productos intermedios y a granel para los pasos críticos o si estos se adquieren o se expiden. Las especificaciones deben ser similares a las especificaciones de los materiales de partida o de los productos terminados, según aplique.

Especificaciones de los productos terminados

4.16 Las especificaciones de los productos terminados deben incluir o proporcionar una referencia a:

- a) la denominación del producto y el código de referencia, cuando aplique; b) la fórmula;
- c) una descripción de la forma farmacéutica y del material de acondicionamiento;
- d) instrucciones del muestreo y ensayo;
- e) requisitos cuali y cuantitativos, con los límites de aceptación;
- f) las condiciones de almacenamiento y precauciones especiales de manejo, cuando apliquen; g) período de caducidad.

Documento Maestro de Producción

Para cada producto y tamaño de lote que se fabrique debe disponerse del Documento Maestro de Producción con la fórmula maestra y método de elaboración aprobados y por escrito.

4.17 La Fórmula Maestra debe incluir:

- a) la denominación del producto, con un código de referencia del producto correspondiente a su especificación;
- b) una descripción de la forma farmacéutica, potencia del producto y tamaño del lote;
- c) la lista de todos los materiales de partida y material de acondicionamiento que deben utilizarse, con sus cantidades respectivas descritas; debe mencionarse cualquier sustancia que pueda desaparecer durante el proceso de fabricación;
- d) declaración del rendimiento final previsto con los límites de aceptación, y de rendimientos intermedios significativos, si aplica.



[Handwritten signature]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINA VISA D.G. N° 197/21

4.18 El método de elaboración debe incluir:

- a) una declaración del lugar de elaboración y de los equipos de fabricación principales que se vayan a utilizar;
- b) los métodos, o su referencia, que se vayan a utilizar para preparar los equipos críticos (por ejemplo, limpieza, ensamblaje, calibrado, esterilización);
- c) Comprobaciones de que el equipo o lugar de trabajo se encuentran limpios de restos de productos anteriores, documentos o materiales que no se requieran para el proceso planificado y que los equipos están limpios y en estado adecuado para el uso (despeje de línea);
- d) Las instrucciones detalladas del proceso, paso a paso (por ejemplo, comprobaciones del material, tratamientos previos, secuencia de la adición de materiales, parámetros críticos de proceso como tiempo, temperatura, etc.);
- e) Las instrucciones de todos los controles en el proceso con sus límites;
- f) En caso necesario, los requisitos para el almacenamiento de los productos intermedios, a granel, incluyendo el envase, el etiquetado y las condiciones especiales de almacenamiento cuando aplique;
- g) Cualquier precaución especial que deba tenerse en cuenta.

Instrucciones de acondicionamiento

4.19 Debe haber instrucciones de acondicionamiento aprobadas para cada producto, tamaño y tipo de envase. Estas instrucciones deben incluir o hacer referencia a los siguientes puntos:

- a) denominación del producto; incluyendo el número de lote del granel y del producto terminado;
- b) descripción de su forma farmacéutica, y su potencia, cuando aplique;
- c) el tamaño del envase expresado en términos de número de unidades, peso o volumen del producto en el envase final;
- d) una relación completa de todos los materiales de acondicionamiento necesarios, en la que se incluyan las cantidades, tamaños y tipos, con el código o número de referencia correspondiente a las especificaciones de cada material de acondicionamiento;
- e) cuando aplique, un ejemplo o reproducción de los correspondientes materiales de acondicionamiento impresos, y muestras que indiquen donde deben marcarse el número del lote y la fecha de caducidad del producto;
- f) comprobaciones de que el equipo o lugar de trabajo se encuentran limpios sin restos de los productos anteriores, documentos o materiales que no se requieran para el proceso de acondicionamiento planificado (despeje de línea) y que los equipos están limpios y en estado adecuado para el uso;
- g) precauciones especiales que deban tenerse en cuenta, incluyendo el examen cuidadoso de la zona y de los equipos para garantizar el despeje de la línea antes de que empiecen las operaciones;
- h) una descripción de la operación de acondicionamiento, incluyendo cualquier operación auxiliar significativa y los equipos que deben utilizarse;



Maria Antonieta Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINA VISA D.G. N° 197/21

- i) pormenores de los controles durante el proceso con instrucciones sobre la toma de muestras y los límites de aceptación.

Registro de fabricación de lotes

4.20 Debe conservarse un registro de fabricación por cada lote que se elabore, que estará basado en el Registro Maestro de Producción y contendrá la siguiente información:

- a) denominación y número de lote del producto;
- b) fechas y horas del inicio, de las fases intermedias importantes y del término de la producción;
- c) identificación (iniciales) del operario/s que realizaron las diferentes fases significativas de la producción y, si aplica, de la persona que supervise cada una de estas operaciones;
- d) número de lote y/o número de control analítico, así como las cantidades de cada material de partida pesadas realmente (con inclusión del número de lote y de la cantidad añadida de cualquier material recuperado o reprocesado);
- e) cualquier operación o acontecimiento importante en la elaboración y equipos principales utilizados;
- f) registro de los controles durante el proceso, iniciales de la persona o personas que los realicen y resultados obtenidos;
- g) cantidad del producto obtenida en diferentes fases importantes de la fabricación;
- h) anotación de las incidencias que hayan surgido, incluyendo la justificación de cualquier desviación, con autorización firmada, respecto a la Fórmula y al Método Patrón; i) aprobación de la persona responsable de las operaciones de procesado.

Nota: cuando un proceso validado está continuamente monitorizado y controlado, se permite que la generación automática de informes pueda limitarse a resúmenes de cumplimiento e informes de excepciones/de datos fuera de especificaciones.

Registro de Acondicionamiento de Lotes

4.21 Debe conservarse un registro por cada acondicionamiento total o parcial del lote elaborado. Este registro estará basado en las instrucciones de acondicionamiento aprobadas.

El registro de acondicionamiento de lote debe contener la siguiente información:

- a) denominación y número de lote del producto;
- b) fecha o fechas y hora de las operaciones de acondicionamiento;
- c) identificación (firma) del/(de los) operario(s) de las diferentes fases importantes; y, si aplica, de la persona que supervise cada una de estas operaciones;
- d) registros de las comprobaciones de la identidad y conformidad con las instrucciones de acondicionamiento, con inclusión de los resultados de los controles durante el proceso;
- e) datos de las operaciones de acondicionamiento realizadas, con referencias del equipo/s y las líneas de acondicionamiento utilizadas; incluyendo desafíos de equipos, si aplicara.



[Handwritten signature]
O.F. Sanabria Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA D.G. N° 197/21

- f) en la medida de lo posible, muestras del material de acondicionamiento impreso que se haya utilizado, incluyendo muestras con el número del lote, fecha de caducidad y cualquier impresión suplementaria;
- g) notas sobre cualquier problema especial, o inusual incluyendo detalles, especificando cualquier desviación de las instrucciones de acondicionamiento con la autorización firmada;
- h) cantidades y número de referencia o identificación de todos los materiales impresos de acondicionamiento y productos a granel producidos, utilizados, destruidos o devueltos a almacén y las cantidades de producto obtenido, con el fin de obtener el balance adecuado.
Si hubiera instalado un sistema informatizado robusto de control durante el acondicionamiento, podría haber justificación para no incluir esta información.
- i) aprobación por la persona responsable de la(s) operación(es) de acondicionamiento.

Procedimientos y registros asociados

Recepción

4.22 Debe disponerse de procedimientos y registros escritos de la recepción de cada entrega de todo el material de partida (incluyendo granel, intermedios o productos terminados), de acondicionamiento primario, secundario e impreso.

4.23 Los registros de la recepción deben incluir:

- a) denominación del material en el remito o documento de entrega y envases;
- b) denominación interna del producto y/o código (si es diferente del punto a);
- c) fecha de recepción;
- d) nombre del proveedor y nombre del fabricante;
- e) número de lote o referencia del fabricante;
- f) cantidad total y número de envases recibidos;
- g) número de lote asignado tras la recepción;
- h) cualquier otra observación relevante.

4.24 Debe disponerse de procedimientos escritos sobre el etiquetado a nivel interno, cuarentena y almacenamiento de los materiales de partida, materiales de acondicionamiento y otros materiales, cuando proceda.

Muestreo

4.25 Debe disponerse de procedimientos escritos de muestreo que incluyan los métodos y equipo/s que deben utilizarse, las cantidades que deben tomarse y cualquier precaución que deba observarse para evitar la contaminación del material o cualquier alteración de su calidad. Se debe poseer registro de las personas autorizadas para la toma de muestras.

Ensayos



[Handwritten signature]
D.F. María Antonia Zamora Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINA VISA D.G. N° 197/21

4.26 Debe disponerse de procedimientos escritos sobre los ensayos de los materiales y productos en las diferentes fases de la fabricación, describiendo los métodos y equipos que deben utilizarse. Las pruebas realizadas deben quedar registradas.

Otros

4.27 Debe disponerse de procedimientos escritos de aprobación y rechazo de materiales y productos, especialmente de la certificación y liberación al mercado del producto terminado por parte de la Persona o Personas Cualificadas. Todos los registros deben estar disponibles para la Persona Autorizada. Debe existir un sistema para indicar observaciones especiales y cualquier cambio en datos críticos.

4.28 Deben conservarse registros de la distribución de cada lote del producto para posibilitar su retiro del mercado en caso necesario.

4.29 Debe disponerse de políticas, procedimientos, protocolos e informes escritos y de los registros correspondientes de las actividades realizadas o de las conclusiones alcanzadas, cuando corresponda, como en los siguientes ejemplos:

- a) validaciones y calificaciones de procesos, equipos y sistemas;
- b) establecimiento de las fechas de re análisis de materiales de partidas y realización de estudios de estabilidad que avalen el tiempo máximo de estiba de productos intermedios y/o graneles según corresponda;
- c) montaje del equipo/s y calibración;
- d) transferencia de tecnología;
- e) mantenimiento, limpieza y desinfección;
- f) temas de personal incluyendo listados de firmas, formación en BPF y en materias técnicas, vestuario e higiene y verificación de la efectividad de la formación;
- g) control de las condiciones ambientales;
- h) control de plagas;
- i) reclamos;
- j) retirada de productos;
- k) devoluciones;
- l) control de cambios;
- m) investigaciones de desviaciones y no conformidades;
- n) auditorías internas de calidad /de cumplimiento de BPF;
- o) resúmenes de registros cuando aplique (por ejemplo, revisión de calidad de Producto); p) auditorías a proveedores;
- q) actividades relacionadas con depósitos, producción, control y garantía de calidad, recursos humanos, etc.

4.30 Debe disponerse de procedimientos claros de funcionamiento de los equipos principales de fabricación y de control.

4.31 Debe disponerse de cuadernos de registro (bitácoras) para los equipos principales o críticos, analíticos, de producción y en las áreas donde el producto se ha procesado. Se usarán para registrar en orden cronológico, cuando proceda, cualquier uso de la zona, equipo(s) / método(s), calibraciones, operaciones de mantenimiento, limpieza o reparación, incluyendo fechas, horario e identificación de las personas que han realizado y verificado estas operaciones.




O.F. María Antonieta Gamarrá Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA D.G. N° 197/21

4.32 Debe haber procedimientos que describan los detalles del sistema de numeración del lote, con el objetivo de asegurar que cada lote de producto intermedio, a granel o terminado se identifique con un número específico de lote.

4.32.1 El procedimiento para la numeración debe asegurar que números de lote iguales no se utilicen para el mismo producto.

4.32.2 La asignación del número de lote debe registrarse inmediatamente. El registro debe incluir al menos la fecha de asignación, identidad del producto y tamaño de lote.

4.33 Debe mantenerse un inventario de todos los documentos que forman el sistema de gestión de calidad.

Capítulo 5

Producción

Principio

Las operaciones de producción tienen que seguir procedimientos claramente definidos; tienen que cumplir con los principios de las normas de Buenas Prácticas de Fabricación con el fin de obtener productos de la calidad requerida y ser conformes a las autorizaciones de fabricación y comercialización pertinentes.

Normas generales

5.1 La producción debe realizarse y supervisarse por personal competente.

5.2 Toda manipulación de materiales y productos, tales como recepción y cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, fraccionamiento, procesamiento, acondicionamiento y distribución debe realizarse conforme a instrucciones o procedimientos escritos y, en su caso, registrarse.

5.3 Todos los materiales entrantes deben comprobarse para asegurar que el envío corresponde al pedido. Los envases deben limpiarse cuando sea necesario y etiquetarse con los datos establecidos.

5.4 Los desperfectos en los envases y cualquier otro problema que pueda afectar de manera adversa a la calidad de un material deben investigarse, registrarse y comunicarse al departamento de control de calidad.

5.5 Los materiales entrantes y los productos terminados deben estar en cuarentena, física o administrativa inmediatamente después de su recepción o procesamiento, hasta que hayan sido liberados para uso o distribución.

5.6 Los productos intermedios y a granel adquiridos como tales deben tratarse a su recepción como si fueran materiales de partida.

5.7 Todos los materiales y productos deben almacenarse en las condiciones adecuadas establecidas por el fabricante y de forma ordenada para permitir la separación de lotes y



[Handwritten signature]
O.F. María Antonieta Gamarrá Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVISA D.G. N° 197/21

la rotación de las existencias. Esta debe realizarse por la regla primero vence, primero sale (FEFO)

5.8 Deben llevarse a cabo comprobaciones de rendimiento y balance de cantidades según sea necesario para asegurar que no existen discrepancias fuera de los límites aceptables.

5.9 No deben llevarse a cabo en la misma sala, operaciones con distintos productos simultáneamente o consecutivamente, salvo que no haya riesgo de confusión o contaminación cruzada.

5.10 En todas las etapas del proceso, los productos y materiales deben protegerse de la contaminación microbiana y de otro tipo. La realización de controles en proceso y controles ambientales no deben tener ningún efecto negativo sobre la calidad del producto u otros productos (ej. contaminación cruzada o mezcla).

5.11 Cuando se trabaja con materiales y productos secos, deben tomarse precauciones especiales para prevenir la producción y difusión de polvo. Esto aplica particularmente a la manipulación de materiales muy activos o sensibilizantes.

5.12 En todo momento durante el proceso, todos los materiales, envases de granel, equipos y áreas utilizadas deben rotularse, o identificarse de otra forma, con indicación del producto o material que se esté procesando, su potencia (si corresponde), número de lote y el producto procesado anteriormente. Esta indicación debe mencionar también la etapa de producción. Además del texto en los rótulos, a menudo es útil emplear colores para indicar la situación (por ejemplo, en cuarentena, aprobado, rechazado, limpio).

5.13 Los rótulos aplicados a los envases, equipos o locales deben ser claros, inequívocos y en un formato aprobado por la empresa.

5.14 Deben llevarse a cabo comprobaciones para asegurar que las tuberías y otras piezas de los equipos utilizados para el transporte de productos de una zona a otra están conectadas de forma correcta.

5.15 En la medida de lo posible, debe evitarse cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos. Si ocurre una desviación, debe aprobarse por escrito por una persona competente, con la participación del departamento de control de calidad de corresponder y la evaluación realizada por Aseguramiento de la Calidad.

5.16 El acceso a los locales de producción debe restringirse al personal autorizado.

Prevención de la contaminación cruzada en la producción

5.17 Normalmente, debe evitarse la producción de otros productos distintos a los medicamentos en las zonas y con los equipos destinados a la producción de medicamentos.

La producción y/o almacenamiento de productos tóxicos, tales como los plaguicidas y los herbicidas no deben permitirse en las zonas utilizadas para la fabricación y/o almacenamiento de medicamentos.

5.18 Debe prevenirse la contaminación de un material de partida o de un producto con otro material o producto. Debe evaluarse el riesgo de contaminación cruzada accidental



[Handwritten signature and stamp]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVIDA D.G. N° 197/21

resultante de la liberación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles, material genético u organismos procedentes de sustancias activas, de otros materiales de partida, y de productos en proceso, de residuos en los equipos, y de la ropa de los operarios. La importancia de este riesgo varía con la naturaleza del contaminante y la del producto que está siendo contaminado. Los productos en los que la contaminación cruzada tiene probablemente la mayor importancia son los administrados por inyección y los administrados durante un tiempo prolongado. Sin embargo, la contaminación de todos los productos plantea un riesgo para la seguridad del paciente dependiendo de la naturaleza y el alcance de la contaminación.

5.19 La contaminación cruzada debe prevenirse prestando atención al diseño de los locales y los equipos como se describe en el Capítulo 3. Esto debe respaldarse prestando atención al diseño del proceso y a la implementación de cualquier medida técnica u organizativa pertinente, que incluyan procesos de limpieza eficaces y reproducibles para controlar el riesgo de contaminación cruzada.

5.20 Un proceso de gestión de riesgos para la calidad, que incluya una evaluación de la actividad toxicológica, debe utilizarse para evaluar y controlar los riesgos de contaminación cruzada derivados de los productos fabricados. Deben tenerse en cuenta también factores que incluyan: el diseño y el uso de la instalación/equipo, el flujo de personal y materiales, controles microbiológicos, características físico-químicas de la sustancia activa (actividad biológica de corresponder), características del proceso, procesos de limpieza y capacidades analíticas relativas a los límites pertinentes establecidos a partir de la evaluación de los productos. El resultado del proceso de gestión de riesgos para la calidad debe ser la base para determinar la necesidad, y el alcance de la dedicación de las instalaciones y equipos a un determinado producto o familia de productos. Esto puede incluir dedicar partes específicas en contacto con el producto o dedicar la instalación completa de fabricación. Puede ser aceptable, si se justifica, confinar las actividades de fabricación en un área de producción separada y autónoma (área confinada) dentro de una instalación multiproducto.

5.21 El resultado del proceso de gestión de riesgos para la calidad debe ser la base para determinar el alcance de las medidas técnicas u organizativas requeridas para controlar los riesgos de contaminación cruzada. Esto puede incluir, pero no se limita a, lo siguiente:

a) Medidas Técnicas:

- i. instalaciones dedicadas de fabricación (locales y equipos);
 - ii. áreas de producción autónomas que tengan equipos de proceso y sistemas de calefacción, ventilación y tratamiento de aire (HVAC) independientes. La calificación de las áreas de acuerdo a los productos a manipular/elaborar debe realizarse siguiendo los lineamientos de la ISO 14644 o cualquier otro documento que describa la metodología y los requerimientos acorde con los destinos de áreas, similares o superadores del antes mencionado. También puede ser deseable aislar ciertos servicios de aquellos utilizados en otras áreas;
 - iii. diseño del proceso de fabricación, locales y equipos para minimizar las posibilidades de contaminación cruzada durante el proceso, mantenimiento y limpieza;
- uso de "sistemas cerrados" para el procesamiento y transferencia de material/producto entre equipos;



[Firma manuscrita]
Dirección General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINA VISA D.G. N° 197/21

- v. uso de sistemas de barrera física, incluso aisladores, como medidas de contención;
- vi. eliminación controlada de polvo cerca de la fuente de contaminación, por ejemplo, a través de una extracción localizada;
- vii. dedicación de los equipos, dedicación de las partes en contacto con el producto o de las partes seleccionadas por más difíciles de limpiar (por ejemplo, filtros), dedicación de herramientas de mantenimiento;
- viii. uso de tecnologías desechables de un solo uso; ix. uso de equipos diseñados para facilitar la limpieza;
- x. uso adecuado de esclusas y cascada de presiones para confinar el potencial contaminante transmitido por el aire dentro de un área especificada;
- xi. minimizar el riesgo de contaminación causada por recirculación o reentrada de aire sin tratar o insuficientemente tratado;
- xii. uso de sistemas de limpieza automática *in situ* de eficacia validada;
- xiii. para las zonas comunes de lavado general, separación de las zonas de lavado de equipos, secado y almacenamiento;

b) Medidas organizativas:

- i. dedicar completamente la instalación de fabricación o una zona autónoma de producción en base a fabricación por campañas (dedicada por separación en el tiempo), seguido de un proceso de limpieza de eficacia validada;
- ii. mantener la ropa de protección específica dentro de las áreas donde se procesan los productos con alto riesgo de contaminación cruzada;
- iii. la verificación de la limpieza después de cada campaña de producto debe considerarse como una herramienta de detección de riesgos para la calidad de los productos;
- iv. dependiendo del riesgo de contaminación, debe realizarse la verificación de la limpieza de superficies sin contacto con el producto y la monitorización del aire dentro del área de fabricación y/o áreas contiguas con el fin de demostrar la eficacia de las medidas de control contra la contaminación;
- v. medidas específicas para el manejo de residuos, aguas contaminadas de lavado y enjuague y vestimenta sucia;
- vi. registro de derrames, acontecimientos accidentales o desviaciones de procedimientos; vii. diseño de los procesos de limpieza de locales y equipos de tal manera que los procesos de limpieza en sí mismos, no presenten un riesgo de contaminación cruzada;
- viii. diseño de registros detallados de los procesos de limpieza para asegurar la finalización de la limpieza de acuerdo con los procedimientos aprobados y uso de etiquetas del estado de limpieza en equipos y áreas de fabricación;
- ix. uso, en base a campañas, de zonas comunes de lavado general;
- x. supervisión de la conducta de trabajo para asegurar la eficacia de la formación y el cumplimiento con los controles procedimentales pertinentes.



5.22 Deben revisarse periódicamente las medidas para prevenir la contaminación cruzada y su eficacia de acuerdo a los procedimientos establecidos.

[Handwritten signature]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINA VISA D.G. N° 197/21

Validación

5.23 Los estudios de validación deben reforzar las normas de Buenas Prácticas de fabricación y deben realizarse conforme a procedimientos definidos. Debe registrarse sus resultados y conclusiones. (APÉNDICE IV)

5.24 Cuando se adopte una nueva fórmula de fabricación o método de preparación, deben tomarse medidas para demostrar su idoneidad para el proceso en rutina. Debe demostrarse que el proceso definido, usando los materiales y equipos especificados, proporciona consistentemente un producto de la calidad requerida.

5.25 Deben validarse las variaciones significativas del proceso de fabricación, incluso cualquier cambio en los equipos o en los materiales, que puedan afectar a la calidad del producto y/o a la reproducibilidad del proceso.

5.26 Los procesos y procedimientos deben someterse a una revalidación periódica crítica para asegurar que siguen siendo capaces de proporcionar los resultados previstos.

Materiales de Partida

5.27 Debe documentarse como parte del sistema de calidad farmacéutico la selección, cualificación, aprobación y mantenimiento de proveedores de materiales de partida, junto con su adquisición y aceptación. El nivel de supervisión debe ser proporcional a los riesgos que presentan los materiales individuales, teniendo en cuenta el origen, el proceso de fabricación, la complejidad de la cadena de suministro y el uso final al que se destina el material en el medicamento. Debe mantenerse la evidencia que respalda la aprobación de cada proveedor/material. El personal involucrado en estas actividades debe tener un conocimiento actualizado de los proveedores, la cadena de suministro y los riesgos asociados que conllevan.

5.28 Siempre que sea posible, los materiales de partida deben adquirirse directamente del fabricante del material de partida. Se recomienda que las especificaciones establecidas por el fabricante sean discutidas y acordadas con los proveedores, lo que incluiría aspectos de producción (cuando corresponda) y control, manejo y requerimientos de etiquetado y acondicionamiento, como así también los procedimientos de reclamos y rechazos.

5.29 Para la aprobación y mantenimiento de proveedores de sustancias activas y excipientes, se requieren los siguientes aspectos:

a) Sustancias activas

- I. Debe establecerse la trazabilidad de la cadena de suministro y los riesgos asociados, desde la sustancia activa hasta el medicamento terminado, deben evaluarse formalmente y verificarse periódicamente. Deben aplicarse medidas adecuadas para reducir los riesgos en la calidad de la sustancia activa.
- II. Los registros de la cadena de suministro y de la trazabilidad para cada sustancia activa deben estar disponibles y conservarse en el fabricante o el importador del medicamento.



[Handwritten signature]
O.F. Martínez
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVISA D.G. N° 197/21

- III. Deben emprenderse auditorias a intervalos definidos por el proceso de gestión de riesgos para la calidad para asegurar el mantenimiento de estándares y el uso continuo de la cadena de suministro aprobada.

b) Excipientes

- I. Deben controlarse adecuadamente los excipientes y proveedores de excipientes, en base a los resultados de una evaluación formalizada de riesgos para la calidad de los productos terminados.

5.30 En cada entrega de material de partida debe verificarse la integridad de los envases, incluso el precinto de seguridad cuando aplique, así como la correspondencia entre el remito de entrega, la orden de compra, los rótulos del proveedor y la información del fabricante y proveedor aprobados mantenida por el fabricante del medicamento. Deben documentarse las comprobaciones a la recepción de cada entrega.

5.31 Si una entrega de material está compuesta por diferentes lotes, cada lote tiene que considerarse por separado para el muestreo, ensayos y liberación. Aplica el mismo criterio en caso de entregas en diferentes días de un mismo lote de material. En el caso de excipientes podrá hacerse un análisis reducido con ensayos críticos cuando los proveedores estén calificados.

5.32 Los materiales de partida en la zona de almacenamiento deben etiquetarse de forma adecuada (véase el ítem 5.13). Las etiquetas deben proporcionar al menos la siguiente información:

- I. El nombre designado del producto y el código interno de referencia, cuando corresponda; II. Un número de lote dado en la recepción;
- III. El estado del insumo (por ejemplo, en cuarentena, en análisis, liberado, rechazado), según corresponda;
- IV. Fecha de caducidad o fecha a partir de la cual es necesario volver a analizarlo, según corresponda.

Cuando se utilicen sistemas de almacenamiento totalmente informatizados, toda la información anterior no debe necesariamente figurar de forma legible en la etiqueta.

5.33 Debe haber procedimientos o medidas adecuadas para asegurar la identidad del contenido de cada envase de material de partida. Deben identificarse los envases de los que se hayan tomado muestras (véase el Capítulo 6).

5.34 Solo deben utilizarse los materiales de partida que hayan sido liberados por el departamento de control de calidad y que estén dentro del período de re análisis. No deben utilizarse materiales de partida vencidos.

5.35 El titular de la autorización de comercialización es responsable de asegurar que el producto terminado se elabora con materiales de partida previamente aprobados (ver ítem 4.5 y 7.15) Para la aprobación de los materiales de partida deben considerarse, además de los controles de calidad de la monografía (codificados o no), las especificaciones



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAvisa D.G. N° 197/21

incluidas en el certificado de análisis del proveedor. Se deben realizar ensayos de identificación de cada contenedor del lote de acuerdo con el APÉNDICE II.

5.36 Para materiales de partida adquiridos a través de intermediarios (brokers), fuera de su envase original del proveedor (fraccionados) debe justificarse y documentarse los motivos de la adquisición y deben cumplirse los siguientes requisitos:

- i. debe prestarse especial atención a los controles en la operatoria de fraccionamiento, almacenamiento y distribución (transporte y entrega) con el fin de mantener las características de calidad de los materiales de partida y para asegurar que los resultados de los ensayos siguen siendo aplicables al material entregado;
- ii. el fabricante del producto terminado debe realizar auditorías, por sí mismo o a través de terceros, a intervalos adecuados basados en el riesgo de la instalación (es) en las que se lleva a cabo el fraccionamiento y análisis (incluso el muestreo) de los materiales de partida con el fin de asegurar el cumplimiento de las normas de correcta fabricación y las especificaciones de seguridad descritos en el certificado de origen del proveedor;
- iii. deberán controlar el certificado de análisis proporcionado por el fabricante/proveedor y el certificado de análisis entregado por el intermediario, los que deben estar firmados por una persona designada con cualificación y experiencia apropiadas. La firma asegura que cada lote se ha revisado de conformidad con las especificaciones acordadas del producto, a no ser que dicha garantía se aporte por separado;
- iv. el fabricante del medicamento debe tener una experiencia adecuada en lo relativo al intermediario o fraccionador del material de partida que incluya la evaluación de los lotes recibidos previamente y el histórico de cumplimiento. Debe considerarse que ante cualquier fuera de especificación o tendencia debe realizarse una investigación y tomarse las medidas apropiadas. Debe suspenderse la adquisición de materiales de partida fraccionados hasta que se completen estas medidas.

5.37 Los materiales de partida sólo deben dispensarse por personal designado, siguiendo un procedimiento escrito, para asegurar que los materiales correctos, se pesan o miden con exactitud en recipientes limpios y etiquetados adecuadamente.

5.38 Cada material dispensado, así como su peso o volumen, debe comprobarse independientemente y esta comprobación debe registrarse.

5.39 Los materiales dispensados para cada lote deben mantenerse juntos y visiblemente etiquetados como tales.

Operaciones de procesamiento: productos intermedios y a granel

5.40 Antes de iniciar cualquier operación de procesamiento, deben tomarse medidas para asegurar que la zona de trabajo y los equipos están limpios y exentos de cualquier material de partida, producto, residuo de productos o documento no necesario para la operación en curso.



[Handwritten signature]
O.F. María Antonieta Barrera Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVISA D.G. N° 197/21

- 5.41 Los productos intermedios y a granel deben mantenerse en las condiciones adecuadas.
- 5.42 Los procesos críticos deben validarse (véase "Validación" en este Capítulo).
- 5.43 Debe llevarse a cabo y registrarse cualquier control en proceso y ambiental necesario.
- 5.44 Debe registrarse e investigarse cualquier desviación significativa respecto del rendimiento previsto.

Materiales de acondicionamiento

- 5.45 La selección, cualificación, aprobación y mantenimiento de proveedores de materiales de acondicionamiento primario y material impreso recibirán una atención similar a la prestada a los materiales de partida.
- 5.46 Debe prestarse atención particular al material impreso. Este material debe almacenarse en condiciones de seguridad adecuadas para evitar el acceso no autorizado. Las etiquetas cortadas y demás materiales impresos sueltos deben almacenarse y transportarse en envases cerrados independientes para evitar confusiones. Los materiales de acondicionamiento sólo deben emitirse para uso por personal autorizado siguiendo un procedimiento aprobado y documentado.
- 5.47 A cada entrega o cada lote de material de acondicionamiento impreso o primario debe darse un número específico de referencia o una marca de identificación.
- 5.48 El material de acondicionamiento primario y/o secundario obsoleto o fuera de vigencia, debe destruirse y la operatoria debe registrarse.

Operaciones de acondicionamiento

- 5.49 Cuando se establezca un programa de operaciones de acondicionamiento, debe prestarse especial atención para minimizar el riesgo de contaminación cruzada, confusión o sustitución. No deben acondicionarse diferentes productos en estrecha proximidad salvo que exista una separación física.
- 5.50 Antes del inicio de las operaciones de acondicionamiento, deben tomarse medidas para asegurar que la zona de trabajo, las líneas de acondicionamiento, las máquinas impresoras y el resto de equipos estén limpios y exentos de cualquier producto, material o documento utilizado previamente, si estos no son necesarios para la operación en curso. El despeje de la línea debe realizarse conforme a una lista de comprobaciones adecuada.
- 5.51 El nombre y número de lote del producto que se esté manipulando debe mostrarse en cada estación o línea de acondicionamiento.

- 5.52 Todos los productos y materiales de acondicionamiento que se vayan a utilizar deben comprobarse en la entrega al departamento de acondicionamiento para



[Handwritten signature]
S.O.F. Mac...
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINA VISA D.G. N° 197/21

- comprobar su cantidad, identidad y conformidad con las instrucciones de acondicionamiento.
- 5.53** Los envases primarios deben estar limpios antes del llenado. Debe prestarse atención para evitar y eliminar cualquier contaminante, como fragmentos de vidrio y partículas metálicas.
- 5.54** Normalmente, el llenado y cerrado deben ir seguidos lo más rápidamente posible por el etiquetado/codificado. Si este no es el caso, deben utilizarse procedimientos adecuados para asegurar que no ocurren confusiones o errores en el etiquetado/codificado.
- 5.55** Debe comprobarse y registrarse la correcta ejecución de cualquier operación de impresión (por ejemplo, números de código, fechas de caducidad) que se lleve a cabo por separado o durante el acondicionamiento. Debe prestarse especial atención a la impresión a mano que debe reconfirmarse a intervalos regulares.
- 5.56** Debe ponerse especial cuidado cuando se utilicen etiquetas cortadas y cuando se lleve a cabo la sobreimpresión fuera de la línea. Normalmente las etiquetas en bobina son preferibles a las etiquetas cortadas, para evitar confusiones.
- 5.57** Deben hacerse comprobaciones para asegurar que los lectores de código electrónicos, contadores de etiquetas o aparatos similares funcionan correctamente.
- 5.58** La información impresa y grabada en los materiales de acondicionamiento debe ser nítida y resistente al deterioro o borrado.
- 5.59** El control del producto en línea durante el acondicionamiento debe incluir al menos las siguientes comprobaciones:
- i. aspecto general de los envases; ii. si los envases están completos;
 - iii. si se utilizan los productos y materiales de acondicionamiento correctos; iv. si son correctas las sobreimpresiones;
 - v. correcto funcionamiento de los controles de línea.
 - vi. las muestras tomadas de la línea de acondicionamiento no se reincorporen a la misma.
- 5.60** Los productos que hayan estado involucrados en un hecho extraordinario sólo deben reintroducirse en el proceso después de inspección especial, investigación y aprobación por personal autorizado. Deben conservarse registros detallados de esta operación.
- 5.61** Debe investigarse y explicarse satisfactoriamente, antes de la liberación, cualquier discrepancia significativa o extraordinaria observada durante la conciliación de la cantidad de producto a granel y materiales impresos de acondicionamiento con el número de unidades producidas.
- 5.62** Tras la finalización de una operación de acondicionamiento debe destruirse cualquier material de acondicionamiento codificado sobrante y la destrucción, registrarse.



[Handwritten signature]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINA VISA D.G. N° 197/21

Debe seguirse un procedimiento documentado si se devuelven al depósito materiales impresos sin código de lote.

Gases

5.63 Los gases (como por ejemplo nitrógeno, aire comprimido) utilizados en contacto con productos durante la elaboración deben ser adquiridos a proveedores calificados y autorizados por la Autoridad Sanitaria o estar provistos por sistemas de obtención propios. Todo el sistema incluyendo su distribución debe estar calificado.

5.64 Se deben realizar controles de calidad de los gases en los puntos de uso para verificar el cumplimiento de las especificaciones de Normativas Nacionales o Internacionales o bien de los lineamientos internacionales específicos. La frecuencia de realización estará definida de acuerdo al tipo de productos con los que están en contacto (por ejemplo sólidos no estériles, líquidos no estériles o estériles). En el punto de uso debe instalarse filtros adecuados a la calidad requerida y al uso del o de los gases. Se debe realizar un análisis de riesgo que justifique la decisión.

Agua calidad farmacéutica

5.65 El agua usada en la fabricación de productos farmacéuticos debe poseer una calidad apropiada para el uso destinado (VI).

Productos terminados

5.66 Los productos terminados correctamente rotulados, deben retenerse en cuarentena hasta la liberación final en las condiciones establecidas por el fabricante.

5.66.1 Los rótulos, tal como lo requiere la legislación nacional, deben contener al menos la siguiente información:

- (a) el nombre del producto;
- (b) una lista de los principios activos, indicando la cantidad de cada uno y una declaración del contenido neto (ej. número de unidades de dosificación, peso, volumen);
- (c) el número de lote asignado por el fabricante;
- (d) la fecha de vencimiento en una forma no codificada;
- (e) condiciones especiales de almacenamiento o precauciones en la manipulación que puedan ser necesarias;
- (f) indicaciones de uso, y advertencias y precauciones que puedan ser necesarias;
- (g) el nombre y dirección del fabricante o la compañía o persona responsable de colocar el producto en el mercado.

5.67 En el Capítulo 6 (control de calidad) se describe la evaluación de los productos terminados y de la documentación que es necesaria antes de la liberación para venta del producto.



[Handwritten signature]
Directora Nacional de Vigilancia Sanitaria
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINA VISA D.G. N° 197/21

5.68 Tras la liberación, los productos terminados se almacenarán como existencias utilizables en las condiciones establecidas en la autorización de comercialización o de acuerdo a los estudios de estabilidad.

Rechazo, reproceso y recuperación de materiales

5.69 Los materiales y productos rechazados deberán rotularse claramente como tales y almacenarse en zonas separadas y restringidas. Deben devolverse al proveedor o, dependiendo del caso, reprocesarse o destruirse. Cualquier medida adoptada debe aprobarse y registrarse por personal autorizado.

5.70 El reproceso de productos rechazados debe ser una medida excepcional. Sólo se permite si la calidad del producto final no está afectada, si se cumplen las especificaciones y si se hace conforme a un procedimiento definido y autorizado tras evaluación de los riesgos involucrados. Debe conservarse registro del reproceso.

5.71 La recuperación total o parcial, debe ser una medida excepcional y debe autorizarse de antemano. La recuperación es incorporar en un lote del mismo producto, en una etapa determinada de la fabricación, lotes anteriores conformes a la calidad requerida. Esta recuperación debe llevarse a cabo, siguiendo un procedimiento definido, tras la evaluación de los riesgos involucrados, la que debe incluir cualquier posible efecto en su caducidad. La recuperación debe registrarse.

5.72 El departamento de control de calidad debe considerar la necesidad de realizar análisis adicionales de cualquier producto terminado que haya sido reprocesado o al que se haya incorporado un producto recuperado.

5.73 Los productos devueltos del mercado que hayan salido del control del fabricante deben destruirse salvo que su calidad sea satisfactoria sin ninguna duda; estos productos pueden considerarse para la venta de nuevo, sólo después de haber sido evaluados de forma crítica por el departamento de control de calidad conforme a un procedimiento escrito. En esta evaluación debe tenerse en cuenta la naturaleza del producto, cualquier condición especial de almacenamiento que requiera, su estado y antecedentes y el tiempo transcurrido desde su distribución. Los productos reinsertados en el mercado deberán contener una codificación de lote diferente al original y traceable. En el caso de que surgiera alguna duda sobre la calidad del producto, éste no debe considerarse adecuado para su redistribución o reutilización. Cualquier medida adoptada debe registrarse adecuadamente.

Capítulo 6

Control de Calidad

Principio

Este capítulo debe leerse junto con todas las secciones pertinentes de la guía de BPF. Los laboratorios destinados a Control de Calidad deberán cumplir los lineamientos de ISO 17025.

El control de calidad no sólo está involucrado con el muestreo, las especificaciones y los ensayos de laboratorio sino que está relacionado con la organización, la documentación y



Antonieta Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVIDA D.G. N° 197/21

los procedimientos de liberación en el sentido que debe garantizar que, previo a la aprobación de los materiales para el uso y a la liberación de los productos para la venta o distribución, se han realizado todos los ensayos pertinentes y necesarios y, como consecuencia, que su calidad ha sido considerada satisfactoria.

El control de calidad no se limita a operaciones de laboratorio, sino que debe intervenir en todas las decisiones que puedan afectar a la calidad del producto. La independencia del control de calidad respecto a la producción se considera fundamental para el funcionamiento satisfactorio del mismo.

Normas generales

6.1 Cada titular de una autorización de funcionamiento relacionada con medicamentos debe tener un departamento de control de calidad. Este departamento debe ser independiente de los demás y estar bajo la autoridad de una persona con las cualificaciones y experiencia adecuadas y disponer de uno o más laboratorios de control propios y/o contratados. Contará con los recursos adecuados para garantizar que todas las actividades de control de calidad se realizan de forma efectiva y confiable.

6.2 Las principales obligaciones del jefe de control de calidad se resumen en el capítulo 2. El departamento de control de calidad en conjunto tendrá también otras tareas, como establecer, validar e implementar todos los procedimientos relacionados, supervisar la conservación de las muestras de referencia y/o retención de materiales y productos cuando sea aplicable, garantizar el etiquetado correcto de envases de materiales y productos, realizar el control de la estabilidad de los productos comercializados, participar en la investigación de reclamos relativos a la calidad del producto, etc. Todas estas operaciones se realizarán conformes a procedimientos escritos y quedarán registradas.

6.3 La evaluación de los productos terminados abarcará todos los factores pertinentes incluyendo las condiciones de producción, los resultados de los controles durante el proceso, revisión de la documentación de fabricación (acondicionamiento incluido), conformidad con la especificación del producto terminado y examen en su envase final.

6.4 El personal de control de calidad tendrá acceso a las zonas de producción con fines de muestreo e investigación siempre que sea necesario.

Buenas prácticas de laboratorio de control de calidad

6.5 Los locales y equipos del laboratorio de control deberán cumplir los requisitos generales y específicos de las zonas de control de calidad recogidos en el Capítulo 3. Los equipos de laboratorio no deben moverse de manera rutinaria entre zonas de alto riesgo para evitar la contaminación cruzada accidental. En particular, el laboratorio de microbiología debe organizarse de modo que se minimicen los riesgos de contaminación cruzada.

6.6 El personal, locales y equipos de los laboratorios deberán ser adecuados a las tareas determinadas por la naturaleza y la magnitud de las operaciones de fabricación. La utilización de laboratorios externos, de acuerdo a los principios detallados en el Capítulo 7 (Actividades tercerizadas), puede aceptarse para determinados controles y por causas especiales, pero debe quedar reflejado en los registros de control de calidad y contar con la autorización otorgada por la Autoridad Sanitaria.



[Handwritten signature and red official stamp]



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVIDA D.G. N° 197/21

Documentación

6.7 La documentación de laboratorio debe seguir los principios dados en el Capítulo 4. Una parte importante de esta documentación se refiere a control de calidad y el departamento de control de calidad debe tener a su disposición inmediata los siguientes documentos: i. Especificaciones;

- ii. Procedimientos que describan el muestreo, el análisis, los registros (incluyendo las hojas de trabajo analíticas y/o cuadernos de laboratorio), el modo de registrar y de verificar;
- iii. Procedimientos y registros para la calibración/calificación y para el mantenimiento de los instrumentos y equipos; según corresponda
- iv. Procedimiento para la investigación de resultados fuera de especificaciones (OOS) y fuera de tendencia (OOT);
- v. Informes y/o certificados analíticos; vi. Datos del control ambiental (agua, aire y otros servicios), cuando sea necesario; vii. Registros de validación de los métodos de ensayo, cuando sea aplicable.

6.8 Cualquier documentación de control de calidad relativa a un lote deberá conservarse siguiendo los principios dados en el Capítulo 4 sobre conservación de documentación de lote.

6.9 Algunos tipos de datos (por ejemplo: resultados de pruebas analíticas, rendimientos, controles ambientales) deben registrarse de una manera que permita realizar evaluación de tendencias. Cualquier resultado fuera de tendencia o fuera de especificaciones debe considerarse y ser objeto de una investigación.

6.10 Además de la información incluida en la documentación del lote, deben conservarse otros datos originales como cuadernos y/o registros de laboratorio de forma que sea fácil su consulta.

Muestreo

6.11 La toma de muestras debe realizarse y registrarse de acuerdo a procedimientos escritos y aprobados que describan:

- a. El método de muestreo;
- b. Los equipos que deben utilizarse;
- c. La cantidad de muestra que debe tomarse;
- d. Instrucciones para la posible subdivisión de la muestra;
- e. Tipo y condiciones del envase que debe utilizarse para la muestra;
- f. Identificación de los envases muestreados;
- g. Cualquier precaución especial a tener en cuenta, sobre todo en relación con el muestreo de materiales estériles o nocivos;
- h. Las condiciones de almacenamiento;
- i. Instrucciones de limpieza y almacenamiento de los equipos de muestreo.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVIDSA D.G. N° 197/21

6.12 Las muestras deberán ser representativas del lote de materiales o productos de los que se tomen. También podrán tomarse otras muestras para controlar la parte más delicada de un proceso (por ejemplo, inicio o final de un proceso). El plan de muestreo usado debe justificarse apropiadamente y fundamentarse en una aproximación basada en la gestión de riesgos.

6.13 Los envases que contienen las muestras deben llevar una etiqueta que indique el contenido, el número de lote, la fecha de muestreo, firma del operador y el o los envases de los que se han tomado muestras. Deben manejarse de manera que se minimicen los riesgos de confusión y para proteger las muestras de condiciones de almacenamiento adversas.

6.14 Las muestras de referencia y retención deben además cumplimentar los requerimientos normativos

Ensayos

6.15 Los métodos analíticos deberán estar validados. Un laboratorio que está usando un método de análisis y que no realizó la validación original debe verificar que el método es adecuado. Todas las operaciones de control descritas en la autorización de comercialización o en el dossier técnico deberán realizarse de acuerdo a los métodos aprobados.

6.16 Los resultados obtenidos deben registrarse. Deben evaluarse las tendencias de los resultados de los parámetros identificados como atributos de calidad críticos y asegurar que son coherentes entre sí. Todos los cálculos deben evaluarse de manera crítica.

6.17 Los ensayos realizados quedarán registrados y los registros incluirán, al menos, los siguientes datos:

- a. Denominación del material o producto y, de corresponder la forma farmacéutica;
- b. Número de lote y, cuando sea apropiado, fabricante y/o proveedor;
- c. Referencias de las especificaciones y procedimientos de ensayos pertinentes;
- d. Resultados de los ensayos, con observaciones y cálculos, y referencia de registro de datos crudos;
- e. Fechas de los ensayos;
- f. Iniciales/Firma de las personas que realicen los ensayos;
- g. Iniciales/Firma de las personas que verifiquen ensayos y cálculos, de corresponder;
- h. Declaración inequívoca de aprobación o rechazo (u otra decisión sobre la consideración del producto), fecha y firma del responsable designado;
- i. Referencia a los equipos usados.

6.18 Todos los controles durante el proceso, incluso los realizados en la zona de producción por personal de producción, deberán llevarse a cabo según métodos aprobados por control de calidad y sus resultados quedarán registrados.

6.19 Deberá prestarse especial atención a la calidad de los reactivos de laboratorio, soluciones, material de vidrio, patrones de referencia y medios de cultivo. Estos materiales



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA D.G. N° 197/21

deben prepararse y controlarse según procedimientos escritos. El nivel de controles debe ser proporcional a su uso y a los datos de estabilidad disponibles.

6.20 Debe establecerse patrones de referencia adecuados para el uso al que se destinan. Se debe declarar y documentar de manera clara su aptitud y su certificación para dicho uso. Cuando existan patrones de referencia de un origen oficialmente reconocido, éstos deberán usarse preferentemente como patrones de referencia primarios; cualquier excepción debe justificarse de manera detallada (se permite el uso de patrones secundarios cuando su trazabilidad con patrones primarios se haya demostrado y documentado). Los materiales de referencia deben usarse según el propósito detallado en la monografía correspondiente, salvo que se autorice otro uso, por la Autoridad Nacional competente.

6.21 Los reactivos de laboratorio, las soluciones, los patrones de referencia y los medios de cultivo se rotularán con la fecha de preparación y de apertura y la firma de la persona que los haya preparado. La fecha de caducidad de reactivos y medios de cultivo se reflejará en la etiqueta, junto con las condiciones específicas de almacenamiento. Además, en el caso de las soluciones volumétricas, se indicarán la última fecha de valoración y el último factor vigente.

6.22 Cuando sea necesario, deberá indicarse en el envase la fecha de recepción y de apertura de cualquier sustancia utilizada en los ensayos (por ejemplo, reactivos, soluciones y patrones de referencia). Deberán seguirse las instrucciones de uso y almacenamiento. En algunos casos puede ser necesario realizar una prueba de identificación y/u otro ensayo para comprobar los reactivos en el momento de su recepción o antes de su utilización.

6.23 Los medios de cultivo deben prepararse de acuerdo con los requisitos del fabricante del medio, a menos que se justifique científicamente. La idoneidad de todos los medios de cultivo debe verificarse antes de su uso.

6.24 Los medios microbiológicos y cepas que han sido utilizados, deben descontaminarse según un procedimiento normalizado y se desecharán de manera que se prevenga la contaminación cruzada y se contengan los residuos. La caducidad de uso de los medios de cultivo debe establecerse, documentarse y justificarse científicamente.

6.25 Los animales utilizados para comprobar componentes, materiales o productos, se mantendrán en cuarentena antes de su utilización, cuando así corresponda. Estos animales se mantendrán y controlarán de forma que quede garantizada su idoneidad para el uso previsto. Los animales estarán identificados y se llevarán registros adecuados que reflejen las circunstancias de su utilización.

Estudios de estabilidad en curso (en inglés, *ongoing*)

6.26 Una vez comercializado un medicamento, debe controlarse su estabilidad de acuerdo con un programa continuo y apropiado, que permita detectar cualquier incidencia en su estabilidad (ej.: cambios en los niveles de impurezas o en el perfil de disolución o actividad biológica) asociado con la formulación en el envase comercializado. Los ensayos microbiológicos deberán realizarse al inicio y fin del estudio.



Laura Antonieta Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVISA D.G. N° 197/21

6.27 El propósito de los estudios de estabilidad en curso, es controlar el producto durante su periodo de validez, para comprobar que cumple y que puede esperarse que cumpla, con las especificaciones en las condiciones de almacenamiento establecidas.

6.28 Esto es de aplicación principalmente a los productos en su envase final, pero debe también considerarse la inclusión, en el estudio de estabilidad, del producto a granel. Por ejemplo, cuando el producto a granel se almacena durante un largo periodo, antes de ser acondicionado y/o enviado de una planta de fabricación a otra planta para su acondicionamiento, se debe evaluar y estudiar el impacto en la estabilidad en el producto final y bajo las condiciones ambientales a las que está sometido. Asimismo, se deben tener en cuenta los productos intermedios que son almacenados y usados durante largos periodos de tiempo. Los estudios de estabilidad de productos reconstituidos se realizan durante el desarrollo del producto y en principio no hay necesidad de una monitorización en curso. No obstante, cuando sea pertinente, debe monitorizarse también la estabilidad del producto reconstituido.

6.29 El estudio de estabilidad en curso debe describirse en un protocolo, según lo establecido en el Capítulo 4 de esta guía y los resultados deben reflejarse en un informe. Deben realizarse en las condiciones estandarizadas para ensayos a largo plazo, según normas vigentes nacionales o lineamientos internacionales, y en consonancia con las condiciones establecidas para el producto.

6.30 El protocolo del estudio de estabilidad en curso debe abarcar hasta el final del periodo de validez del producto y debe incluir, pero no estar limitado, a los siguientes parámetros:

1. Número de lote(s) por dosis y por tamaños de lote diferentes, si procede;
2. Métodos de ensayo físicos, químicos, microbiológicos y biológicos de relevancia;
3. Criterios de aceptación;
4. Referencia a los métodos de ensayo;
5. Descripción del sistema de cierre del envase(s);
6. Frecuencia de los ensayos (periodos de tiempo);
7. Descripción de las condiciones de almacenamiento;
8. Equipos usados (por ejemplo, las cámaras de estabilidad, entre otros) calificados;
9. Otros parámetros específicos aplicables al medicamento en estudio.

6.31 El protocolo del estudio de estabilidad en curso puede diferir de las condiciones de los estudios a largo plazo inicialmente declarados en el expediente de registro si se justifica y documenta en el protocolo (por ejemplo, la frecuencia de los ensayos o cuando se actualizan las recomendaciones de la ICH).

6.32 Los estudios de estabilidad deben ser realizados en un número de lotes y con una frecuencia que proporcione los datos suficientes para realizar un análisis de la tendencia de los parámetros. En el estudio de estabilidad debe incluirse por lo menos un lote por año de producto fabricado/ comercializado, por dosis y tipo de acondicionamiento primario diferente, si fuera pertinente, a menos que esté justificado (por ejemplo, que no se haya fabricado durante el año). Para aquellos productos en los que el monitoreo de los datos del estudio de estabilidad en curso



[Firma]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAvisa D.G. N° 197/21

requiera ensayos en los que se utilicen animales y no se disponga de técnicas alternativas adecuadas validadas, la frecuencia del ensayo debe establecerse en base a una aproximación riesgo-beneficio. Pueden aplicarse los principios de “*bracketing* y *matrixing*” si se justifica científicamente en el protocolo.

- 6.33** En ciertas situaciones, se deben incluir lotes adicionales en el estudio de estabilidad en curso. Por ejemplo, un estudio de estabilidad en curso debe realizarse después de cualquier cambio significativo o desviación importante del proceso de fabricación o de acondicionamiento. Se debe considerar la inclusión de lotes en los que haya habido operaciones de reelaboración, reprocesado o recuperación.
- 6.34** Los resultados del estudio de estabilidad en curso deben estar disponibles para el personal responsable y en particular, para la(s) Persona(s) Autorizada(s). Cuando los estudios de estabilidad en curso se llevan a cabo en un sitio diferente de la planta de fabricación/comercialización del granel o del producto terminado, debe haber un acuerdo escrito entre ambas partes. Los resultados de los estudios de estabilidad en curso, deben estar disponibles en el sitio del titular de la autorización de comercialización, para poder ser revisados por la autoridad competente. En el acuerdo debe figurar que la autoridad sanitaria puede llevar a cabo una auditoria en la empresa prestadora del servicio cuando corresponda.
- 6.35** Deben investigarse los resultados fuera de especificaciones, así como cualquier tendencia fuera de lo esperado. Aquellos resultados fuera de especificaciones, confirmados o con tendencia negativa significativamente relevante, que afecten a lotes de producto que se encuentran en el mercado se deben comunicar a las autoridades competentes pertinentes. Debe analizarse el posible impacto en los lotes en el mercado, de acuerdo al Capítulo 8 de la presente guía y en consulta con las autoridades competentes pertinentes.
- 6.36** Debe generarse un resumen escrito de todos los datos obtenidos, incluyendo cualquier conclusión parcial del programa. Este informe debe someterse a revisiones periódicas para su actualización.

Transferencia técnica de métodos analíticos

- 6.37** Antes de transferir el método analítico, el laboratorio que realiza la transferencia debe verificar que todos los métodos analíticos cumplen con aquellos descritos en la autorización de comercialización o en el dossier técnico correspondiente. La validación original del método(s) debe revisarse para asegurar el cumplimiento con los requisitos ICH actuales. Debe realizarse y documentarse un estudio comparativo (“*gap analysis*”) para identificar cualquier validación suplementaria que deba realizarse antes de comenzar el proceso de transferencia técnica.
- 6.38** La transferencia de métodos analíticos de un laboratorio (laboratorio de transferencia) a otro laboratorio (laboratorio receptor) debe describirse en un protocolo detallado.
- 6.39** El protocolo de transferencia debe incluir, entre otros, los siguientes parámetros:
- Identificación del ensayo a realizar y los métodos analíticos relevantes que se transfieren;



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVISA D.G. N° 197/21

- b. Identificación de los requisitos adicionales de formación;
- c. Identificación de los patrones y las muestras a analizarse;
- d. Identificación de cualquier condición especial de transporte y conservación de los productos de ensayo;
- e. Los criterios de aceptación, que deben estar basados en estudios de validación vigentes del método y en requerimientos de ICH;

6.40 Las desviaciones del protocolo deben investigarse antes de cerrar el proceso de transferencia técnica. El informe de transferencia técnica debe documentar el resultado comparativo del proceso y debe identificar los puntos en las que se requeriría una revalidación del método analítico, en caso de corresponder.

Capítulo 7

Actividades tercerizadas

Principio

Cualquier actividad incluida en la Guía de BPF que sea tercerizada debe estar adecuadamente definida, acordada y controlada para evitar malentendidos que puedan dar como resultado un producto u operación de calidad insatisfactoria.

Se formalizará un contrato por escrito entre el agente contratante y el agente contratado que establezca claramente las responsabilidades de cada parte. El sistema de gestión de calidad del agente contratante debe reflejar claramente el modo en el que la Persona Autorizada que certifica cada lote de producto para su liberación ejerce toda su responsabilidad.

General

7.1 Se formalizará un contrato por escrito que cubra las actividades tercerizadas, los productos u operaciones relacionadas y cualquier acuerdo técnico hecho en relación con él.

7.2 Todos los acuerdos para las actividades tercerizadas incluyendo cualquier modificación de tipo técnico u otros acuerdos que se propongan deberán estar en concordancia con la normativa vigente y con la Autorización de Comercialización del producto en cuestión, cuando sea aplicable.

7.3 Cuanto el titular de la Autorización de Comercialización y el fabricante no sean el mismo, se debe disponer de acuerdos adecuados, teniendo en cuenta los principios descritos en este Capítulo.

Agente contratante

7.4 El sistema de calidad farmacéutico del contratante debe incluir el control y la revisión de cualquier actividad tercerizada. El contratante es responsable de: evaluar la legalidad, idoneidad y competencia del contratado para llevar a cabo exitosamente los trabajos o ensayos solicitados, de la aprobación de las actividades tercerizadas y de asegurarse que



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVIDA D.G. N° 197/21

se siguen los lineamientos de las BPF que incorporan principios de gestión de riesgos para la calidad.

7.5 Previamente a las actividades tercerizadas, el contratante es responsable de evaluar la legalidad, idoneidad y la competencia del contratado para llevar a cabo con éxito estas actividades. El contratante también es responsable de asegurar por medio del contrato que se siguen los principios y directrices de las BPF tal y como se interpretan en esta guía.

7.6 El contratante debe proporcionar al contratado toda la información y conocimientos necesarios para realizar las operaciones tercerizadas correctamente de acuerdo con la normativa vigente y con la Autorización de Comercialización del producto en cuestión. El contratante debe asegurar que el contratado sea totalmente consciente de cualquier problema relacionado con el producto o con el trabajo que pudiera originar un riesgo en sus instalaciones, equipos, personal, otros materiales y otros productos.

7.7 El contratante debe controlar y revisar el desempeño del contratado y la identificación e implementación de cualquier mejora necesaria.

7.8 El contratante debe ser responsable de la revisión y evaluación de los registros y de los resultados relacionados con las actividades contratadas. Además, también debe asegurar, bien por sí mismo o basándose en la confirmación de la Persona Autorizada del contratado, que todos los productos y materiales que le sean entregados por el contratado han sido procesados de acuerdo a las BPF y a la Autorización de Comercialización.

Agente contratado

7.9 El contratado debe ser capaz de realizar satisfactoriamente el trabajo encargado por el contratante, teniendo para ello instalaciones adecuadas, equipos, conocimiento, experiencia y personal competente.

7.10 El contratado debe asegurar que todos los productos, materiales y conocimiento que le sean entregados son adecuados para su fin previsto.

7.11 El contratado no subcontratará a un tercero ninguna parte del trabajo que le haya sido confiado por contrato por el contratante.

7.12 El contratado no deberá hacer cambios sin autorización, fuera de los términos del contrato, que puedan afectar negativamente a la calidad de las actividades subcontratadas por el contratante.

7.13 El contratado deberá entender que las actividades contratadas, incluyendo el análisis del contrato, pueden estar sujetas a inspección por parte de las autoridades competentes

Contrato

7.14 Deberá redactarse un contrato entre el contratante y el contratado que especifique sus responsabilidades respectivas y formas de comunicación en relación con las actividades tercerizadas. Los aspectos técnicos del contrato deberán ser elaborados por personas competentes con un conocimiento adecuado en relación con las actividades tercerizadas y las Normas de Buenas Prácticas de Fabricación. Todos los acuerdos para las



Maria Inés Gamarra Mit
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA D.G. N° 197/21

actividades tercerizadas deben ser conformes con la legislación vigente y la Autorización de Comercialización del producto en cuestión y recibir la aprobación de ambas partes.

7.15 El contrato debe describir claramente quién asume la responsabilidad de cada etapa de la actividad tercerizada, ej. gestión de conocimiento, transferencia tecnológica, cadena de suministro, calidad y adquisición de materiales, análisis y liberación de materiales, responsabilidad de la producción y controles de calidad (incluyendo controles en proceso, muestreo y análisis) y validaciones. Las empresas contratante y contratada, y sus personas autorizadas son solidariamente responsables por el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación ante la Autoridad Sanitaria.

7.16 El contratante deberá conservar, o tener a su disposición, todos los registros relacionados con las actividades tercerizadas, ej. registros de producción, análisis y distribución, así como las muestras de referencia. Cualquier dato importante para evaluar la calidad de un producto en caso de reclamos o sospecha de algún defecto, o para investigar en el caso de sospecha de producto falsificado debe estar accesible y especificado en los procedimientos pertinentes del contratante.

7.17 El contrato debe permitir al contratante auditar las actividades tercerizadas.

Capítulo 8

Reclamos, Defectos de calidad y Retiros de productos

Principio

- a. Con el fin de proteger la salud pública, debe establecerse un sistema y procedimientos apropiados para registrar, evaluar, investigar y revisar reclamos que incluyan defectos potenciales de calidad, y si fuera necesario, retirar de una forma rápida y eficaz los medicamentos de uso humano y medicamentos en investigación de la cadena de distribución. Deben aplicarse los principios de gestión de riesgos para la calidad a la investigación y evaluación de los defectos de calidad y para el proceso de toma de decisiones en relación con las acciones correctivas y preventivas de los retiros de productos y otras medidas de minimización de riesgos. En el Capítulo 1 se proporciona una guía en relación con estos principios.
- b. Todas las autoridades competentes involucradas deben estar informadas a tiempo, en caso de que se confirme un defecto de calidad (fabricación defectuosa, deterioro del producto, detección de falsificación, incumplimiento de la autorización de comercialización o cualquier otro problema grave de calidad) de un medicamento que puede dar lugar al retiro del producto o a una restricción anormal en el suministro.

Personal y organización

8.1 La gestión de reclamos, de las investigaciones de defectos de calidad y de las medidas que deben adoptarse para gestionar cualquier riesgo potencial presentado por ellos, incluyendo los retiros del mercado, debe ser responsabilidad de personal adecuadamente entrenado y experimentado. Este personal debe ser independiente de las



[Handwritten signature]
D.F. María Antonia Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA D.G. N° 197/21

áreas de ventas y comercialización, a menos que se justifique lo contrario. Si entre estas personas, no se incluye a la Persona Autorizada, debe existir un mecanismo por el cual, formalmente, se le informe en tiempo y forma cualquier investigación, o medida de minimización de riesgos y/o retiro del mercado.

8.2 Deben estar disponibles suficientes recursos y personal entrenado para la gestión, evaluación, investigación y revisión de los reclamos y defectos de calidad y para la implementación de cualquier medida de minimización de riesgos. También deben estar disponibles suficientes recursos y personal entrenado para gestionar la interacción con las autoridades competentes.

8.3 Debe considerarse el uso de equipos interdisciplinarios, que incluyan personal de gestión de calidad apropiadamente formado.

Procedimientos para la gestión e investigación de reclamos que incluyen posibles defectos de calidad

8.4 Debe haber procedimientos escritos que describan las medidas a tomar en caso de reclamos. Todos los reclamos deben documentarse y evaluarse para establecer si representan un potencial defecto de calidad u otro problema.

8.5 Se debe poner especial atención al establecer si un reclamo o un supuesto defecto de calidad están relacionados con una falsificación.

8.6 Como no todos los reclamos recibidos por una compañía representan defectos de calidad reales, los reclamos no relacionados con un defecto potencial de calidad también deben documentarse adecuadamente y comunicarse al grupo o a la persona responsable pertinente para la investigación y la gestión de los reclamos de esta naturaleza, tales como por ejemplo sospecha de reacciones adversas.

8.7 Ante la comunicación de una sospecha de reacción adversa, debe haber procedimientos establecidos para facilitar una solicitud de investigación de la calidad del lote involucrado de un medicamento con el fin de respaldar la investigación.

8.8 Cuando se inicia una investigación de un defecto de calidad, debe haber procedimientos establecidos para cubrir, al menos, los siguientes puntos:

- i. La descripción del defecto de calidad comunicado.
- ii. La determinación del alcance del defecto de calidad. Como parte de esto, debe considerarse la verificación o el análisis de las muestras de referencia y/o de retención, y en ciertos casos, debe llevarse a cabo una revisión del registro de la producción del lote, el registro de la certificación del lote y los registros de la distribución (especialmente para productos sensibles a temperatura).
- iii. La necesidad de solicitar una muestra del producto defectuoso del reclamante, o su devolución, y, cuando se proporciona una muestra, la necesidad de llevar a cabo una evaluación apropiada.
- iv. La evaluación del riesgo ocasionado por el defecto de calidad, basado en la gravedad y el alcance del defecto de calidad.



[Handwritten signature]
D.F. María Antonieta Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVIDA D.G. N° 197/21

- v. El proceso de toma de decisiones a utilizar en relación con la potencial necesidad de tomar medidas de minimización de riesgos en la cadena de distribución, tales como el retiro de lote o de producto, u otras medidas.
- vi. La evaluación del impacto que puede tener cualquier medida de retiro en la disponibilidad del medicamento para los pacientes en el mercado, y la necesidad de notificar tal impacto a las autoridades competentes pertinentes.
- vii. Las comunicaciones internas y externas que deben hacerse en relación con un defecto de calidad y su investigación.
- viii. La identificación de la(s) causa(s) raíz potencial(es) del defecto de calidad.
- ix. La necesidad de identificar e implementar acciones correctivas y preventivas (CAPAs) apropiadas para el problema, y para la evaluación de la eficacia de esas acciones.

Investigación y toma de decisiones

8.9 La información comunicada en relación a posibles defectos de calidad debe registrarse, incluyendo todos los detalles originales. La validez y el alcance de todos los defectos de calidad comunicados deben documentarse y evaluarse de acuerdo con los principios de gestión de riesgos para la calidad con el fin de sustentar las decisiones relacionadas al nivel de la investigación y a las medidas tomadas.

8.10 Si se descubre o sospecha un defecto de calidad en un lote, habrá que considerar si es necesario comprobar otros lotes y en algunos casos, otros productos, para determinar si también se han visto afectados. En particular, deben investigarse otros lotes que puedan contener partes del lote defectuoso o componentes defectuosos.

8.11 Las investigaciones de los defectos de calidad deben incluir una revisión de los informes de defectos de calidad anteriores o cualquier otra información pertinente sobre cualquier indicación de problemas específicos o repetitivos que requieran atención y posiblemente una acción regulatoria adicional.

8.12 Las decisiones que se toman durante y posteriormente a las investigaciones de los defectos de calidad deben reflejar el nivel de riesgo que presentan, así como la gravedad de cualquier incumplimiento con respecto a los requisitos de la autorización de comercialización o de las normas de Buenas Prácticas de Fabricación. Tales decisiones deben tomarse a tiempo para garantizar que se mantiene la seguridad del paciente, de manera que sean proporcionales con el nivel de riesgo que presentan dichos problemas.

8.13 Como la información completa sobre la naturaleza y alcance del defecto de calidad puede no siempre estar disponible en las primeras etapas de una investigación, los procesos de toma de decisiones deben aún así garantizar que las medidas de minimización de riesgos apropiadas se adoptan en un momento adecuado durante tales investigaciones. Todas las decisiones y medidas adoptadas como resultado de un defecto de calidad deberán documentarse.

8.14 El fabricante o titular de la autorización de comercialización deberá informar a tiempo de un defecto de calidad a todas autoridades competentes involucradas en aquellos casos en los cuales el defecto de calidad puede conllevar un retiro del producto o una restricción anormal en el suministro del producto.



Maria Antonieta Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVIDA D.G. N° 197/21

Análisis de causa raíz y acciones correctivas y preventivas

8.15 Debe aplicarse un nivel adecuado de análisis de causa raíz durante la investigación de los defectos de calidad. En los casos en los que la(s) causa(s) raíz real(es) del defecto de calidad no se pueda(n) determinar, debe considerarse la identificación de la(s) causa(s) raíz más probable(s) y abordarse ésta(s).

8.16 Cuando se sospeche o identifique un error humano como la causa de un defecto de calidad, éste debe formalmente justificarse y debe tomarse precauciones a fin de garantizar que si existen errores o problemas de proceso, de procedimiento o del sistema, éstos no se pasan por alto.

8.17 Deben identificarse y llevarse a cabo CAPAs adecuadas en respuesta a un defecto de calidad. La eficacia de tales acciones debe monitorearse y evaluarse.

8.18 Se deben revisar los registros de defectos de calidad y realizar a intervalos regulares un análisis de tendencias para evaluar cualquier indicación de problemas específicos o recurrentes que requieran atención.

Retiros de productos y otras medidas potenciales de minimización de riesgos

8.19 Debe haber procedimientos establecidos por escrito, actualizados y revisados a intervalos regulares, para llevar a cabo cualquier actividad de retiro o implementar cualquier otra medida de minimización de riesgos. Los mismos deben estar en concordancia con cualquier otra normativa emanada de la Autoridad Sanitaria Nacional para retiros de productos del mercado.

8.20 Después de que un producto se ha puesto en el mercado, cualquier recuperación desde la cadena de distribución, como consecuencia de un defecto de calidad, debe considerarse y gestionarse como un retiro. (Esto no aplica a la recuperación (o devolución) de muestras del producto provenientes de la cadena de distribución para facilitar una investigación surgida por un reporte/notificación de un defecto de calidad).

8.21 Las operaciones de retiro deben poder iniciarse con rapidez en cualquier momento. En algunos casos, para proteger la salud pública, podría necesitarse iniciar las operaciones de retiro antes de establecer la(s) causa(s) raíz y el alcance total del defecto de calidad.

8.22 Los registros de distribución del lote/producto deben estar fácilmente disponibles para las personas responsables de los retiros, y deben contener suficiente información sobre los mayoristas y sobre los clientes abastecidos directamente (con direcciones, números de teléfono y/o fax dentro y fuera de la jornada laboral, lotes y cantidades entregadas), incluso para aquellos productos exportados y muestras médicas.

8.23 Debe considerarse, previa consulta con las autoridades competentes, el alcance del retiro en la cadena de distribución, teniendo en cuenta el potencial riesgo para la salud pública y cualquier impacto que la medida propuesta pudiera originar. También debe informarse a las autoridades competentes las situaciones en las que un lote defectuoso no será retirado del mercado debido a que éste se encuentra caducado.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA D.G. N° 197/21

8.24 Todas las autoridades competentes involucradas deben ser informadas con antelación en los casos en que se decida retirar productos del mercado. Para problemas muy serios (por ejemplo, aquellos con impacto potencial grave para la salud humana) deben tomarse medidas rápidas de minimización de riesgos (tales como retiro del producto) antes de notificar a las autoridades competentes. Siempre que sea posible, antes de su ejecución debe tratarse de acordar éstas medidas con las autoridades competentes correspondientes.

8.25 Los productos retirados deben identificarse y almacenarse separadamente en una zona segura mientras se esté a la espera de una decisión sobre su destino final. Debe realizarse y documentarse una disposición formal de todos los lotes retirados del mercado.

8.26 Debe registrarse la evolución del proceso de retiro hasta su cierre y se elaborará un informe final, que incluya un balance entre las cantidades de los productos/lotes involucrados que se hayan distribuido y las que se hayan recuperado.

8.27 La efectividad de las medidas a adoptar al momento de realizar un retiro de producto debe evaluarse periódicamente para confirmar que resultan robustas y adecuadas para su implementación. Tales evaluaciones deben extenderse tanto a situaciones en horarios de oficina como a situaciones fuera del horario de oficina, y cuando se lleven a cabo dichas evaluaciones debe considerarse la realización de simulacros. Estas evaluaciones deben documentarse y justificarse.

8.28 Para gestionar los riesgos presentados por los defectos de calidad, además de los retiros, pueden considerarse otras medidas de minimización de los riesgos potenciales. Estas medidas deben considerarse caso por caso, y discutirse con la Autoridad Sanitaria.

Capítulo 9

Autoinspección

Principio

Será necesario realizar autoinspecciones para comprobar el grado de aplicación y cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas de Fabricación y proponer las necesarias medidas correctivas.

9.1 Los siguientes aspectos tendrán que examinarse periódicamente siguiendo un programa preestablecido para verificar su conformidad con los principios de Garantía de Calidad: asuntos de personal, locales, equipos, documentación, producción, control de calidad, distribución de medicamentos, medidas de tratamiento de reclamos y retiros de productos del mercado. Debe incluirse evaluaciones de las actividades de Aseguramiento de la Calidad.

9.2 Las autoinspecciones tendrán que ser realizadas de forma independiente y pormenorizada por una persona o personas competentes nombradas a tal efecto por la empresa. También pueden ser útiles las inspecciones independientes realizadas por expertos ajenos a la empresa.

9.3 Todas las autoinspecciones deberán quedar registradas. Los informes incluirán todas las observaciones realizadas durante las inspecciones y, en su caso, las medidas





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAvisa D.G. N° 197/21

correctivas propuestas. También quedarán registradas las declaraciones sobre las actividades emprendidas como consecuencia de la autoinspección.

Capítulo 10

GLOSARIO

Las definiciones recogidas a continuación se aplican a las palabras según se utilizan en esta Guía, pero pueden tener sentidos diferentes en otros contextos. Algunos términos específicos se encuentran en los apéndices correspondientes.

ACONDICIONAMIENTO

Todas las operaciones, incluidos el envasado y etiquetado/rotulado, a que debe someterse un producto a granel para convertirse en producto terminado. Excepto en el caso de productos estériles, donde el llenado en su envase primario no forma parte de las operaciones de acondicionamiento.

AGENTES BIOLÓGICOS

Microorganismos, incluidos los obtenidos por ingeniería genética, cultivos celulares y endoparásitos, sean o no patógenos.

ÁREA/ZONA LIMPIA

Área cuyo ambiente está controlado de forma determinada respecto a la contaminación microbiológica y por partículas, y que está construida y se utiliza de forma que queda reducida la introducción, generación y retención de contaminantes dentro del área.

ÁREA/ ZONA LIMPIA SEGREGADA

Zona construida y que funciona de manera que cumple al mismo tiempo los objetivos de una zona limpia y de una zona segregada.

ÁREA/ ZONA SEGREGADA O CONFINADA

Área la cual provee una separación completa y total de todos los aspectos de una operación, incluyendo movimiento del personal y equipos, con procedimientos establecidos, controles y verificaciones o monitoreo. Esto incluye barreras físicas, así como sistemas de tratamiento de aire separados, pero no necesariamente implica dos edificios separados.

AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Documento legal emitido por la Autoridad Sanitaria Nacional competente, que establece la composición y formulación detallada del producto y las especificaciones de farmacopea u otras especificaciones reconocidas de sus ingredientes y del producto final, e incluye detalles de materiales de acondicionamiento, rótulos y vida útil.

BANCO CELULAR

Es un sistema en el que se fabrican lotes sucesivos de un producto por cultivo en células derivadas del mismo banco celular maestro (totalmente caracterizado para identidad y ausencia de contaminantes). Se usa cierto número de envases del banco celular maestro para preparar un banco celular de trabajo.

El sistema de banco de células se valida a nivel de pases o por el número de duplicaciones de población que excede al utilizado durante la producción de rutina





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAISA D.G. N° 197/21

Banco celular maestro: cultivo de células (totalmente caracterizadas) distribuido en envases en una única operación, tratado de forma que se garantice la uniformidad y almacenados de manera que se garantice la estabilidad. Un banco celular maestro suele almacenarse a una temperatura igual o inferior a -70° C.

Banco celular de trabajo: cultivo de células derivadas del banco celular maestro, destinado a su uso en la preparación de cultivos celulares de producción. El banco celular de trabajo suele almacenarse a una temperatura igual o inferior a -70° C.

BIOGENERADOR

Sistema cerrado, como un fermentador, en el que se introducen los agentes biológicos y otras sustancias para efectuar la multiplicación de estos agentes o la formación de otras sustancias por reacción entre ellas. Los biogeneradores están, por lo general, dotados de dispositivos para su regulación, control, conexiones y adición o extracción del material.

CILINDRO

Recipiente diseñado para contener un gas a elevada presión.

CALIBRACIÓN

Conjunto de operaciones que establecen, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición o los valores representados por una medida de un material, y los correspondientes valores conocidos de un estándar de referencia, registrados y controlados.

CALIFICACIÓN

Acción por la que se comprueba que un área, sistema o equipo funciona correctamente y produce realmente los resultados previstos. El concepto de calificación usualmente forma parte del procedimiento de validación.

CONFINAMIENTO

Acción de aislar en un espacio definido un agente biológico u otra entidad

Confinamiento primario: sistema de confinamiento que impide el escape de un agente biológico al medio ambiente de trabajo circundante. Implica el uso de envases cerrados o de cabinas biológicas de seguridad junto con procedimientos de funcionamiento seguros.

Confinamiento secundario: sistema de confinamiento que impide el escape de un agente biológico al medio ambiente externo o a otras zonas de trabajo. Implica el uso de salas provistas de un sistema de aireación especialmente diseñado, que haya esclusas y/o esterilizadores para la salida de materiales y procedimientos de funcionamiento seguros. En muchos casos, puede dar una eficacia adicional al confinamiento primario.

CONTAMINACIÓN

Introducción indeseada de impurezas químicas o microbiológicas o de un material extraño en una materia prima, producto intermedio, granel o producto terminado durante la producción, muestreo, acondicionamiento, almacenamiento y/o distribución.

CONTAMINACIÓN CRUZADA



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVISA D.G. N° 197/21

Contaminación de un material de partida, de un material de acondicionamiento o de un producto (intermedio, granel o terminado) con otro material o producto.

CONTROL DE CALIDAD

Véase el Capítulo 1.

CONTROL EN PROCESO

Ensayos realizados durante la producción para verificar el proceso y, en caso necesario, ajustarlo para asegurar que el producto cumple con sus especificaciones. El control del ambiente o de los equipo(s) puede considerarse también como parte del control en proceso.

CONCILIACIÓN

Comparación entre la cantidad teórica de producto o materiales y la cantidad real producida o usada, permitiendo una variación normal previamente asignada.

CUARENTENA

Situación de las materias primas o materiales de acondicionamiento y de los productos intermedios, a granel o terminados, que se encuentran aislados físicamente o por otros medios efectivos, mientras se espera la decisión de aprobación o rechazo.

CULTIVO CELULAR

Resultado del crecimiento in vitro de células aisladas a partir de organismos multicelulares.

DEVOLUCIÓN

Retorno al fabricante o distribuidor de un producto que puede presentar o no un defecto de calidad.

DIRECCIÓN O ALTA DIRECCIÓN O GERENCIA EJECUTIVA

Máximo nivel de la administración de la empresa responsable de proveer recursos y con autoridad para establecer o alterar la política y el sistema de la calidad de la misma.

DISTRIBUCIÓN

Cualquier actividad de tenencia, abastecimiento, almacenamiento y expedición de productos farmacéuticos excluido el suministro al público.

DOCUMENTACIÓN DE LOTE / REGISTRO DE LOTE

Documentos asociados a la fabricación de un lote de granel o producto terminado. Proveen la historia de cada lote del producto y todos los resultados pertinentes de control de calidad en proceso y del producto final. En otras palabras, es el registro maestro de producción con todos sus campos completos y las planillas de registros asociadas adjuntas. *Se acepta como sinónimo las palabras en inglés batch record.*

DOCUMENTO/REGISTRO MAESTRO DE PRODUCCIÓN

Documento o conjunto de documentos que contienen la fórmula maestra y el método de elaboración (incluyendo el acondicionamiento secundario) aprobados por la Autoridad Sanitaria para cada producto y tamaño de lote, que sirven de base para la documentación/registro de lote (batch record en blanco)



DROGA VEGETAL
D. F. María Antonieta Gamorre Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVISA D.G. N° 197/21

Plantas enteras y/o sus partes, fragmentadas o trozadas, no procesadas, secas o frescas, empleadas con fines medicinales.

ESCLUSA

Espacio cerrado con dos o más puertas, interpuesto entre dos o más salas/áreas, por ejemplo, de distinto nivel de limpieza (clasificadas), con el fin de controlar la circulación de aire entre dichas salas cuando se ingresa a las mismas. Las esclusas están diseñadas tanto para el uso de personas, de materiales y/o equipamiento.

ELABORACIÓN/ FABRICACIÓN

Todas las operaciones de adquisición de materiales y productos, producción, acondicionamiento, control de calidad, liberación, almacenamiento, distribución de medicamentos y los controles correspondientes a dichas operaciones.

ELABORADOR/ FABRICANTE

Empresa autorizada por la Autoridad Sanitaria para la elaboración/ fabricación de producto. Empresa que realiza operaciones tales como: producción, acondicionamiento, rotulado de un producto autorizado por la Autoridad Sanitaria.

ESPECIFICACIÓN

Requisitos detallados que se deben cumplir tanto para: los materiales, sustancias o productos, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación. *Véase el Capítulo 4*

ESTERILIDAD

Es la ausencia de organismos vivos.

FORMA FARMACÉUTICA

Disposición física que se da a los principios activos y excipientes para constituir un medicamento y facilitar su dosificación y administración.

FÓRMULA MAESTRA

Documento que especifica los materiales de partida con sus cantidades y los materiales de acondicionamiento para producir una cantidad especificada de un producto terminado. Debe coincidir con la Autorización de Comercialización para cada tamaño de lote otorgada por la Autoridad Sanitaria.

GAS LICUADO

Aquel que, a la temperatura y presión normal de llenado, permanecen líquidos en el cilindro.

INFECTADO

Contaminado con agentes biológicos extraños y capaz por ello de diseminar la infección.

IDENTIDAD

Confirmación del insumo, por sus propiedades físicas, químicas o efectos biológicos.

INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO (IFA).

Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinada a ser usada en la elaboración de un medicamento y que, cuando se emplea en la producción de un medicamento, resulta ser





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA D.G. N° 197/21

el componente activo del mismo. Estas sustancias están destinadas a producir actividad farmacológica u otros efectos directos en el diagnóstico, cura, alivio, tratamiento o prevención de enfermedades, o en la estructura o funcionalidad del cuerpo. (Ver Parte B de la presente Guía)

LOTE

- Cantidad definida de material de partida, de acondicionamiento o producto elaborada en un proceso o serie de procesos de forma que debe ser homogénea.
- Un lote de un producto comprende todas las unidades producidas a partir de la misma masa inicial de material y que ha sufrido una única serie de operaciones de fabricación o una sola operación de esterilización o, en caso de proceso de producción continua, todas las unidades fabricadas en un período de tiempo determinado.

Nota: Con el fin de realizar ciertas fases de la elaboración, puede ser necesario dividir un lote en diversos sub-lotes, que se unen después para constituir un lote final homogéneo. En caso de elaboración continua, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, caracterizada por su homogeneidad prevista.

LOTE SEMILLA

Sistema de lote semilla: es un sistema por el cual los lotes sucesivos de un producto se derivan del mismo lote semilla maestro a un nivel dado de pases. Para la producción rutinaria, se prepara un lote semilla de trabajo a partir de un lote semilla maestro. El producto final se deriva del lote semilla de trabajo, y el número de pases realizados a partir del lote semilla maestro no es superior al utilizado para preparar la vacuna que durante los ensayos clínicos ha demostrado ser eficaz y segura. El origen y el historial de los pases del lote semilla maestro y del lote semilla de trabajo deben quedar registrados.

Lote semilla maestro: cultivo de un microorganismo distribuido en recipientes en una sola operación de forma que se garantice la uniformidad, se impida la contaminación y se asegure la estabilidad. Un lote maestro suele almacenarse en forma líquida a -70°C o menos.

Un lote semilla maestro liofilizado se almacena a una temperatura que garantice la estabilidad.

Lote semilla de trabajo: cultivo de un microorganismo derivado del lote semilla maestro y destinado a su uso en producción. Los lotes semilla de trabajo, se distribuyen en recipientes y se almacenan en la misma forma que se ha descrito en el caso de los lotes semilla maestro.

MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO

Cualquier material empleado en el acondicionamiento de medicamentos, a excepción de los embalajes utilizados para el transporte o envío. El material de acondicionamiento se clasifica en primario o secundario según esté o no en contacto directo con el producto.

MATERIA PRIMA/MATERIAL DE PARTIDA

Toda sustancia de cualquier origen utilizada en la producción de un medicamento, con exclusión de los materiales de acondicionamiento.

MATERIA PRIMA VEGETAL

Brota vegetal o preparado de brota vegetal.



Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINA VISA D.G. N° 197/21

MATERIAL CODIFICADO

Aquel que posea información de número de lote y fecha de vencimiento

MEDICAMENTO/PRODUCTO FARMACÉUTICO

- Toda sustancia o combinación de sustancias utilizada para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos.
- Toda sustancia o combinación de sustancias que pueda usarse en, o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico.

MEDICAMENTO FITOTERAPÉUTICO

Medicamento que contiene como ingrediente activo una o más drogas vegetales, o uno o más preparados de drogas vegetales, o una o más drogas vegetales en combinación con uno o más preparados de drogas vegetales, a los fines de la prevención y el tratamiento de enfermedades físicas, el alivio de los síntomas de las enfermedades y la modificación o regulación beneficiosa del organismo.

MONITOREO

Observar y registrar mediante aparatos especiales u otros medios el curso de uno o varios parámetros para detectar posibles anomalías.

NÚMERO DE LOTE

Combinación característica de números y/o letras que identifica específicamente a un lote, en su rotulado, documentación de lote, certificados de análisis correspondientes, etc.

OPERACIÓN CRÍTICA.

Una operación en el proceso de fabricación que puede causar una variación en la calidad del producto.

PARENTERALES DE GRAN VOLUMEN

Soluciones o emulsiones inyectables en base acuosa, estériles y apirógenas, acondicionadas en un recipiente para un único uso, que contienen un volumen igual o mayor a 100 ml, esterilizadas terminalmente por calor húmedo. Se considerarán incluidas en esta definición infusiones intravenosas, soluciones para irrigación, soluciones para diálisis peritoneal y soluciones para hemofiltración. No se incluye ningún producto de origen biológico.

PERSONA AUTORIZADA

Persona reconocida por la Autoridad Regulatoria Nacional, como Director Técnico y/o CoDirector Técnico de la empresa titular de una autorización de elaboración o fabricación, que tiene entre otras la responsabilidad de asegurar que cada lote de producto terminado ha sido fabricado, controlado y aprobado para su liberación al mercado, cumpliendo los requerimientos técnicos y las reglamentaciones relacionadas vigentes en el país.

PERSONA COMPETENTE

Persona que pone en práctica habilidades específicas que muestran su aptitud para una determinada actividad.



[Handwritten signature]
Damarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAvisa D.G. N° 197/21

PERSONA CUALIFICADA

Persona que posee formación profesional, pericia y entrenamiento necesario, en la cual la Persona Autorizada (Director Técnico) ha delegado algunas funciones específicas.

PERSONA CUALIFICADA PARA LIBERACIÓN DE LOTE

Persona que posee formación profesional, pericia y entrenamiento necesario, en la cual la Persona Autorizada (Director Técnico) ha delegado la función de liberación de lote.

PLANTA MEDICINAL

Planta utilizada, en todo o en parte, con fines medicinales.

PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDAR (POE)

Documento escrito y autorizado que contiene instrucciones de las operaciones que deben realizarse, las precauciones que deben tomarse y las medidas que deben aplicarse relacionadas directa o indirectamente con la fabricación de un medicamento (por ejemplo, operación de equipos, mantenimiento y limpieza, control ambiental, muestreo e inspección). Ciertos POE's pueden ser usados para complementar las especificaciones maestras del producto y la documentación de producción del lote. *En ingles SOP (standard operating procedure).*

PRODUCCIÓN

Todas las operaciones que intervienen en la preparación de un medicamento, desde la recepción de materiales hasta la obtención del producto terminado.

PRODUCTO A GRANEL

Producto que ha pasado por todas las fases de producción excepto el acondicionamiento, listo o bien para acondicionarse en su envase final o bien envasado ya individualmente y listo para su acondicionamiento secundario en cajas (por ejemplo, unidades a granel de un producto líquido; de formas farmacéuticas sólidas tales como comprimidos o cápsulas, o de ampollas llenas).

PRODUCTO INTERMEDIO

Material elaborado parcialmente que debe pasar aún por otras fases de la producción antes de convertirse en producto a granel.

Términos que actúan como sinónimos: semielaborados, semiterminados

PRODUCTO TERMINADO

Medicamento que ha pasado por todas las fases de producción, incluyendo su acondicionamiento y rotulado en el envase final.

RADIOFÁRMACO

Cualquier medicamento que, cuando esté preparado para su uso, contenga uno o más radionucleidos (isótopos radioactivos), incorporados con algún objetivo médico.

RECIPIENTE CRIOGÉNICO

Recipiente diseñado para contener un gas licuado a temperatura extremadamente baja.

RECUPERACIÓN

Introducción total o parcial de un lote anterior con la calidad requerida, en otro lote en una fase determinada de la fabricación.



[Firma]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVISA D.G. N° 197/21

REPROCESO

Tratamiento de un lote, total o parcial, de producto de calidad inaceptable a partir de una fase determinada de un proceso productivo validado, de forma que esa calidad pueda hacerse aceptable mediante una o más operaciones adicionales.

RETRABAJO

Realización, sobre un producto intermedio o final de un determinado lote, de un proceso de manufactura alternativo debido a una falla en cumplir con las especificaciones predeterminadas. El retrabajo es una ocurrencia inesperada y no se encuentra pre-autorizado.

REGISTRO

Ver Capítulo 4.

SISTEMA

Se usa en el sentido de un patrón regulado de actividades y técnicas interdependientes que van unidas para formar un todo organizado.

SISTEMA INFORMATIZADO

Sistema que incluye la entrada de datos, el tratamiento electrónico y la salida de información para su uso tanto en la elaboración de informes como en el control automático.

SISTEMA DE CALIDAD

Una unidad independiente de producción, dentro de la organización de una empresa, la cual posee responsabilidades de Garantía/Aseguramiento de Calidad y Control de Calidad.

VALIDACIÓN

Obtención de pruebas, de acuerdo a las Buenas Prácticas de Fabricación, de que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema produce en realidad el resultado previsto (véase también calificación).

PARTE B

REQUISITOS BÁSICOS PARA INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS (IFAs)

INDICE

- 1 **Introducción**
- 2 **Gestión de la Calidad**
- 3 **Personal**
- 4 **Edificios e instalaciones**
- Equipos de proceso**



[Firma]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVISA D.G. N° 197/21

- 6 Documentación y registros**
- 7 Gestión de materiales**
- 8 Producción y controles en proceso**
- 9 Envasado y etiquetado de IFAs e intermediarios**
- 10 Almacenamiento y distribución**
- 11 Controles de laboratorio**
- 12 Validación**
- 13 Control de cambios**
- 14 Rechazo y reutilización de materiales**
- 15 Reclamos y retiros del mercado**
- 16 Elaboradores contratados (incluyendo laboratorios)**
- 17 Agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores y reetiquetadores.**
- 18 Consideraciones especiales para ingredientes farmacéuticos activos elaborados por fermentación o cultivo celular**
- 19 Glosario**

1-INTRODUCCIÓN

1.1.- Objetivo

Este documento pretende proporcionar una guía sobre la aplicación de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) para la fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs), bajo un sistema apropiado de gestión de la calidad. Su propósito incluye también asegurar que los IFAs cumplan las exigencias pertinentes de calidad y pureza.

En esta guía, la definición de "fabricación" o "elaboración" incluye todas las operaciones de recepción de materiales, producción, envasado, reenvasado, etiquetado, reetiquetado, control de calidad, liberación, almacenamiento y distribución de IFAs, junto con los controles relacionados a dichas operaciones.

En ella, el término "debe" indica las recomendaciones que se espera que se apliquen, a no ser que se demuestre que no aplican, sean modificadas mediante cualquiera de los apéndices relevantes de la guía de BPF, o sean sustituidas por una alternativa que demuestre que proporciona un nivel de garantía de calidad como mínimo equivalente.

La guía en su totalidad no cubre aspectos de seguridad del personal involucrado en la fabricación ni aspectos de protección medioambiental. Estos controles son responsabilidad inherente del fabricante y están regidos por normativas específicas.



[Firma]
D.P. María Antonia Camarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA D.G. N° 197/21

1.2.- Aplicación regulatoria

Dentro de la comunidad mundial, los materiales pueden variar en su clasificación legal como IFA. Cuando un material es clasificado como un IFA en la región o país en el cual es elaborado o usado en un medicamento, debe elaborarse acorde a este documento.

1.3.- Alcance

Esta guía se aplicará a la fabricación de IFAs, a ser utilizados en medicamentos de uso humano.

Aplica a la fabricación de IFAs estériles sólo hasta el punto inmediatamente anterior en el que se obtiene el IFA ya estéril. La esterilización y el proceso aséptico de IFAs estériles no entran dentro del ámbito de aplicación de esta guía, pero deben realizarse de acuerdo con los principios y directrices de la Parte A de la Guía de BPF incluyendo el APÉNDICE IX.

La sección 17 establece orientación para aquellas empresas que, entre otras actividades, importen, fraccionen, reenvasen, almacenen, comercialicen y distribuyan IFAs o intermediarios.

Un “Material de partida del IFA” es una materia prima, intermediario o IFA utilizado en la producción de otro IFA, y que se incorpora como un fragmento estructural significativo en la estructura del mismo. Puede tratarse de un producto comercial, un material adquirido a uno o más proveedores bajo contrato o acuerdo comercial, o producido en la misma empresa. Los materiales de partida de un IFA normalmente cuentan con estructura y propiedades químicas definidas.

El fabricante debe indicar y documentar las razones de la elección del punto en el cual se inicia la fabricación del IFA. Para procesos de síntesis, es el paso en el cual los materiales de partida del IFA entran en el proceso. Para otros procesos (p.e. fermentación, extracción, purificación, etc.) la justificación debe realizarse según cada caso. La tabla 1 proporciona una orientación sobre el punto en el cual el material de partida del IFA se introduce normalmente en el proceso.

Desde este punto en adelante, deben aplicarse a este intermediario y/o etapas de elaboración del IFA los principios pertinentes de las BPF tal como se describen en esta guía. Ello incluye la validación de los puntos críticos del proceso relacionados directamente con la calidad del IFA. Debe indicarse, sin embargo, que el hecho de que el fabricante decida validar una etapa del proceso, no define necesariamente dicha etapa como crítica.

Los requerimientos de BPF de este documento deben aplicarse a las etapas en gris de la tabla 1. Ello no implica que deban completarse todos los pasos indicados. El nivel de exigencia de las BPF en la fabricación de IFAs debe incrementarse conforme evolucione el proceso hacia las etapas finales, purificación y envasado. La transformación física de los IFAs, a través de procesos como granulación, recubrimiento o manipulación física del tamaño de partícula (p.ej. molienda, micronización) debe llevarse a cabo como mínimo según las exigencias de esta guía.

Esta Guía no se aplica a los pasos anteriores a la introducción de los “materiales de partida del IFA”. En el articulado de esta guía el término “Ingrediente Farmacéutico Activo” (*del inglés API, “Active Pharmaceutical Ingredient”*), se usa repetidamente y debe considerarse intercambiable con el término “sustancia activa”. El glosario de la sección 19 de esta Parte debe aplicarse sólo en el contexto de la Parte B. Algunos de los términos están ya definidos en la Parte A de la Guía de BPF y estos deben aplicarse sólo en el contexto de la Parte A. **Tabla 1: Aplicación de esta Guía a la elaboración de IFAs**

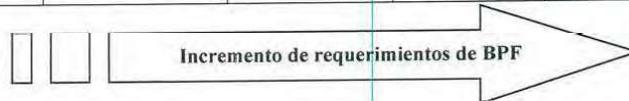


[Handwritten signature]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVISA D.G. N° 197/21

Tipos de elaboración	Etapas de aplicación (señaladas en celdas color gris)				
Elaboración Química	Producción del material de partida de la IFA	Introducción del material de partida del IFA en el proceso	Producción de intermediario (s)	Aislamiento y Purificación	Procesamiento Físico y Envasado
IFA de origen animal	Recolección de órganos, fluidos y/o tejidos	Corte, mezcla y/o procesamiento inicial	Introducción del material de partida de la IFA en el proceso	Aislamiento y Purificación	Procesamiento Físico y Envasado
IFA de origen vegetal	Recolección de la planta	Corte y extracción inicial	Introducción del material de partida de la IFA en el proceso	Aislamiento y Purificación	Procesamiento Físico y Envasado
Extractos fitoterapéuticos	Recolección de la planta	Corte y extracción inicial		Extracción posterior	Procesamiento Físico y Envasado
IFA proveniente de hierbas molidas o en polvo	Recolección de la planta y/o cultivo y cosecha	Corte y molienda			Procesamiento Físico y Envasado
Biotecnología Fermentación / Cultivo celular	Establecimiento del banco celular maestro y de trabajo	Mantenimiento del banco celular de trabajo	Cultivo celular y/o fermentación	Aislamiento y Purificación	Procesamiento Físico y Envasado
Fermentación clásica para producir un IFA	Establecimiento del banco celular	Mantenimiento del banco celular	Introducción de las células en la fermentación	Aislamiento y Purificación	Procesamiento Físico y Envasado



2 GESTIÓN DE LA CALIDAD

2.1.- Principios

2.1.1.- La calidad debe ser responsabilidad de todas las personas implicadas en la fabricación.

2.1.2.- Cada fabricante debe establecer, documentar e implantar un sistema efectivo para gestionar la calidad, que incluya la participación activa de la gerencia y del personal apropiado de fabricación.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINA VISA D.G. N° 197/21

2.1.3.- El sistema para gestionar la calidad debe contemplar la estructura de la organización, los procedimientos, procesos y recursos, así como las acciones necesarias para asegurar que las sustancias activas cumplirán las especificaciones de calidad y pureza. Todas las actividades relacionadas con la calidad deben estar definidas y documentadas.

2.1.4.- Debe haber una(s) Unidad(es) de Calidad, independiente(s) de Producción, que abarque(n) las responsabilidades de Garantía de Calidad (GC) y Control de Calidad (CC). Puede existir en forma de unidades separadas de GC y CC, o como único individuo o grupo, dependiendo de la estructura y tamaño de la compañía.

2.1.5.- Deben especificarse las personas autorizadas para liberar intermediarios e IFAs.

2.1.6.- Todas las actividades relacionadas con la calidad deben registrarse en el momento en que se llevan a cabo.

2.1.7.- Cualquier desviación de los procedimientos existentes debe justificarse y documentarse. Las desviaciones críticas serán investigadas, y la investigación y sus conclusiones estarán documentadas.

2.1.8.- No se deben liberar o utilizar materiales antes de que se haya completado satisfactoriamente la evaluación por la Unidad de Calidad, a no ser que existan sistemas apropiados que permitan su uso (por ejemplo: liberación bajo cuarentena descrita en la sección 10.20 o el uso de materiales de partida e intermediarios pendientes de una evaluación completa).

2.1.9.- Deben existir procedimientos para notificar a su debido tiempo a la Autoridad Sanitaria Nacional, deficiencias serias en BPF, defectos de los productos y acciones relacionadas (por ejemplo: quejas relacionadas con la calidad del producto, retiros del mercado, acciones regulatorias, etc.).

2.1.10.- Para conseguir de forma fiable el objetivo de calidad, debe diseñarse de manera comprensible e implantar correctamente un sistema de calidad que incorpore las BPF, el control de calidad y la gestión de riesgos de calidad.

2.2.- Gestión de riesgos de calidad

2.2.1.- La gestión de riesgos de calidad es un proceso sistemático para evaluar, controlar, comunicar y revisar los riesgos para la calidad de la sustancia activa. Se puede aplicar tanto de forma proactiva como retrospectiva.

2.2.2.- El sistema de la gestión de riesgos debe garantizar que:

- La evaluación de riesgos para la calidad se basa en el conocimiento científico, la experiencia sobre el proceso y en el fin último que es la protección del paciente a través de la comunicación con el usuario de la sustancia activa.

- El nivel de esfuerzo, formalidad y documentación del proceso de gestión de riesgos para la calidad es coherente con el nivel de riesgo.

Los ejemplos de los procesos y la aplicación de la gestión de riesgos para la calidad pueden encontrarse, entre otros, en el APÉNDICE VIII de la Guía de BPF.

3.- Responsabilidades de la Unidad(es) de Calidad



[Handwritten signature]
D.F. M. Cabarro Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVISA D.G. N° 197/21

2.3.1.- La(s) unidad(es) de calidad debe(n) estar involucrada(s) en todos los temas relacionados con la calidad.

2.3.2.- La(s) unidad(es) de calidad debe(n) revisar y aprobar todos los documentos relacionados con la calidad.

2.3.3.- Las principales responsabilidades de la(s) unidad(es) independiente(s) de calidad no pueden ser delegadas. Deben describirse por escrito, incluyendo como mínimo y no necesariamente limitándose a las siguientes:

1. Liberar o rechazar todos los IFAs. Liberar o rechazar intermedios para su uso fuera del control de la compañía.
2. Establecer un sistema para liberación o rechazo de materiales de partida, intermediarios, materiales de acondicionamiento y etiquetado.
3. Revisar la fabricación completa del lote y los registros del laboratorio de control de las etapas críticas del proceso antes de la liberación de la sustancia activa para su distribución.
4. Asegurar que las desviaciones críticas sean investigadas y resueltas.
5. Aprobar todas las especificaciones e instrucciones de la Orden Maestra de Producción.
6. Aprobar todos los procedimientos que puedan afectar a la calidad de los intermediarios e IFAs.
7. Asegurar que se llevan a cabo auditorías internas (autoinspecciones).
8. Aprobar intermediarios o IFAs elaborados por contrato.
9. Aprobar los cambios que puedan afectar a la calidad del intermediario o IFa.
10. Revisar y aprobar los protocolos e informes de validación.
11. Asegurar que las quejas relacionadas con la calidad se investigan y resuelven.
12. Asegurar que existan sistemas efectivos para el mantenimiento y calibración de los equipos críticos.
13. Asegurar que los materiales se analizan adecuadamente y se comunican y registran los resultados.
14. Asegurar de que existan datos de estabilidad que justifiquen las fechas de reanálisis o caducidad, así como las condiciones de almacenamiento de IFAs e intermediarios.
15. Llevar a cabo las revisiones de calidad del producto (tal como se define en el apartado 2.6)

2.4.- Responsabilidades de las actividades de Producción

Las responsabilidades para las actividades de producción deben describirse por escrito y deben incluir como mínimo, pero no necesariamente limitarse a:

1. Preparar, revisar, aprobar y distribuir instrucciones para la producción de intermediarios o IFAs de acuerdo a procedimientos escritos.
2. Fabricar IFAs e intermediarios de acuerdo con instrucciones previamente aprobadas.
3. Revisar todos los registros de fabricación de lotes y asegurarse de que éstos han sido completados y firmados.



[Firma]
O.F. Camarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA D.G. N° 197/21

4. Asegurar que todas las desviaciones en producción se evalúan y se comunican, y que las desviaciones críticas se investigan y las conclusiones se registran.
5. Asegurar que las instalaciones de producción están limpias y, cuando sea necesario, desinfectadas.
6. Asegurar que se llevan a cabo las calibraciones necesarias y se guardan los registros.
7. Asegurar que se efectúa el mantenimiento de las instalaciones y equipos y se guardan registros.
8. Asegurar que los protocolos e informes de validación se revisan y aprueban.
9. Evaluar los cambios propuestos en los productos, procesos o equipos.
10. Asegurar la calificación tanto de los nuevos equipos e instalaciones como de los modificados.

2.5.- Auditorías internas (Autoinspecciones)

2.5.1.- Para verificar el cumplimiento de los principios de BPF para IFAs, deben realizarse auditorías internas regulares de acuerdo con un programa previamente aprobado.

2.5.2.- Las observaciones encontradas y acciones correctivas deben documentarse y comunicarse a la Dirección de la compañía. Las acciones correctivas acordadas deben completarse en el tiempo previsto y de una manera efectiva.

2.6.- Revisión de la calidad del producto

2.6.1.- Se deben llevar a cabo revisiones periódicas de calidad de los IFAs con el objeto de verificar la consistencia del proceso. Dichas revisiones deben ser llevadas a cabo y documentadas anualmente y deben incluir, como mínimo:

- a- Revisión de los controles críticos en proceso y resultados críticos del análisis del IFA.
- b- Revisión de todos los lotes que no cumplieron las especificaciones establecidas.
- c- Revisión de todas las desviaciones críticas o no conformidades, así como de las investigaciones relacionadas con las mismas.
- d- Revisión de cualquier cambio en los procesos o métodos analíticos.
- e- Revisión de resultados del programa de monitoreo de estabilidad.
- f- Revisión de todas las devoluciones, quejas y retiros de producto de mercado relacionados con la calidad.
- g- Revisión de la adecuación de acciones correctivas.

2.6.2.- Los resultados de esta revisión deben evaluarse, así como la necesidad de llevar a cabo acciones correctivas o revalidaciones. Deben documentarse los motivos para estas acciones correctivas y efectuarse dentro del plazo establecido y de una manera efectiva.



PERSONAL

1.- Calificación del personal

[Handwritten signature]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVIDSA D.G. N° 197/21

3.1.1.- Debe existir un número adecuado de personal calificado mediante una adecuada formación, entrenamiento y/o experiencia, para realizar y supervisar la fabricación de intermediarios e IFAs.

3.1.2.- Deben especificarse por escrito las responsabilidades de todo el personal implicado en la fabricación de intermediarios e IFAs.

3.1.3.- El entrenamiento debe ser continuo, llevado a cabo por personal calificado, y debe cubrir como mínimo las operaciones particulares que realiza cada trabajador y las BPF en relación con las funciones de cada empleado. Se deben mantener registros de entrenamiento y periódicamente se debe evaluar la formación.

3.2.- Higiene del personal

3.2.1.-El personal debe cumplir con buenas prácticas sanitarias e higiénicas.

3.2.2.-El personal debe vestir ropa limpia y adecuada para las actividades de fabricación en las que esté involucrado y cambiarse siempre que sea necesario. Cuando sea necesario, debe agregar indumentaria de protección adicional (para cabeza, cara, manos, brazos, etc.) de forma de proteger a los IFAs e intermediarios de la contaminación.

3.2.3.-El personal debe evitar el contacto directo con intermediarios o IFAs.

3.2.4.-Fumar, comer, beber, mascar y el almacenamiento de alimentos debe restringirse a áreas específicas y separadas de las áreas de fabricación.

3.2.5.-El personal que sufra enfermedades infecciosas o lesiones abiertas que estén expuestas no debe participar en actividades que puedan comprometer la calidad de los IFAs. Cualquier persona que en cualquier momento (por examen médico u observación de un supervisor) presente lesiones abiertas o una enfermedad aparente, debe ser excluido de las actividades en las cuales las condiciones de salud puedan afectar adversamente la calidad del IFA, hasta que esta circunstancia sea subsanada o el personal médico competente determine que la participación de esta persona no pondrá en peligro la seguridad o calidad del IFA.

a 3.- Consultores

3.3.1.- Los consultores que asesoren sobre la fabricación y control de intermediarios o IFAs deben tener la suficiente educación, formación y experiencia, o una combinación de ellas, en los temas para los que se les ha contratado.

3.3.2.- Deben mantenerse registros que incluyan el nombre, dirección, calificaciones y tipo de servicio suministrado por estos consultores.

4-EDIFICIOS E INSTALACIONES

b 1.- Diseño y construcción

4.1.1.- Los edificios e instalaciones usados en la fabricación de intermediarios e IFAs deben estar situados, diseñados y construidos para facilitar la limpieza, mantenimiento y operaciones necesarias según el tipo y etapa de fabricación. Asimismo, las instalaciones deben diseñarse para minimizar una posible contaminación. Cuando se hayan establecido especificaciones microbiológicas para el intermediario o IFA, las instalaciones deben diseñarse para limitar la exposición a determinados contaminantes microbiológicos.



Maria Antonieta Camarero Mir
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA D.G. N° 197/21

4.1.2.- Los edificios e instalaciones deben disponer de espacio suficiente para ubicar ordenadamente los equipos y los materiales, para evitar confusiones y contaminaciones cruzadas.

4.1.3.- Todo equipamiento que de por sí ofrece una protección adecuada del material (p.ej. sistemas cerrados o de contención), puede instalarse al aire libre.

4.1.4.- El flujo de materiales y personal a través del edificio o instalaciones debe diseñarse para evitar confusiones y contaminaciones cruzadas.

4.1.5.- Debe haber áreas definidas u otros sistemas de control para las siguientes actividades:

- a- Recepción, identificación, muestreo y cuarentena de los materiales recibidos pendientes de aprobación o rechazo.
- b- Cuarentena de intermediarios e IFAs antes de la aprobación o rechazo. c- Muestreo de intermediarios e IFAs.
- d- Almacenamiento de materiales rechazados antes de su destino final (p.ej. devolución, reprocesado o destrucción).
- e- Almacenamiento de los materiales aprobados. f- Operaciones de producción.
- g- Operaciones de envasado y etiquetado.
- h- Operaciones de laboratorio.

4.1.6.- Se facilitará al personal instalaciones adecuadas para la limpieza y aseo. Dichas instalaciones estarán equipadas con agua caliente y fría, jabón o detergente apropiado, secadores de aire o servicio de toallas individuales. Estas instalaciones estarán separadas de las áreas producción, pero fácilmente accesibles. Cuando sea necesario, deben existir instalaciones adecuadas para cambiarse y/o ducharse.

4.1.7.- Las operaciones/áreas del laboratorio deben estar separadas de las áreas de producción. Algunas áreas del laboratorio, en particular las dedicadas a controles en proceso, pueden estar situadas en las áreas de producción, siempre y cuando las operaciones del proceso de producción no afecten la exactitud de las medidas y las operaciones del laboratorio no afecten a los procesos de producción de intermediarios e IFAs.

4.2.- Servicios

4.2.1.- Todos los servicios que puedan afectar a la calidad del producto (por ejemplo, vapor, gases, aire comprimido, calefacción, ventilación y aire acondicionado) deben estar calificados, controlados de manera apropiada, y deben tomarse las medidas oportunas cuando se excedan los límites. Existirán planos disponibles de estos servicios.

4.2.2.- Debe proveerse cuando sea necesario de adecuada ventilación, filtración de aire y extracción. Estos sistemas deben ser diseñados y construidos para minimizar el riesgo de contaminación y contaminación cruzada, y deben incluir equipos para el control de la presión del aire, microorganismos (si corresponde), polvo, humedad y temperatura apropiados según la etapa de fabricación. Se prestará especial atención en las áreas donde los IFAs se encuentran expuestos al ambiente.



[Handwritten signature]
O. F. María Lucrecia Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVIDA D.G. N° 197/21

4.2.3.- En el caso que el aire sea recirculado a las áreas de producción, se tomarán las medidas apropiadas para controlar el riesgo de contaminación y contaminación cruzada.

4.2.4.- Las cañerías fijas deben identificarse de manera apropiada (mediante identificación individual de líneas, documentación, sistemas informáticos de control o medios alternativos). Deben estar situadas de manera que se eviten riesgos de contaminación de intermediarios e IFAs.

4.2.5.- Los desagües deben ser de tamaño adecuado y cuando sea oportuno, estar provistos de sifón de aire o un dispositivo adecuado para prevenir el reflujo de líquido residual.

4.3.- Agua

4.3.1.- Debe demostrarse que el agua utilizada en la fabricación de IFAs es adecuada para el uso para el cual esté destinada.

4.3.2.- A no ser que se justifique lo contrario, el agua de proceso debe cumplir, como mínimo, las directrices de la OMS para la calidad del agua potable.

4.3.3.- Cuando el agua potable es insuficiente para asegurar la calidad del IFA y se requieran especificaciones químicas y microbiológicas más estrictas, deben establecerse especificaciones adecuadas para las propiedades fisicoquímicas, recuento microbiológico total, determinados microorganismos específicos y/o endotoxinas.

4.3.4.- Cuando el agua utilizada en el proceso es tratada para alcanzar una calidad definida, el proceso de tratamiento debe ser validado y monitoreado periódicamente con los límites de acción apropiados.

4.3.5.- Cuando se elabora un IFAs no estéril destinado a la producción de un medicamento estéril, el agua empleada en el aislamiento final y los pasos finales de purificación debe monitorearse y controlarse respecto del recuento microbiológico total, organismos objetables y endotoxinas.

4.4.- Áreas dedicadas

4.4.1.- Para la fabricación de materiales altamente sensibilizantes, como penicilinas o cefalosporinas, se utilizarán áreas dedicadas, incluyendo instalaciones, unidades manejadoras de aire y/o equipos producción.

4.4.2.- También debe considerarse el empleo de áreas dedicadas cuando se trate de materiales de naturaleza infecciosa, de alta actividad farmacológica o toxicológica (p. ej. ciertos esteroides o agentes citotóxicos anticancerosos) a no ser que se establezcan y mantengan procedimientos de limpieza y/o inactivación validados.

4.4.3.- Se establecerán y aplicarán medidas adecuadas para evitar la contaminación cruzada debida al personal, materiales, etc. que se trasladen de un área dedicada a otra.

4.4.4.- Cualquier actividad de fabricación (incluyendo pesada, molienda o envasado) de materiales no farmacéuticos altamente tóxicos, como herbicidas y pesticidas, no debe llevarse a cabo en edificios y/o en equipos utilizados en la fabricación de IFAs. Su almacenamiento y manipulación deben realizarse de forma separada a los IFAs.

4.5.- Iluminación

Debe existir iluminación adecuada en todas las áreas para facilitar la limpieza, mantenimiento y las distintas operaciones.



[Handwritten signature]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA D.G. N° 197/21

4.6.- Aguas residuales y residuos

Las aguas residuales, desechos y otros residuos (p. ej. subproductos de la fabricación, sólidos, líquidos o gaseosos) deben eliminarse de los edificios y alrededores de una manera segura, higiénica y a su debido tiempo. Los contenedores y/o conductos de materiales de desecho deben estar claramente identificados.

4.7.- Sanitización y mantenimiento

4.7. 1.- Los edificios utilizados en la fabricación de intermediarios e IFAs deben mantenerse, repararse adecuadamente y conservarse en condiciones de limpieza adecuadas.

4.7.2.- Debe establecerse procedimientos escritos que asignen responsabilidades sobre la sanitización y que describan los programas de limpieza, métodos, equipos y materiales a utilizar en la limpieza de edificios y servicios.

4.7.3.- Cuando sea necesario, deben existir procedimientos escritos adecuados para el uso de raticidas, insecticidas, fungicidas y agentes fumigantes, de limpieza y sanitización para prevenir la contaminación de equipos, materiales de partida, materiales de envasado/etiquetado, intermediarios e IFAs.

5-EQUIPOS DE PROCESO

5.1.- Diseño y construcción

5.1.1.- Los equipos empleados en la fabricación de intermediarios e IFAs deben tener el diseño y tamaño adecuados, estar correctamente ubicados para el uso previsto, su limpieza, sanitización (si corresponde) y mantenimiento.

5.1.2. – Los equipos se construirán de forma que las superficies de contacto con materiales de partida, intermediarios o IFAs no alteren su calidad más allá de las especificaciones oficiales u otras establecidas.

5.1.3.- Los equipos de producción deben utilizarse solamente dentro del rango de operación calificado.

5.1.4.- Los equipos principales (por ejemplo, reactores, contenedores) y las líneas de proceso permanentes, empleadas en la fabricación de un intermediario o IFA, deben identificarse de manera apropiada.

5.1.5.- Toda sustancia asociada al funcionamiento de equipos, como lubricantes, fluidos calefactores o refrigerantes, no debe estar en contacto con intermediarios o IFAs de manera que pueda alterar la calidad de los mismos más allá de sus especificaciones oficiales u otras establecidas. Cualquier desviación en este sentido, debe ser evaluada, para asegurar que no se produce un detrimento en la idoneidad del fin al que está destinado el material. Se deben utilizar lubricantes y aceites de grado alimentario siempre que sea posible.

5.1.6.- Se deben utilizar equipos cerrados o de contención siempre que sea apropiado. Cuando se abran los equipos, o se utilicen equipos abiertos, deben tener tomarse las precauciones adecuadas para minimizar el riesgo de contaminación.

5.1.7.- Se debe disponer de esquemas actualizados del equipamiento e instalaciones críticas (p. ej. instrumentación y servicios).



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVIDSA D.G. N° 197/21

5.2.- Mantenimiento y limpieza de equipos

5.2.1.- Se deben establecer programas y procedimientos para el mantenimiento preventivo de los equipos, incluyendo la asignación de responsabilidades.

5.2.2.- Se deben establecer procedimientos escritos para la limpieza de equipos, y su posterior aprobación para su utilización en la fabricación de intermediarios o IFAs. Los procedimientos de limpieza deben ser suficientemente detallados para permitir a los operarios limpiar cada tipo de equipo de una manera reproducible y efectiva. Deben incluir como mínimo:

- a- asignación de responsabilidades para la limpieza de equipos, b- programas de limpieza, incluyendo, cuando sea necesario, programas de sanitización, c- descripción completa de métodos y materiales, incluyendo la dilución de los agentes de limpieza utilizados para limpiar los equipos,
- d- cuando sea necesario, instrucciones para desarmar y rearmar cada parte del equipo, para asegurar la adecuada limpieza,
- e- instrucciones para la eliminación o anulación de la identificación del lote anterior, f- instrucciones para la protección del equipo una vez limpio, y para prevenirlo de contaminación previo a su uso,
- g- si es necesario, inspección del equipo limpio antes de usarlo, y h- cuando corresponda establecer el tiempo máximo que puede transcurrir entre el final del proceso y la limpieza de equipos.

5.2.3.- Los equipos y utensilios deben limpiarse, guardarse, y cuando sea necesario, sanitizarse o esterilizarse para prevenir la contaminación o arrastre de material que pueda alterar la calidad del intermediario o IFA, más allá de las especificaciones oficiales u otras establecidas.

5.2.4.- Cuando los equipos se destinan a producción continua o en campaña de lotes sucesivos del mismo intermediario o IFA, deben limpiarse a intervalos apropiados para impedir el desarrollo o arrastre de contaminantes (p.ej. productos de degradación, niveles inaceptables de microorganismos, etc.).

5.2.5.- Los equipos no dedicados deben limpiarse entre la fabricación de diferentes productos para evitar contaminación cruzada.

5.2.6.- Se definirán y justificarán los criterios de aceptación para los residuos y la selección de métodos y agentes de limpieza.

5.2.7.- Los equipos deben estar identificados por medios adecuados en cuanto a su contenido y estado de limpieza.

5.3.- Calibración

5.3.1.- Los equipos de control, pesada, medida, monitoreo y ensayo que sean críticos para garantizar la calidad de intermedios y sustancias activas se calibrarán de acuerdo a procedimientos escritos y según un programa establecido.

5.3.2.- En las calibraciones de dichos equipos se deben utilizar patrones trazables a patrones certificados, si existen.

5.3.3.- Se deben mantener registros de las calibraciones efectuadas.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA D.G. N° 197/21

- 5.3.4.- Debe conocerse y verificarse el estado de calibración de los equipos críticos.
- 5.3.5.- No se deben utilizar los instrumentos que no cumplan los criterios de calibración.
- 5.3.6.- Las desviaciones de las especificaciones de calibración aprobadas de los equipos críticos se deben investigar para determinar si han afectado a la calidad de los intermediarios o IFAs elaborados en ese equipo desde la última calibración satisfactoria.

5.4.- Sistemas informáticos

- 5.4.1.- Los sistemas informáticos relacionados con las BPF deben estar validados. La profundidad y extensión de la validación depende de la diversidad, complejidad y criticidad de la aplicación informática. (APÉNDICE VI de la Guía de BPF)
- 5.4.2.- Una calificación de la instalación (IQ) y una calificación de la operación (OQ) apropiadas, deben demostrar la idoneidad del sistema informático (hardware y software) para realizar las tareas asignadas.
- 5.4.3.- El software disponible comercialmente, que ha sido calificado, no requiere el mismo nivel de análisis. Si un sistema existente no ha sido validado durante la instalación, puede hacerse una validación retrospectiva si se dispone de la información adecuada.
- 5.4.4.- Deben existir suficientes controles para prevenir accesos no autorizados o cambios en los datos. Existirán controles para impedir la pérdida de datos (p. ej. si el sistema se apaga y los datos no se recuperan). Debe llevarse un registro de cualquier cambio efectuado en los datos, de la entrada anterior, de quien y cuando hizo el cambio.
- 5.4.5.- Deben disponerse de procedimientos escritos para el funcionamiento y mantenimiento de los sistemas informatizados.
- 5.4.6.- Cuando se ingresen datos críticos en forma manual, debe existir una comprobación adicional de la exactitud de los datos. Esta comprobación puede realizarla una segunda persona o el mismo sistema informático.
- 5.4.7.- Se registrarán e investigarán los incidentes relacionados con los sistemas informáticos, que puedan afectar la calidad de los intermediarios o IFAs, o a la fiabilidad de los registros o resultados analíticos.
- 5.4.8.- Todos los cambios hechos a un sistema informático deben realizarse de acuerdo a un procedimiento de control de cambios y ser formalmente autorizados, documentados y analizados. Se deben mantener registros de todos los cambios, incluyendo modificaciones y mejoras efectuadas en el hardware, software y otros componentes críticos del sistema. Estos registros demostrarán que el sistema se mantiene validado.
- 5.4.9.- Si se produce una caída del sistema informático o la misma falla, lo cual pudiese causar la pérdida permanente de registros, debe disponerse de un sistema de copias de seguridad. Debe establecerse un procedimiento para asegurar la protección de los datos en todos los sistemas informatizados.
- 5.4.10.- Los datos pueden registrarse por un segundo medio adicional, además del sistema informático.

6- DOCUMENTACION Y REGISTROS

1.- Sistema de documentación y especificaciones





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAvisa D.G. N° 197/21

6.1.1.- Todos los documentos empleados en la elaboración de intermediarios e IFAs deben ser preparados, revisados, aprobados y distribuidos de acuerdo a procedimientos escritos. Estos documentos pueden estar en papel o en soporte electrónico.

6.1.2.- Debe controlarse la emisión, revisión, reemplazo y retiro de todos los documentos, guardando los historiales de revisión.

6.1.3.- Debe establecerse un procedimiento para la retención de todos los documentos apropiados (p.ej. informes del historial de desarrollo, de escalado, de transferencia técnica, de validación de procesos, y registros de entrenamiento, producción, control y distribución). Deben definirse los periodos de conservación de estos documentos.

6.1.4.- Todos los registros de producción, control y distribución deben mantenerse como mínimo hasta un año después de la fecha de vencimiento del lote. Para IFAs con fecha de reanálisis éstos se mantendrán por lo menos hasta tres años posteriores a la distribución completa del lote.

6.1.5.- Las entradas en los registros deben ser indelebles y en los espacios destinados a tal efecto, efectuadas inmediatamente después de realizar la actividad y deben identificar a la persona que realiza tal entrada. Las correcciones deben fecharse, firmarse y mantener legible la entrada original.

6.1.6.- Los originales o copias de registros deben estar fácilmente disponibles, durante el periodo de retención, en el sitio donde se desarrollaron las actividades descritas en tales documentos. Se aceptan registros que se puedan recuperar inmediatamente desde otro lugar, por medios electrónicos u otros medios.

6.1.7.- Las especificaciones, instrucciones, procedimientos y registros se pueden guardar como originales o como fotocopias, microfilms, microfichas u otras reproducciones exactas de los documentos originales. Cuando se utilicen técnicas de reducción, como microfilms o registros electrónicos, debe disponerse del equipo adecuado para recuperar la información y el medio para hacer una copia en papel.

6.1.8.- Se deben establecer y documentar especificaciones para materiales de partida, intermediarios cuando se requiera, IFAs, y material de etiquetado y acondicionamiento. Además, podrían ser también necesarias, para otros materiales, tales como coadyuvantes de proceso, empackado y otros, usados durante la producción de intermediarios o IFAs que puedan impactar de forma crítica en la calidad del producto. Para los controles en proceso se establecerán y documentarán criterios de aceptación.

6.1.9.- Si se emplean firmas electrónicas en los documentos, éstas estarán autenticadas y aseguradas.

6.2.- Registros de uso y limpieza de equipos

6.2.1.- Los registros de uso, limpieza, sanitización y/o esterilización y mantenimiento de los equipos principales, contendrán la fecha, hora (si es apropiado), producto y número de lote de cada lote procesado en ese equipo, y de la persona que ha realizado la limpieza y mantenimiento.

6.2.2.- En equipos dedicados a la elaboración de un intermediario o IFA, no será necesario el registro individual en cada equipo, si los lotes siguen una secuencia trazable. En estos casos, los registros de limpieza, mantenimiento y uso pueden formar parte del registro de lote o guardarse aparte.



[Handwritten signature]
D.F. M...
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINA VISA D.G. N° 197/21

6.3.- Registros de materiales de partida, intermediarios, materiales de acondicionamiento y etiquetado de IFAs

6.3.1.- Se deben mantener registros que incluyan:

- a- El nombre del elaborador, identidad y cantidad de cada envío de cada lote de material de partida, intermediarios o materiales de acondicionamiento y etiquetado para IFAs; el nombre del proveedor; el/los número/s de control del proveedor (si se conoce/n) u otro número de identificación; el número asignado en la recepción y la fecha de recepción.
- b- Los resultados de cualquier ensayo o examen realizado, y las conclusiones. c- Registros donde se observe la trazabilidad en el empleo de los materiales.
- d- Documentación del examen y revisión de material de acondicionamiento y etiquetado del IFA, para comprobar su conformidad con las especificaciones establecidas, y e- La decisión final sobre el rechazo de materiales de partida, intermediarios, materiales de etiquetado y acondicionamiento.

6.3.2.- Debe disponerse de etiquetas maestras, aprobadas, para compararlas con las etiquetas emitidas.

6.4.- Instrucciones Maestras de Producción (Registros Maestros de Producción y Control)

6.4.1.- Para asegurar uniformidad de lote a lote, las instrucciones maestras de producción para cada intermediario e IFA deben ser preparadas, firmadas y fechadas por una persona e independientemente revisada, fechada y firmada por otra persona de la unidad de calidad.

6.4.2.- Las instrucciones maestras de producción deben incluir:

- a- El nombre del intermediario o IFA que se va a elaborar, y un código de referencia identificativo del documento, si aplica;
- b- Lista completa de materiales de partida e intermediarios designados con nombres o códigos lo suficientemente específicos como para identificar cualquier característica especial de calidad;
- c- Una descripción exacta de la cantidad o proporción de cada material de partida o intermediario a utilizar, con la unidad de medida. Si la cantidad no es fija, se debe incluir el cálculo para cada tamaño de lote o índice de producción. Las variaciones en las cantidades deberán estar justificadas;
- d- El área de elaboración y equipamiento principal a utilizar; e- Instrucciones detalladas de producción, incluyendo:
 - e- secuencias a seguir,
 - f- rangos de parámetros de proceso a usarse,
 - g- instrucciones de muestreo y controles en proceso con sus límites de aceptación, cuando corresponda,



[Handwritten signature]
D.F. María Antonia...
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

- h- tiempos límites para completar cada paso del proceso y/o el proceso total, donde corresponda, y rangos de rendimiento esperados en determinadas fases o instantes del proceso
- i- cuando corresponda, notas especiales o precauciones a seguir, o referencias cruzadas a éstas
- j- instrucciones de almacenamiento del intermediario o IFA para asegurar su aptitud de uso, incluyendo materiales de acondicionamiento y etiquetado, y condiciones especiales de almacenamiento con sus tiempos límites, cuando corresponda

6.5.-Registros de Lote de Producción y Control

6.5.1.- Los registros de lote de producción deben prepararse para cada intermediario e IFA, y deben incluir información completa relativa a la producción y control de cada lote. Se revisarán antes de su emisión, para asegurar que se trata de la versión correcta, y de una reproducción exacta y legible de las instrucciones maestras de producción. Si el protocolo de producción del lote, se extrae de una parte separada del documento maestro, este documento deberá incluir una referencia a la instrucción maestra de producción vigente.

6.5.2.- Los registros deben numerarse con un número único de lote o de identificación, y deben emitirse con fecha y firma. En producción continua, el código del producto, junto con la fecha y hora, pueden servir como identificativo único hasta que se le asigne un número definitivo.

6.5.3.- La documentación de cada etapa significativa del proceso en el registro de lote (producción y control) debe incluir:

- a- Fechas y tiempos.
- b- Identificación de los principales equipos usados (p.ej. reactores, secadores, mezcladoras, etc.).
- c- Identificación específica de cada lote, incluyendo pesos y medidas, y número de lote de materiales de partida, intermediarios, o cualquier material reprocesado utilizado durante la elaboración.
- d- Resultados reales registrados de los parámetros críticos del proceso. e- Cualquier muestreo realizado.
- f- Firmas de las personas que realizan, supervisan o comprueban directamente cada paso crítico del proceso.
- g- Resultados de laboratorio y de controles en proceso.
- h- Rendimiento real obtenido en determinadas etapas o tiempos del proceso.
- i- Descripción del envase y rótulo del intermediario o IFA. j- Rótulo representativo del IFA o intermediario que ha sido comercializado.
- k- Cualquier desviación detectada, su evaluación, investigación (cuando corresponda) o referencia a la investigación si se archiva por separado.
- l- Resultado del análisis final para la liberación del lote.



[Handwritten signature]
O.F. María Antonieta Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA D.G. N° 197/21

6.5.4.- Deben establecerse y seguirse procedimientos escritos para la investigación de las desviaciones críticas o el no cumplimiento de especificaciones de un lote de intermediario o IFA. La investigación debe extenderse a otros lotes que pudieran estar afectados por la misma falla o desviación.

6.6.- Registros del laboratorio de control

6.6.1.- Los registros de laboratorio deben incluir datos completos de todos los análisis llevados a cabo, para asegurar que el producto cumple con los criterios y especificaciones establecidos, incluyendo ensayos y valoraciones según se detalla:

- a- Descripción de las muestras recibidas para análisis, incluyendo el nombre u origen del material, número de lote u otro código distintivo, la fecha de muestreo y, cuando corresponda, la cantidad y fecha cuando se recibió la muestra para el análisis.
- b- Declaración o referencia de cada método analítico utilizado.
- c- Referencia del peso o medida de muestra utilizada para cada ensayo según requiera el método; datos o referencias cruzadas de la preparación y análisis de los estándares de referencia, reactivos y soluciones patrón.
- d- Registro completo de todos los datos crudos generados en cada ensayo, incluyendo cromatogramas, espectros y registros, debidamente identificados con el material y el lote analizado.
- e- Registro de todos los cálculos realizados, relacionados con el análisis, incluyendo, por ejemplo, unidades de medida, factores de conversión y factores de equivalencia.
- f- Informe de los resultados de los análisis comparados con los criterios de aceptación establecidos.
- g- La firma de la persona que realiza cada análisis y la/s fecha/s de ejecución.
- h- Fecha y firma de una segunda persona indicando que los datos se han revisado en cuanto a exactitud, integridad y cumplimiento con los criterios establecidos.

6.6.2.- También deben conservarse registros completos de:

- a- Cualquier modificación de un método analítico establecido.
- b- Calibración periódica de los instrumentos del laboratorio, aparatos, indicadores y dispositivos de registro.
- c- Todos los ensayos de estabilidad realizados a los IFAs
- d- Investigaciones de resultados fuera de especificaciones.

6.7.- Revisión de registros de lote de producción

6.7.1.- Se establecerán y seguirán procedimientos escritos para la revisión y aprobación del protocolo de registros de lote de producción y control de cada lote, incluyendo el envasado y rotulado, para determinar el cumplimiento del intermediario o IFA con las especificaciones establecidas, antes de que el lote sea liberado o distribuido.

6.7.2.- Antes de la liberación o distribución del lote de un IFA, la unidad de calidad deberá revisar y aprobar los protocolos de producción y registros de control del lote para las etapas críticas del proceso. Los registros de control y producción para los pasos no críticos



[Handwritten signature]
Dra. María Inés Amarrá Miró
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA D.G. N° 197/21

pueden ser revisados por personal de producción calificado o de otras unidades siguiendo procedimientos aprobados por la/s unidad/es de calidad.

6.7.3.- Todos los informes de desviaciones, investigaciones y de resultados fuera de especificación deben considerarse como parte de la revisión del protocolo de producción y registros de control antes de la liberación del lote.

6.7.4.- La/s unidad/es de calidad puede/n delegar en la unidad de producción la responsabilidad y autoridad para la liberación de intermediarios, excepto para aquellos enviados y transportados fuera del control del fabricante.

7-GESTIÓN DE MATERIALES

7.1.- Controles generales

7.1.1.- Debe disponerse de procedimientos escritos que describan la recepción, identificación, cuarentena, almacenamiento, manipulación, muestreo, análisis y aprobación o rechazo de materiales.

7.1.2.- Los fabricantes de intermediarios y/o IFAs dispondrán de un sistema para la evaluación de proveedores de materiales críticos.

7.1.3.- Los materiales deben ser adquiridos de acuerdo a especificaciones establecidas a proveedores aprobados por la unidad de calidad.

7.1.4.- Si el proveedor de un material crítico no es a su vez el elaborador de dicho material, el fabricante del IFA y/o intermediario debe disponer del nombre y la dirección del mismo. 7.14.- Los cambios de proveedor de materiales de partida críticos deben ser tratados de acuerdo a la sección 13, "Control de Cambios".

7.2.- Recepción y cuarentena

7.2.1.- En la recepción y antes de su aceptación, debe realizarse un examen visual de cada contenedor o grupo de contenedores de materiales para verificar un correcto rotulado (incluyendo la correlación entre el nombre utilizado por el proveedor y el asignado por la empresa si éstos fueran diferentes), que no hayan sido dañados, presenten cierres rotos o evidencia de manipulación o contaminación. Los materiales se mantendrán en cuarentena hasta que hayan sido muestreados, examinados o analizados, según corresponda, y aprobados.

7.2.2.- Antes de que los materiales recibidos sean mezclados con el stock existente (p. ej. solventes o stocks en silos), deben ser correctamente identificados, analizados si corresponde, y liberados. Debe disponerse de procedimientos para evitar descargas erróneas de material recibido junto con stocks existentes.

7.2.3.- Si los graneles recibidos se disponen en contenedores no dedicados, debe asegurarse que se evita la contaminación cruzada a partir de los mismos. Las medidas para asegurar que esto no ocurra pueden incluir una o varias de las que se indican a continuación:

- certificado de limpieza



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVISA D.G. N° 197/21

- c- análisis de trazas de impurezas
- d- c- auditorías al proveedor.

7.2.4.- Deben identificarse correctamente los tanques de almacenamiento de gran volumen, incluyendo sus colectores y líneas de carga y descarga.

7.2.5.- Cada contenedor o grupo de contenedores (lotes) de materiales debe asignarse e identificarse mediante un código distintivo, número de lote o número de recepción. Este número debe ser utilizado en el registro de disposición de cada lote. Debe existir un procedimiento que permita identificar el estado de cada lote.

7.3.- Muestreo y análisis de los materiales recibidos para producción

7.3.1.- Se debe realizar al menos un ensayo para verificar la identidad de cada lote de material, con la excepción de los materiales descritos en 7.32. Puede utilizarse un certificado de análisis del proveedor en lugar de realizar otros ensayos, siempre que el elaborador disponga de un sistema para la evaluación de sus proveedores.

7.3.2.- La aprobación de un proveedor incluye una evaluación que aporte evidencia adecuada de que el mismo puede proveer el material según especificaciones y con un nivel de calidad constante (por ejemplo, históricos de calidad). Como mínimo se deben realizar 3 análisis completos antes de reducir los ensayos internos. Sin embargo, se debe realizar como mínimo un análisis completo a intervalos adecuados y ser comparado con el Certificado de Análisis. La confiabilidad de los Certificados de Análisis debe chequearse regularmente.

7.3.3.- Los coadyuvantes de proceso, materiales peligrosos o altamente tóxicos, otros materiales especiales, o materiales transferidos de una unidad a otra dentro de la misma empresa, no precisarán ser analizados, siempre que un Certificado de Análisis del fabricante demuestre que los materiales cumplen con las especificaciones establecidas. La inspección visual de contenedores y rótulos, así como el registro de los números de lote, deben ayudar en la identificación de estos materiales. La ausencia de análisis propios para estos materiales, por parte del elaborador, debe justificarse y documentarse.

7.3.4.- Las muestras deben ser representativas del lote de material de donde son tomadas. Los métodos de muestreo deben especificar el número de envases a muestrear, que parte del envase es muestreada y la cantidad de material a tomar de cada envase. El número de envases a muestrear y el tamaño de muestra, deben basarse en un plan de muestreo que tenga en cuenta la criticidad del material, su variabilidad, el histórico de calidad del proveedor y la cantidad necesaria para el análisis.

7.3.5.- El muestreo se realizará en un área definida al efecto, y con procedimientos que eviten la contaminación del material muestreado y de otros materiales.

7.3.6.- Los envases de donde se extraen las muestras, deben abrirse con cuidado y posteriormente cerrarse. Se marcarán indicando que se ha tomado una muestra.

7.4.- Almacenamiento

7.4.1.- Los materiales deben almacenarse y manipularse de manera de prevenir su degradación, contaminación y contaminación cruzada.



[Handwritten signature]
Martín Antonio Sanabria Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVisA D.G. N° 197/21

7.4.2.- Los materiales almacenados en tambores, cajas y bolsas, deben almacenarse sin tocar el piso y, cuando sea conveniente, adecuadamente separados para permitir su limpieza e inspección.

7.4.3.- Los materiales deben almacenarse bajo condiciones y durante un periodo de tiempo, de tal manera que no afecte de manera adversa su calidad, y deberá controlarse que se utilice primero el stock más antiguo.

7.4.4.- Ciertos materiales pueden almacenarse al aire libre en contenedores adecuados, siempre y cuando las etiquetas identificativas se mantengan legibles y los mismos se limpien antes de su apertura y uso.

7.4.5.- Los materiales rechazados deben identificarse y controlarse bajo un sistema de cuarentena diseñado para evitar su uso no autorizado en producción.

7.5.- Re-evaluación

7.5.1.- Los materiales deben re-evaluarse, cuando sea oportuno, para determinar que son adecuados para su uso (p. ej. después de un almacenamiento prolongado o de una exposición al calor o humedad).

8- PRODUCCIÓN Y CONTROLES EN PROCESO

8.1.- Operaciones de producción

8.1.1.- Los materiales de partida para la fabricación de intermediarios e IFAs deben pesarse o medirse en las condiciones apropiadas, de manera que no se vean afectados de manera adversa para su uso. Los instrumentos de pesada y medida, deben ser de la precisión y exactitud adecuada para el uso al que estén destinados.

8.1.2.- Si se produce una subdivisión de un material para su utilización posterior en operaciones de producción, el nuevo contenedor que recibe el material debe ser adecuado y debe ser identificado de manera que se tenga la siguiente información disponible:

- a-el nombre del material y/o código del artículo,
- b-el número de control o de recepción,
- c-c- el peso o medida del material en el nuevo contenedor, y
- d-la fecha de reevaluación o reanálisis, si corresponde.

8.1.3.- Las operaciones críticas de pesada, medida o subdivisión deben supervisarse o someterse a un control equivalente. Antes de su empleo, el personal de producción debe verificar que los materiales son los especificados en el registro de lote de producción del IFA o intermediario en cuestión.

8.1.4.- Otras actividades críticas deben ser supervisadas o sujetas a un control equivalente.

8.1.5.- Los rendimientos obtenidos se deben comparar con los esperados para cada etapa designada del proceso. Los rendimientos esperados y sus respectivos rangos, deben establecerse basados en datos previos de laboratorio, de escalas de planta piloto o de



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVIDA D.G. N° 197/21

fabricación. Deben investigarse las desviaciones de rendimiento asociadas a procesos críticos, para evaluar su impacto o potencial impacto en la calidad resultante de los lotes afectados.

8.1.6.- Cualquier desviación debe documentarse y explicarse. Cualquier desviación crítica debe investigarse.

8.1.7.- El estado de las unidades principales de equipamiento debe indicarse ya sea en las unidades individuales, o bien mediante la documentación apropiada, sistemas de control computarizados o medios alternativos.

8.1.8.- Los materiales a ser reprocesados o retrabajados deben ser adecuadamente controlados para prevenir su uso no autorizado.

8.2.- Tiempos limites

8.2.1.- Si se especifican tiempos límites en las instrucciones maestras de producción (ver 6.41), éstos deben respetarse para asegurar la calidad de los intermediarios e IFAs. Las desviaciones deben documentarse y evaluarse. Los tiempos límites pueden resultar inapropiados cuando durante el proceso se deba alcanzar un valor previsto para determinado parámetro (p. ej. ajustes de pH, hidrogenación, secado hasta un valor predeterminado) ya que la finalización de las reacciones o de las etapas del proceso se determinan por muestreo y análisis en proceso.

8.2.2.- Los intermediarios necesarios para futuras operaciones deben almacenarse bajo condiciones apropiadas para asegurar su conservación.

8.3.- Muestreo y controles en proceso

8.3.1.- Deben establecerse procedimientos escritos para el monitoreo del progreso y el control de la efectividad de las etapas del proceso que puedan causar variabilidad en las características de calidad de los intermediarios e IFAs. Los controles en proceso y los criterios de aceptación deben definirse basándose en la información obtenida durante la etapa de desarrollo o por datos históricos.

8.3.2.- Los criterios de aceptación y el tipo y alcance de los controles dependerán de la naturaleza del intermediario o IFA que se esté elaborando, etapa del proceso o reacción que se efectúa y del grado de variabilidad que el proceso introduce en la calidad del producto. En las etapas iniciales del proceso pueden ser adecuados controles en proceso menos estrictos, mientras que éstos serán más estrictos en las etapas finales (p. ej. etapas de aislamiento y purificación).

8.3.3.- Los controles en proceso críticos (y el seguimiento del proceso crítico), incluyendo los puntos y métodos de control, deben constar por escrito y estar aprobados por la/s unidad/es de calidad.

8.3.4.- Los controles en proceso, pueden ser realizados por el personal calificado del departamento de producción, ajustando los parámetros del proceso sin aprobación de la unidad de calidad, siempre que los ajustes se hagan dentro de límites preestablecidos y aprobados por la/s unidad/es de calidad. Todos los ensayos y resultados deben quedar completamente documentados en los registros de producción del lote.

8.3.5.- Deben existir procedimientos escritos describiendo los métodos de muestreo para materiales en proceso, intermediarios e IFAs. Los planes y procedimientos de muestreo deben efectuarse conforme a prácticas de muestreo con una base científica sólida.



[Handwritten signature]
O.F. Valdez
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA D.G. N° 197/21

8.3.6.- El muestreo en proceso debe realizarse según procedimientos diseñados para evitar la contaminación del material muestreado y otros intermediarios o IFAs. Se deben establecer procedimientos que aseguren la integridad de las muestras después de su recolección.

8.3.7.- Normalmente no son necesarias investigaciones de resultados fuera de especificación para los controles en proceso destinados al seguimiento y/o ajuste del proceso.

8.4.- Mezcla de lotes de intermediarios o IFAs

8.4.1.- Para el propósito de este documento, se entiende por “mezcla” el proceso de combinar materiales dentro de una misma especificación para producir un intermediario o IFA homogéneo. La mezcla en proceso de fracciones de un lote individual (p.ej. diferentes cargas de centrífuga obtenidas de una única cristalización), o la combinación de fracciones de distintos lotes para continuar el procesamiento, se considera parte del proceso de producción y no una mezcla.

8.4.2.- La mezcla de lotes fuera de especificaciones con otros lotes con el objetivo de que cumplan especificaciones, no está permitida. Cada lote incorporado a la mezcla debe haberse fabricado según un proceso aprobado analizado individualmente y comprobando que cumple las especificaciones antes del mezclado.

8.4.3.- Las operaciones aceptables de mezclado incluyen, pero no están necesariamente limitadas a:

- mezcla de lotes pequeños para aumentar el tamaño del lote,
- mezcla de remanentes (es decir, cantidades relativamente pequeñas de material aislado) de lotes del mismo intermediario o IFA para formar un único lote.

8.4.4.- Los procesos de mezclado deben ser controlados y documentados adecuadamente y el lote de la mezcla debe analizarse para verificar el cumplimiento de las especificaciones establecidas cuando corresponda.

8.4.5.- El registro de lote del proceso de mezclado debe permitir la trazabilidad retrospectiva a los lotes individuales que constituyen la mezcla.

8.4.6.- Cuando los parámetros físicos del IFA son críticos (p. ej. IFAs destinados a suspensiones o formas sólidas orales), las operaciones de mezclado deben validarse para demostrar la homogeneidad del lote mezclado. La validación debe incluir el análisis de los parámetros críticos (p. ej. distribución de tamaño de partícula, densidad del granel, densidades aparentes) que puedan verse afectados por el proceso de mezcla.

8.4.7.- Si el proceso de mezcla puede afectar de manera adversa la estabilidad, deben llevarse a cabo estudios de estabilidad del producto obtenido.

8.4.8.- La fecha de vencimiento o de reanálisis del lote mezcla debe basarse en la fecha de elaboración del remanente o lote más antiguo utilizado en la mezcla.

8.5.- Control de la contaminación

8.5.1.- Los restos de materiales pueden unirse a lotes sucesivos del mismo intermediario o IFA si existe un control adecuado. Los ejemplos incluyen residuos adheridos a las paredes de un micronizador, capa residual de cristales húmedos que quedan en centrífugas tras una descarga, descarga incompleta de fluidos o cristales desde un recipiente del proceso al ser transferidos a la siguiente etapa del proceso. Esta práctica no



[Handwritten signature]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVIDA D.G. N° 197/21

debe dar lugar a una transferencia de productos de degradación, o de contaminación microbiana que puedan alterar negativamente el perfil de impurezas establecido para el IFA.

8.5.2.- Las operaciones de producción se deben llevar a cabo de manera que impidan la contaminación de los intermediarios o IFAs por otros materiales.

8.5.3.- Se deben tomar precauciones para evitar la contaminación cuando se manipulen IFAs después de la purificación.

9- ENVASADO Y ETIQUETADO DE IFAs E INTERMEDIARIOS

9.1.- Generalidades

9.1.1.- Deben existir procedimientos escritos que describan la recepción, identificación, cuarentena, muestreo, examen y/o análisis, liberación, manipulación y almacenamiento de material de acondicionamiento y etiquetado.

9.1.2.- El material de etiquetado y acondicionamiento debe cumplir las especificaciones establecidas. Los materiales que no las cumplan, deben rechazarse para evitar su utilización en operaciones para las que no son adecuados.

9.1.3.- Se deben mantener registros de cada recepción de etiquetas y material de acondicionamiento, indicando su recepción, examen o análisis, y si ha sido aceptado o rechazado.

9.2.- Materiales de empaque/acondicionamiento

9.2.1.- Los envases deben proporcionar la protección adecuada al intermediario o IFA contra el deterioro o contaminación que pudiera ocurrir durante su transporte o almacenamiento.

9.2.2.- Los envases deben estar limpios y, cuando la naturaleza del intermediario o IFA lo requiera, sanitizados para asegurar que son adecuados para el uso al que estén destinados. Los envases no deben ser reactivos, absorbentes o adicionarse al producto, de manera de alterar la calidad del intermediario o IFA más allá de los límites especificados.

9.2.3.- Si se reutilizan envases, éstos deben limpiarse siguiendo procedimientos documentados, y todas las etiquetas previas deben eliminarse o tacharse.

9.3.- Emisión y control de etiquetas

9.3.1.- El acceso a las áreas de almacenamiento de etiquetas estará restringido al personal autorizado.

9.3.2.- Deberán emplearse procedimientos para la reconciliación de la cantidad de etiquetas emitidas, utilizadas y devueltas, y evaluar las discrepancias encontradas entre el número de etiquetas emitidas y el número de envases etiquetados. Cualquier discrepancia debe investigarse, y la investigación será aprobada por la/s unidad/es de calidad.

9.3.3.- Cualquier exceso de etiquetas impresas con información del número de lote o cualquier impresión relativa a un lote debe ser destruido. Las etiquetas devueltas deben almacenarse de tal manera que se eviten errores y se proporcione una fácil identificación.

9.3.4.- Las etiquetas obsoletas y anticuadas deben destruirse.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVIDA D.G. N° 197/21

9.3.5.- Las impresoras empleadas en la emisión de etiquetas para las operaciones de acondicionamiento deben controlarse para asegurar que la impresión se corresponde con lo especificado en el registro de producción del lote.

9.3.6.- Las etiquetas impresas para un lote debe examinarse cuidadosamente a fin de verificar su conformidad con las especificaciones del registro maestro de producción. Deben documentarse los resultados de este examen.

9.3.7.- El registro de producción de cada lote debe incluir una etiqueta impresa representativa de las utilizadas.

9.4.- Operaciones de acondicionamiento y etiquetado

9.4.1.- Deben existir procedimientos documentados para asegurar el uso del material de acondicionamiento y etiquetado apropiado.

9.4.2.- Las operaciones de etiquetado deben diseñarse de manera que se eviten confusiones. Deberá haber una separación física o espacial entre aquellas operaciones donde estén implicados otros intermediarios o IFAs.

9.4.3.- Las etiquetas utilizadas en los envases de intermediarios o IFAs deben indicar el nombre o código identificador del producto, el número de lote y las condiciones de almacenamiento.

9.4.4.- Si se pretende llevar al intermediario o IFA fuera del sistema de control de materiales del fabricante, la etiqueta también deberá incluir el nombre y dirección del elaborador, cantidad de producto contenido, condiciones especiales de transporte y cualquier requisito legal especial. Para intermediarios e IFAs con fecha de vencimiento, ésta debe estar indicada en la etiqueta y en el certificado de análisis. Para intermediarios e IFAs que dispongan de fecha de reanálisis, ésta debe indicarse en la etiqueta y/o certificado de análisis.

9.4.5.- Las áreas de acondicionamiento y etiquetado deben inspeccionarse inmediatamente antes de su uso a fin de asegurar que se han retirado los materiales no necesarios para la próxima operación de acondicionamiento. El resultado de esta comprobación, debe documentarse en los registros de producción de lote, en la bitácora de uso del área o mediante otro sistema de documentación.

9.4.6.- Los intermediarios e IFAs etiquetados y acondicionados, deben inspeccionarse para asegurar que los envases cuentan con la etiqueta correcta. El resultado de esta inspección debe formar parte de la operación de acondicionamiento. Sus resultados deben registrarse en el registro de producción del lote o en registros de control.

9.4.7.- Los envases de intermediarios e IFAs transportados fuera del control del elaborador, se deben precintar de tal manera que si el precinto falta o ha sido forzado, el envase se pondrá en alerta por parte del receptor considerando la posibilidad de que el contenido haya sido alterado.

10-ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN

10.1.- Procedimientos de almacenamiento



[Handwritten signature]
DIRECCIÓN NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVIDA D.G. N° 197/21

10.1.1.- Debe haber instalaciones disponibles para almacenar los materiales en las condiciones adecuadas (p. ej. temperatura y humedad controladas, cuando sean necesarios). Deben llevarse registros de estas condiciones si éstas fueran críticas para el mantenimiento de las características del material.

10.1.2.- Deben asignarse áreas de almacenamiento separadas para el almacenamiento temporario de materiales en cuarentena, rechazados, devueltos o retirados, a menos que exista un sistema alternativo para prevenir su uso no intencional o no autorizado, antes de que se haya tomado una decisión sobre su destino final.

10.2.- Procedimientos de distribución

10.2.1.- Los IFAs e intermediarios sólo pueden ser liberados para su distribución a terceras partes luego de que hayan sido aprobados por la/s unidad/es de calidad. Los IFAs e intermediarios pueden transferirse bajo cuarentena a otra unidad bajo el control de la misma compañía, cuando la/s unidad/es de calidad lo haya/n autorizado, y siempre que existan los controles y documentación apropiados.

10.2.2.- Los intermediarios e IFAs deben transportarse de manera de no afectar negativamente su calidad.

10.2.3.- Las condiciones especiales de almacenamiento o transporte para un IFA o intermediario deberán constar en la etiqueta.

10.2.4.- El elaborador debe asegurarse de que el transportista contratado para el envío de intermediarios o IFAs conoce y sigue las condiciones para un transporte y almacenamiento adecuados.

10.2.5.- Debe existir un sistema mediante el cual pueda determinarse fácilmente la distribución de cada lote de intermediario y/o IFA para permitir su retiro en caso necesario.

11-CONTROLES DE LABORATORIO

11.1.- Controles generales

11.1.1.- La/s unidad/es de calidad independiente/s debe/n tener a su disposición Instalaciones y laboratorios adecuados.

11.1.2.- Deben existir procedimientos que describan el muestreo, análisis, aprobación o rechazo de materiales, y el registro y almacenamiento de datos de laboratorio. Los registros de laboratorio se deben llevarse de acuerdo a la Sección 6.6.

11.1.3.- Todas las especificaciones, planes de muestreo y procedimientos de análisis deben tener base científica y ser apropiados para asegurar que los materiales de partida, intermediarios, IFAs, etiquetas y material de acondicionamiento cumplen con los estándares de calidad y/o pureza establecidos. Las especificaciones y métodos de análisis deben ser consistentes con los incluidos en la documentación de Registro y archivo. Pueden existir especificaciones adicionales a las del Registro/archivo. Las especificaciones, planes de muestreo y procedimientos de análisis, así como sus modificaciones, deben ser



[Handwritten signature]
F. María Amparo Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINA VISA D.G. N° 197/21

redactadas por la unidad apropiada de la compañía y estar revisados y aprobados por la/s unidad/es de calidad.

11.1.4.- Se deben establecer especificaciones apropiadas para IFAs de acuerdo con los estándares aceptados y consistentes con el proceso de elaboración. Las especificaciones deben incluir un control de impurezas (p. ej. impurezas orgánicas, inorgánicas y de solventes residuales). Si el IFA tiene una especificación para pureza microbiológica, se deben establecer y cumplir los límites de acción pertinentes para el recuento microbiológico total y de microorganismos objetables. Si el IFA tiene una especificación para endotoxinas, se deben establecer y cumplir los límites de acción apropiados.

11.1.5.- Los controles de laboratorio deben seguirse y documentarse en el momento de efectuarse. Cualquier desviación de los procedimientos existentes debe documentarse y justificarse.

11.1.6.- Cualquier resultado fuera de especificación (OOS) debe ser investigado y documentado de acuerdo a un procedimiento. El procedimiento debe requerir un análisis de los datos, la evaluación de la existencia de un problema significativo, asignación de acciones correctivas y conclusiones. Cualquier nuevo muestreo y/o análisis después de un resultado fuera de especificación debe realizarse de acuerdo a un procedimiento documentado.

11.1.7.- Los reactivos y soluciones estándar deben prepararse y etiquetarse según procedimientos escritos. Deberán establecerse fechas límites de uso cuando corresponda.

11.1.8.- El elaborador de IFAs debe disponer de estándares de referencia primarios, cuando corresponda. El origen de cada uno de ellos debe estar documentado. Deben mantenerse registros del uso y almacenamiento de cada estándar de referencia primario según las recomendaciones del proveedor. Los estándares de referencia primarios obtenidos de un proveedor oficialmente reconocido se emplean normalmente sin analizar si han sido almacenados bajo las condiciones recomendadas por el proveedor.

11.1.9.- Cuando no se dispone de un estándar de referencia primario proveniente de un proveedor oficialmente reconocido, se deberá establecer un estándar primario dentro de la compañía. Se deberán realizar los análisis adecuados para establecer por completo su identidad y pureza. Se debe mantenerse la documentación de estos ensayos.

11.1.10.- Los estándares de referencia secundarios deben ser preparados, identificados, analizados, aprobados y almacenados apropiadamente. La idoneidad de cada lote de estándar secundario debe determinarse antes de utilizarse por primera vez por comparación con un estándar de referencia primario. Cada lote de estándar de referencia secundario debe reevaluarse periódicamente de acuerdo a un protocolo escrito.

11.2.- Análisis de intermediarios e IFAs

11.2.1.- Para cada lote de intermediario o IFA se realizarán los análisis de laboratorio pertinentes para determinar su conformidad con las especificaciones.

11.2.2.- Se debe establecer para cada IFA un perfil de impurezas que describa las impurezas presentes (identificadas y no identificadas) en un lote fabricado por un proceso de producción específico. Debe incluir la identificación o alguna propiedad analítica cualitativa (p. ej. tiempo de retención), el rango y la clasificación de cada impureza identificada (p. ej. orgánica, inorgánica, solvente) de cada impureza identificada. Normalmente los perfiles de impurezas dependen del proceso de elaboración y del origen del IFA. En general, no es necesario para sustancias activas de origen vegetal o de tejidos



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVISA D.G. N° 197/21

animales. Las consideraciones para productos biotecnológicos están contempladas en la guía Q6B de la ICH.

11.2.3.- El perfil de impurezas debe compararse, a intervalos regulares, con datos históricos para detectar cambios en el IFA como resultado de modificaciones en materiales de partida, parámetros de operación de equipos, o en el proceso de elaboración.

11.2.4.- Cuando existan especificaciones de calidad microbiológica, deben realizarse los análisis microbiológicos correspondientes para cada lote de intermediario o IFA.

11.3.- Validación de procedimientos analíticos – Véase sección 12.

11.4.- Certificados de análisis

11.4.1.- Deben emitirse certificados de análisis originales para cada intermediario o IFA cuando se solicite.

11.4.2.- Los certificados de análisis deben proveer información sobre el nombre del IFA o intermediario, su grado, el número de lote y la fecha de liberación. Para intermediarios o IFAs con fecha de vencimiento, ésta constará en la etiqueta y en el certificado de análisis. Para intermediarios o IFAs con fecha de reanálisis, la fecha constará en la etiqueta y /o en el certificado de análisis.

11.4.3.- El certificado de análisis debe incluir cada ensayo realizado de acuerdo con las especificaciones compendiadas o del cliente, incluyendo los límites de aceptación y los resultados numéricos obtenidos (si los resultados del ensayo son numéricos).

11.4.4.- Los certificados de análisis deberán ser fechados y firmados por una persona autorizada de la/s unidad/es de calidad y deben incluir el nombre, dirección y teléfono del elaborador original. Si el análisis se lleva a cabo por un reacondicionador o reprocesador, el certificado deberá mostrar el nombre, dirección y teléfono del mismo y una referencia al nombre del elaborador original.

11.4.5.- Si se emiten nuevos certificados de análisis por o en nombre de un reacondicionador o reprocesador, agente o comercializador, éstos deben indicar el nombre, dirección y teléfono del laboratorio que ha efectuado el análisis. Deben contener también una referencia al nombre y dirección del elaborador original y al certificado de análisis original del lote, adjuntando una copia del mismo.

11.5.- Monitoreo de la estabilidad de IFAs

11.5.1.- Debe diseñarse y documentarse un programa de monitoreo para el seguimiento de las características de estabilidad de los IFAs y los resultados deben utilizarse para confirmar las condiciones apropiadas de almacenamiento y fechas de reanálisis o vencimiento.

11.5.2.- Los métodos de análisis empleados en ensayos de estabilidad deben estar validados y ser indicadores de estabilidad.

11.5.3.- Las muestras de estabilidad deben almacenarse en envases que simulen a los que están en el mercado. Por ejemplo, si la sustancia activa se comercializa en bolsas dentro de envases de cartón, las muestras de estabilidad se envasarán en bolsas del mismo material y envases pequeños u otros embalajes cuya composición sea idéntica o similar a la del envase en el mercado.



Maria Antonieta Cawarra Mir
Directora Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINA VISA D.G. N° 197/21

11.5.4.- Normalmente se someterán al programa de estabilidad los tres primeros lotes comerciales para confirmar la fecha de vencimiento o reanálisis. Sin embargo, si los datos de estudios previos demuestran que se puede esperar que la sustancia activa permanezca estable como mínimo durante dos años, pueden utilizarse menos de tres lotes.

11.5.5.- En lo sucesivo, debe incluirse como mínimo un lote de IFA elaborado por año en el programa de estabilidad (salvo que no se haya elaborado ninguno ese año), y analizarse como mínimo anualmente para confirmar la estabilidad.

11.5.6.- Para IFAs con cortos períodos de vida útil, el análisis debe hacerse más frecuentemente. Por ejemplo, para IFAs de origen biotecnológico o biológico y otros IFAs con una vida útil de un año o menos, las muestras de estabilidad deben obtenerse y analizarse mensualmente durante los tres primeros meses y, a partir de ahí, con intervalos de tres meses. Cuando existan datos que confirmen que la estabilidad del IFA no se ve afectada, podría considerarse la eliminación de algún punto del programa (p. ej. el control a los nueve meses).

11.5.7.- Cuando corresponda, las condiciones de almacenamiento de las muestras deberán ajustarse a las indicadas en las directrices de ICH sobre estabilidad.

11.6.- Fechas de vencimiento y de reanálisis

11.6.1.- Cuando se pretenda enviar un intermediario fuera del control del sistema de gestión de materiales del elaborador y se asigne una fecha de vencimiento o de reanálisis, deberá disponerse de información que justifique la estabilidad asignada, por ejemplo: resultados analíticos, datos publicados.

11.6.2.- La fecha de vencimiento o de reanálisis de un IFA debe basarse en una evaluación de los datos derivados de los estudios de estabilidad. La práctica común es emplear fechas de reanálisis en lugar de vencimiento.

11.6.3.- Las fechas preliminares de reanálisis o de vencimiento para IFAs pueden estar basadas en lotes piloto si: (1) el método de elaboración que se ha utilizado con los lotes piloto simula el proceso de elaboración a escala industrial, y (2) la calidad del IFA obtenido representa el material a producir a escala industrial.

11.6.4.- Se debe tomar una muestra representativa del IFA a los efectos de llevar a cabo un reanálisis.

11.7.- Muestras de retención

11.7.1.- La toma de muestras de retención tiene como finalidad las posibles evaluaciones futuras de la calidad de los lotes de IFAs. No deben utilizarse para futuros análisis de estabilidad.

11.7.2.- Las muestras de retención de cada lote de IFA, debidamente identificadas, se deben guardar hasta un año después de la fecha de vencimiento del lote asignada por el elaborador, o bien, hasta tres años después de la distribución del lote, la que sea más larga. Para IFAs con fecha de reanálisis, deberán guardarse durante tres años después de la completa distribución del lote por parte del elaborador.

11.7.3.- Las muestras de retención deben almacenarse en el mismo sistema de acondicionamiento en el cual se almacena el IFA a comercializar, en uno que sea equivalente o que lo proteja aún mejor. La cantidad de muestra retenida será suficiente como para realizar como mínimo Se guardarán las cantidades suficientes para realizar como mínimo, dos análisis completos según se describa en farmacopeas vigentes o,



[Handwritten signature]
D. F. María Antonieta Camarero Mir
Directora Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVIDA D.G. N° 197/21

cuando no exista la monografía correspondiente codificada, dos análisis completos según las especificaciones.

12- VALIDACIÓN

12.1.- Política de validación

12.1.1.- Debe documentarse la política general, los propósitos y el enfoque de las validaciones de la compañía, incluyendo la validación de procesos, procedimientos de limpieza, métodos de análisis, procedimientos de los controles en proceso, sistemas informatizados y las personas responsables de diseñar, revisar, aprobar y documentar cada etapa de validación.

12.1.2.- Los parámetros/atributos críticos deben identificarse durante la etapa de desarrollo o a partir de los datos históricos y deben definirse los rangos adecuados para que la operación sea reproducible. Esto incluirá:

- a- Definición del IFA en términos de atributos críticos del producto.
- b- Identificación de los parámetros del proceso que pueden afectar los atributos críticos de calidad del IFA.
- c- Determinación del intervalo de aceptación de cada parámetro crítico del proceso de fabricación de rutina y de los controles en proceso.

12.1.3.- La validación debe extenderse a aquellas operaciones que se han determinado como críticas para la calidad y pureza del IFA.

12.2.- Documentación

12.2.1.- Debe establecerse por escrito un protocolo de validación que especifique como se llevará a cabo la validación de un proceso concreto. El protocolo debe ser revisado y aprobado por la/s unidad/es de calidad y otras unidades afectadas.

12.2.2.- El protocolo de validación debe especificar los puntos críticos del proceso y los criterios de aceptación, así como el tipo de validación a llevar a cabo (p. ej. retrospectiva, prospectiva o concurrente) y el número de repeticiones del proceso necesarias.

12.2.3.- Se preparará un informe de validación con referencia al protocolo de validación que resumirá los resultados obtenidos, comentará las desviaciones observadas y extraerá las conclusiones pertinentes, incluidas las recomendaciones sobre cambios necesarios para corregir las deficiencias.

12.2.4.- Se documentará cualquier cambio al protocolo de validación, aportando la justificación correspondiente.

12.3.- Calificación

12.3.1.- Antes de comenzar con las actividades de validación de proceso se deben efectuar las calificaciones de los equipos críticos y servicios auxiliares. Normalmente, la calificación se lleva a cabo mediante la realización de las siguientes actividades, individual o conjuntamente:

- a- "Calificación del Diseño (DQ): verificación documentada de que el diseño propuesto de instalaciones, equipos o sistemas es adecuado para el uso propuesto.



Juan
O.F. María Antonieta Gambarra Mif
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVIDA D.G. N° 197/21

- b- "Calificación de Instalación" (IQ): verificación documentada de que los equipos o sistemas instalados o modificados cumplen con el diseño aprobado, las recomendaciones del fabricante y/o los requerimientos del usuario.
- c- "Calificación operacional o de funcionamiento" (OQ): verificación documentada de que los equipos o sistemas instalados o modificados funcionan correctamente dentro de los rangos operacionales esperados.
- d- "Calificación de desempeño" (PQ): evidencia documentada de que el equipo y sistemas auxiliares, conectados entre sí, pueden funcionar de manera efectiva y reproducible según el método de proceso y especificaciones aprobadas.

12.4.- Enfoques en la validación de procesos

12.4.1.- La validación de un proceso consiste en obtener una evidencia documentada de que el proceso, operando dentro de los parámetros definidos, es capaz de funcionar de manera eficaz y reproducible de forma de obtener un intermediario o IFA que cumple con los atributos y especificaciones de calidad preestablecidos.

12.4.2.- Existen tres maneras de abordar la validación. La validación prospectiva es la preferida, pero existen excepciones donde otros enfoques pueden emplearse. Estos enfoques y su aplicabilidad se describen a continuación.

12.4.3.- Normalmente se debe realizar una validación prospectiva para todos los procesos de IFAs, según se describe en el punto 12.12. Debe completarse la validación prospectiva del proceso de un IFA antes de la distribución comercial del producto medicinal elaborado a partir de ese IFA.

12.4.4.- La validación concurrente puede aplicarse cuando no existan datos de procesos repetidos de producción, a causa de la elaboración de un número limitado de lotes del IFA, o de la baja frecuencia de producción del IFA o porque los lotes de IFA se han elaborado mediante un proceso validado que ha sido modificado. Se puede realizar la distribución comercial del producto medicinal elaborado a partir de ese IFA antes de que se concluya la validación concurrente, basándose en un análisis exhaustivo y en un monitoreo completo de los lotes del IFA involucrados.

12.4.5.- La validación retrospectiva es aceptable, como excepción, para procesos bien establecidos, donde no se hayan observado variaciones significativas en la calidad del IFA debido a cambios en los materiales de partida, equipos, sistemas, instalaciones o en el proceso de producción. La validación retrospectiva puede utilizarse cuando:

- (1)- Se han identificado los atributos críticos de calidad y los parámetros críticos del proceso.
- (2)- Se han establecido criterios de aceptación y controles en proceso apropiados.
- (3)- No se han producido fallas significativas en el producto/proceso atribuibles a causas diferentes a errores del operador o fallas del equipo, no relacionadas con la adecuabilidad del mismo.
- (4)- Se ha establecido el perfil de impurezas para el IFA en cuestión.

12.4.6.- Los lotes seleccionados para validación retrospectiva deben ser representativos de todos los lotes fabricados durante el período de revisión, incluyendo los lotes que no cumplieron especificaciones. El número de lotes debe ser suficiente para demostrar la consistencia del proceso. Pueden analizarse muestras de retención para obtener los datos necesarios para realizar la validación retrospectiva.



[Handwritten signature]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINA VISA D.G. N° 197/21

12.5.- Programa de validación del proceso

12.5.1.- El número de lotes necesarios para la validación dependerá de la complejidad del proceso o de la magnitud del cambio en el proceso que se esté considerando. Para validaciones concurrentes y prospectivas, se usará como guía tres lotes de producción consecutivos y satisfactorios, sin embargo, pueden darse situaciones donde deba garantizarse un mayor número de lotes para demostrar la reproducibilidad del proceso (p. ej. proceso complejos de producción de IFAs o procesos de fabricación de larga duración). Para la validación retrospectiva deben evaluarse datos de entre diez y treinta lotes consecutivos, para establecer la reproducibilidad del proceso, pudiéndose reducir esta cifra si se justifica debidamente.

12.5.2.- Debe haber un control y seguimiento de los parámetros críticos del proceso durante los estudios de validación del mismo. No es necesario incluir en la validación del proceso aquellos parámetros no relacionados con la calidad, como por ejemplo, variables que se controlan para minimizar el consumo de energía o el uso de los equipos.

12.5.3.- La validación del proceso debe confirmar que el perfil de impurezas de cada IFA se encuentra dentro de los límites especificados. El perfil de impurezas debe ser comparable o mejor que los correspondientes a datos del histórico, al perfil determinado durante el desarrollo o al de los lotes utilizados en ensayos clínicos y toxicológicos, cuando corresponda.

12.6.- Revisión periódica de los sistemas validados

Los procesos y sistemas deben ser evaluados periódicamente para verificar que siguen operando de manera validada. Normalmente, no será necesaria una revalidación cuando no se hayan hecho cambios significativos en el proceso o sistema, y una revisión de calidad confirme que el proceso o sistema produce de manera consistente material que cumple sus especificaciones.

12.7.- Validación de limpieza

12.7.1.- Normalmente, los métodos de limpieza deben validarse. La validación de la limpieza debe dirigirse a aquellas situaciones o etapas del proceso donde la contaminación o arrastre de materiales pueda suponer el mayor riesgo para la calidad del IFA. Por ejemplo, en las primeras etapas puede no ser necesaria la validación de la limpieza, si los residuos son eliminados en las etapas de purificación siguientes.

12.7.2.- La validación de los métodos de limpieza debe reflejar el patrón de uso de los equipos. Si diferentes IFAs o intermediarios se elaboran en el mismo equipo, y la limpieza del mismo utiliza el mismo proceso, se puede seleccionar un intermediario o IFA representativo para la validación de la limpieza. La elección debe basarse en la solubilidad y dificultad de la limpieza, y en el cálculo de los límites de residuos basados en la potencia, toxicidad y estabilidad.

12.7.3.- El protocolo de validación de limpieza debe describir los equipos a limpiar, procedimientos de limpieza, materiales, niveles de limpieza aceptables, parámetros a monitorear y controlar, así como los métodos analíticos a emplear. El protocolo indicará también el tipo de muestras a tomar y como éstas deben recolectarse y etiquetarse.

12.7.4.- El muestreo debe incluir el hisopado, las aguas de enjuague o métodos alternativos (p. ej. extracción directa), según convenga, para detectar residuos solubles e



Maria Antonieta GARRITA M...
Directora Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA D.G. N° 197/21

insolubles. Los métodos de muestreo empleados deben ser capaces de medir cuantitativamente los niveles de residuos remanentes en las superficies del equipo después de la limpieza. El muestreo por hisopado puede no resultar práctico cuando las superficies en contacto con el producto no son fácilmente accesibles debido a limitaciones del diseño del equipo y/o del proceso (p. ej. superficies internas de mangueras, tuberías, reactores con bocas de tamaño reducido o que manejen materiales tóxicos, equipos pequeños y complejos, como micronizadores o microfluidificadores).

12.7.5.- Deberán utilizarse métodos analíticos validados que tengan la sensibilidad adecuada para detectar residuos o contaminantes. El límite de detección de cada método debe ser suficientemente sensible como para detectar los límites de aceptación establecidos de residuo o contaminante. Se debe establecer el nivel de recuperación que el método es capaz de alcanzar. Los límites de residuos deben ser prácticos, alcanzables, verificables y basados en el residuo más perjudicial. Estos límites pueden establecerse con base a la actividad mínima farmacológica, toxicológica o fisiológica conocida del IFA o la de su componente más perjudicial.

12.7.6.- Los estudios de limpieza/sanitización de equipos deben contemplar la contaminación microbiológica y por endotoxinas, para aquellos procesos en los que sea necesario reducir el recuento microbiológico total o de endotoxinas del IFA o en aquellos otros procesos donde este tipo de contaminación puede resultar negativa (p. ej. IFAs no estériles empleados en la producción de medicamentos estériles).

12.7.7.- Deberá realizarse un monitoreo de los procedimientos de limpieza, a intervalos apropiados después de la validación, para asegurar que estos procedimientos resultan efectivos cuando se emplean en la producción de rutina. La limpieza de los equipos podrá monitorearse por métodos analíticos y exámenes visuales, cuando sean factibles. El examen visual puede permitir la detección de una gran contaminación concentrada en un área pequeña que podría pasar inadvertida en el muestreo y/o análisis.

12.8.- Validación de métodos analíticos

12.8.1.- Los métodos analíticos deben validarse a no ser que estén incluidos en la edición actual de una farmacopea oficial u otras referencias oficialmente reconocidas. No obstante, deberá comprobarse y documentarse que todos los métodos de análisis son adecuados en las condiciones reales de uso.

12.8.2.- Los métodos deben validarse teniendo en cuenta las directrices ICH de validación de métodos analíticos. El grado de validación analítica realizada deberá reflejar el propósito del análisis y la etapa del proceso de producción del IFA.

12.8.3.- Antes de comenzar una validación de los métodos analíticos, deberá disponerse de la adecuada calificación de los equipos analíticos a emplear.

12.8.4.- Se deben mantener registros completos de cualquier modificación de un método analítico validado. Estos registros deben incluir las razones de dicha modificación, así como los datos pertinentes para verificar que la modificación da resultados tan exactos y fiables como el método anteriormente establecido.

13-CONTROL DE CAMBIOS

13.1.- Control de cambios



[Handwritten signature]
O. F. ...
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA D.G. N° 197/21

13.1.1.- Debe establecerse un sistema formal de control de cambios para evaluar todos los cambios que puedan afectar a la producción o control de intermediarios o IFAs.

13.1.2.- Los procedimientos escritos deben contemplar la identificación, documentación, revisión y aprobación de cambios en materiales de partida, especificaciones, métodos analíticos, instalaciones, sistemas auxiliares, equipos (incluyendo hardware informático), etapas del proceso, material de acondicionamiento y etiquetado, y en los software informáticos.

13.1.3.- Cualquier propuesta de cambio que afecte a las BPF deberá redactarse, revisarse y aprobarse por los departamentos adecuados, y revisarse y aprobarse por la/s unidad/es de calidad.

13.1.4.- Se deberá evaluar el impacto potencial del cambio propuesto sobre la calidad del intermediario o IFA. Un sistema de clasificación puede ayudar a determinar el nivel de análisis, validación y documentación requerida para justificar los cambios en un proceso validado. Los cambios pueden clasificarse (p. ej. como mayores o menores) según la naturaleza y extensión de los mismos y según los efectos que estos cambios puedan provocar en el proceso. Se decidirán en base a un criterio científico los análisis y estudios de validación adicionales necesarios para la justificación de un cambio en un proceso validado.

13.1.5.- Cuando se implementan los cambios aprobados deberán tomarse medidas para asegurar que todos los documentos afectados han sido revisados.

13.1.6.- Deberá realizarse una evaluación sobre los primeros lotes elaborados o analizados tras la implementación del cambio aprobado.

13.1.7.- En el caso de cambios críticos deben evaluarse los posibles efectos sobre las fechas de vencimiento o reanálisis. Si es necesario deberán someterse muestras de intermediarios y/o IFAs, elaborados por el proceso modificado, a un programa de estabilidad acelerada y/o al programa de seguimiento de la estabilidad.

13.1.8.- Se debe informar a los elaboradores de formas farmacéuticas de los cambios establecidos en el proceso de producción y en los procedimientos de control que pudieran afectar la calidad del IFA.

14-RECHAZO Y REUTILIZACIÓN DE MATERIALES

14.1- Rechazo

Los intermediarios e IFAs que no cumplan las especificaciones establecidas deben identificarse como tales y colocarse en cuarentena. Estos intermediarios e IFAs pueden ser reprocesados o retrabajados según se describe a continuación. Debe registrarse el destino final de los materiales rechazados.

14.2.- Reprocesamiento

14.2.1.- Generalmente se considera una práctica aceptable la reincorporación en el proceso de un intermediario o IFA, (incluyendo aquellos que no cumplen especificaciones), y su reprocesado mediante la repetición de una etapa de cristalización u otras etapas de manipulación física o química que forman parte del proceso establecido (p. ej. destilación, filtración, cromatografía, molienda). No obstante, si se emplea el reprocesado en la mayoría de los lotes, dicho reprocesado deberá incluirse como parte del proceso de elaboración estándar.



[Handwritten signature]
D. G. Amarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVIDA D.G. N° 197/21

14.2.2.- Se considera parte del procedimiento habitual el continuar con una etapa del proceso después de que algún control en proceso demuestre que ésta ha sido incompleta. Esta práctica no se considera un reproceso.

14.2.3.- Se considera reproceso, la reincorporación en el proceso de un material que no haya reaccionado y la repetición de una reacción química, a no ser que sea parte del proceso establecido. Este tipo de reproceso deberá previamente ser cuidadosamente evaluado para asegurar que la calidad del intermediario o IFA no se vea afectada negativamente debido a la formación de subproductos o materiales que hayan reaccionado en exceso.

14.3.- Retrabajo

14.3.1.- Antes de tomar la decisión de una reelaboración de lotes que no cumplen con los estándares y las especificaciones establecidos, se debe llevar a cabo una investigación de las razones de la no-conformidad.

14.3.2.- Los lotes que han sido reelaborados deberán someterse a evaluación, análisis y test de estabilidad (si así se justifica) junto con la documentación apropiada para demostrar que el producto obtenido es de calidad equivalente a la de los lotes elaborados por el proceso original. Frecuentemente, para los retrabajos, el enfoque de validación apropiado es la validación concurrente. Mediante un protocolo debe definirse el método de retrabajo, cómo va a realizarse y los resultados esperados. Así, aun cuando solamente exista un lote para retrabajar, se puede elaborar un informe que permita liberar el lote una vez hallado conforme en todos sus aspectos.

14.3.3.- Los procedimientos deben incluir una comparación entre el perfil de impurezas de cada lote reelaborado con el de los lotes elaborados por el proceso establecido. Si los métodos analíticos de rutina no resultan adecuados para caracterizar el lote retrabajado, deberán utilizarse métodos adicionales.

14.4.- Recuperación de materiales y solventes

14.4.1.- La recuperación (p. ej. de aguas madres o de filtrados) de reactivos, intermediarios o IFAs se considera aceptable, siempre y cuando existan procedimientos aprobados y los materiales recuperados cumplan con las especificaciones adecuadas para el uso al que estén destinados.

14.4.2.- Los solventes pueden recuperarse y reutilizarse en el mismo proceso o en procesos diferentes, siempre que los métodos de recuperación incluyan controles que aseguren que cumplen los niveles de calidad pertinentes antes de reutilizarse o mezclarse con otros materiales aprobados.

14.4.3.- Los solventes y reactivos nuevos y recuperados se pueden mezclar si el análisis apropiado demuestra que son adecuados para los procesos en los cuales vayan a utilizarse.

14.4.4.- El uso de solventes recuperados, aguas madres u otros materiales recuperados debe documentarse de manera adecuada.

14.5.- Devoluciones

14.5.1.- Los intermediarios o IFAs devueltos deben ser identificados como tales y colocados en cuarentena.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVIDA D.G. N° 197/21

14.5.2.- Si las condiciones bajo las cuales los intermediarios o IFAs fueron devueltos o almacenados (antes o durante su devolución), o el estado de los contenedores hacen dudar de su calidad, los intermediarios o IFAs devueltos deberán reprocesarse, reelaborarse o destruirse, según convenga.

14.5.3.- Se deben mantener registros de los intermediarios o IFAs devueltos, incluyendo:

- a- Nombre y dirección del consignatario. b- Nombre del intermediario o IFA, número de lote y cantidad devuelta. c- Motivo de la devolución.
- d- Uso o disposición del intermediario o IFA devuelto.

15-RECLAMOS Y RETIROS DEL MERCADO

15.1.1.- Todos los reclamos relacionados con la calidad, ya se reciban de forma verbal o escrita, deben ser registrados e investigados de acuerdo a un procedimiento escrito.

15.1.2.- Los registros de reclamos deben incluir:

- a- Nombre y dirección del reclamante.
- b- Nombre (y, cuando corresponda, título) y número de teléfono de la persona que efectúa el reclamo.
- c- Naturaleza del reclamo (incluyendo nombre y número de lote del IFA). d- Fecha de recepción del reclamo.
- e- Acción tomada inicialmente (incluyendo fechas e identificación de la persona que tomó la acción).
- f- Cualquier acción de seguimiento emprendida. g- Respuesta dada al reclamante (incluyendo la fecha en que se envió).
- h- Decisión final con respecto al intermediario o IFA.

15.1.3.- Se deberán mantener registros de los reclamos para evaluar tendencias, frecuencias relacionadas con el producto y severidad, con el objeto de tomar medidas adicionales y, si corresponde, medidas correctivas inmediatas.

15.1.4.- Debe existir un procedimiento escrito que defina las circunstancias bajo las cuales debería considerarse un retiro del mercado de un intermediario o IFA.

15.1.5.- El procedimiento de retiro del mercado debe designar quién será responsable de evaluar la información, cómo se debe iniciar un retiro, quién debe ser informado sobre el mismo y cómo debe tratarse el producto retirado.

15.1.6.- En caso de una situación seria o con potencial riesgo de vida, se debe informar a las autoridades sanitarias locales, nacionales y/o internacionales, y solicitar sus recomendaciones.



16-ELABORADORES CONTRATADOS (INCLUYENDO LABORATORIOS)

[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVIDA D.G. N° 197/21

16.1.1.- Todos los elaboradores y laboratorios contratados deben cumplir los requisitos de BPF definidos en esta guía. Se debe prestar especial atención a la prevención de la contaminación cruzada y al mantenimiento de la trazabilidad.

16.1.2.- Los laboratorios y elaboradores contratados deben ser evaluados por el agente contratante para asegurar que las operaciones que tienen lugar en las instalaciones del agente contratado cumplen BPF.

16.1.3.- Debe existir un contrato o acuerdo formal escrito y aprobado entre contratante y contratado que defina en detalle las responsabilidades de cada parte en cuanto a BPF, incluyendo las medidas de calidad.

16.1.4.- El contrato debe permitir al agente contratante auditar las instalaciones del agente contratado respecto al cumplimiento de BPF.

16.1.5.- Cuando se permita la subcontratación, el contratado no pasará a un tercero ninguna parte del trabajo que le haya sido confiado con arreglo al contrato sin que el contratante lo haya evaluado y aprobado previamente.

16.1.6.- Los registros de elaboración y análisis deben mantenerse en el lugar donde se realiza la actividad y estar fácilmente disponibles.

16.1.7.- No deben realizarse cambios en el proceso, equipos, métodos analíticos, especificaciones u otros requisitos contractuales a no ser que el contratante esté informado y apruebe los cambios.

17- AGENTES INTERMEDIARIOS, COMERCIALIZADORES, DISTRIBUIDORES, FRACCIONADORES, REENVASADORES Y REETIQUETADORES

17.1.- Ámbito de aplicación

17.1.1.- Esta sección aplica a cualquier parte que, no tratándose del elaborador original, pueda comercializar y/o adquirir, fraccionar, reenvasar, reetiquetar, distribuir o almacenar un intermediario o IFA.

17.1.2.- Todos los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores y reetiquetadores cumplirán las BPF según se definen en esta guía.

17.2.- Trazabilidad de los IFAs e intermediarios distribuidos

Los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores y reetiquetadores dispondrán de la trazabilidad completa de los IFAs o intermediarios que distribuyan. Los documentos que deben mantenerse y estar disponibles incluyen:

- a- Identidad del elaborador original.
- b- Dirección del elaborador original.
- c- Órdenes de compra o pedidos.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVIDA D.G. N° 197/21

- d- Documentos relacionados al transporte. e- Documentos de recepción. f- Nombre o designación del IFA o intermediario. g- Número de lote del elaborador.
- h- Registros de transporte y distribución. i- Todos los Certificados de Análisis originales, incluyendo los del elaborador original.
- j- Fecha de vencimiento o reanálisis.

17.3.- Gestión de la Calidad

Los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores y reetiquetadores deben establecer, documentar e implementar un sistema efectivo de gestión de la calidad tal como se especifica en la Sección 2.

17.4.- Fraccionamiento, reenvasado, reetiquetado y almacenamiento de IFAs e intermediarios

17.4.1.- El fraccionamiento, reenvasado, reetiquetado y almacenamiento del IFA o del intermediario debe realizarse bajo adecuadas normas de BPF, tal como se estipula en esta guía, para evitar confusiones y pérdidas de identidad o pureza del intermediario o IFA.

17.4.2.- El fraccionamiento y reenvasado se realizará bajo condiciones ambientales apropiadas para evitar la contaminación o contaminación cruzada.

17.5.- Estabilidad

Si el IFA o intermediario es reenvasado en un tipo de envase diferente al utilizado por el elaborador, se llevarán a cabo estudios de estabilidad para justificar las fechas de vencimiento o reanálisis asignadas.

17.6.- Transferencia de la información

17.6.1.- Los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores y reetiquetadores deberán transferir toda la información de calidad y la documentación de registro recibida del elaborador del IFA o intermediario, al cliente y viceversa.

17.6.2.- El agente intermediario, comercializador, distribuidor, fraccionador, reenvasador o reetiquetador que suministra el intermediario o IFA debe proporcionar al cliente el nombre del elaborador original y el/los número/s de lote suministrados.

17.6.3.- El agente debe proveer también la identidad del elaborador original a las autoridades regulatorias, incluyendo la autorización de funcionamiento emitida por la Autoridad Sanitaria del país de origen, cuando así lo requieran. El elaborador original puede responder a las autoridades regulatorias directamente o a través de sus agentes autorizados, dependiendo de la relación legal entre éstos y el elaborador original del IFA o intermediario (en este contexto "autorizado" significa autorizado por el elaborador).

17.6.4.- Deben cumplirse los requisitos especificados para los certificados de análisis incluidos en la Sección 11.4.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAUSA D.G. N° 197/21

17.7.- Tratamiento de reclamos y retiros del mercado

17.7.1.- Los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores o reetiquetadores deben mantener registros de los reclamos y retiros del mercado, tal como se especifica en la Sección 15, para todos aquellos reclamos y retiros de mercado que lleguen a su conocimiento.

17.7.2.- Si la situación lo exige, los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores o reetiquetadores deberán revisar los reclamos junto con el elaborador original del IFA o del intermediario para determinar si debe iniciarse alguna acción adicional, o bien con otros clientes que puedan haber recibido el intermediario o IFA, o bien con las autoridades regulatorias. La investigación de la causa del reclamo o del retiro del mercado debe ser efectuada y documentada por la parte correspondiente.

17.7.3.- Cuando un reclamo esté referido al elaborador original del IFA o del intermediario, el registro mantenido por los agentes, intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores o reetiquetadores debe incluir cualquier respuesta recibida del elaborador original (incluyendo la fecha e información proporcionada).

17.8.- Tratamiento de las devoluciones

Las devoluciones deben tratarse tal como se especifica en la Sección 14.52. Los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores y reetiquetadores deben mantener la documentación relativa a los IFAs o intermediarios devueltos.

**18 - CONSIDERACIONES ESPECIALES PARA INGREDIENTES FARMACÉUTICOS
ACTIVOS ELABORADOS POR FERMENTACIÓN O
CULTIVO CELULAR**

18.1.- Generalidades

18.1.1.- Este capítulo está destinado para abordar los controles específicos de los intermediarios y las sustancias activas fabricados por cultivo celular o fermentación empleando organismos naturales o recombinantes, que no se hayan tratado detalladamente en los capítulos anteriores. No se pretende que ésta sea una sección independiente. En general, serán de aplicación los principios de BPF de los otros capítulos de este documento. Adviértase que los principios de fermentación para procesos "clásicos" de producción de moléculas pequeñas y para procesos que utilizan microorganismos recombinantes o no recombinantes para la producción de proteínas y/o polipéptidos son los mismos, aún cuando el nivel de control pueda diferir. Donde aplique, en esta sección se tratarán estas diferencias. En general, el nivel de control de los procesos biotecnológicos empleados en la producción de proteínas y polipéptidos es mayor que el de los procesos clásicos de fermentación.

18.1.2.- El término "proceso biotecnológico" se refiere al empleo de células o de organismos, que se han creado o modificado por técnicas de ADN recombinante, hibridoma u otras tecnologías para producir sustancias activas. Los IFAs producidos por procesos biotecnológicos consisten normalmente en sustancias de elevado peso molecular, como proteínas o polipéptidos, para los que esta sección proporciona una guía específica.



Maria Antonietta Guayra Mir
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVISA D.G. N° 197/21

Ciertas sustancias activas de bajo peso molecular, tales como antibióticos, aminoácidos, vitaminas e hidratos de carbono también pueden prepararse por técnicas de ADN recombinante. El nivel de control de estos tipos de sustancias activas es similar al empleado en los procesos de fermentación clásica.

18.1.3.- El término "fermentación clásica" se refiere a los procesos que emplean microorganismos existentes en la naturaleza y/o modificados por métodos convencionales (p. ej. irradiación o mutagénesis química) para producir sustancias activas. Las sustancias activas preparadas por fermentación clásica son normalmente productos de bajo peso molecular como los antibióticos, aminoácidos, vitaminas e hidratos de carbono.

18.1.4.- La producción de IFAs o de intermediarios por cultivos celulares o fermentación implica procesos biológicos como cultivos celulares o de extracción y purificación de materiales procedente de organismos vivos. Nótese que pueden existir etapas de proceso adicionales, tales como una modificación físico-química, que son parte del proceso de fabricación. Los materiales de partida empleados (p.ej. medios de cultivo, buffers) pueden ser una fuente potencial de contaminantes biológicos. Según su origen, método de preparación y el uso al que se destine el intermediario o el IFA, puede ser necesario un control de la carga biológica, de contaminación viral y/o de endotoxinas durante la fabricación y monitoreo del proceso en determinadas etapas.

18.1.5.- Deben establecerse controles apropiados en todas las etapas de fabricación para garantizar la calidad de los intermediarios y/o de los IFAs. Aun cuando esta guía comienza en la etapa de cultivo celular/fermentación, las etapas previas (p. ej. generación, caracterización y mantenimiento de bancos celulares) deben realizarse bajo los controles adecuados. Esta guía tendrá aplicación a partir del momento en que un vial de células es retirado del banco celular para ser utilizado en elaboración.

18.1.6.- Para minimizar la contaminación, los equipos y el entorno dispondrán de controles apropiados. Los criterios de aceptación para la calidad del ambiente, y la frecuencia de control o seguimiento dependerán de la etapa del proceso y las condiciones de producción (equipos cerrados, abiertos o confinados).

18.1.7.- En general, los controles en proceso deben tener en cuenta:

- el mantenimiento del banco celular de trabajo,
- una apropiada inoculación y expansión del cultivo,
- el control de los parámetros críticos de operación durante el cultivo celular o la fermentación,
- el seguimiento del proceso de crecimiento celular, de la viabilidad (para la mayoría de los procesos de cultivo celular) y de la productividad, de corresponder,
- procedimientos de recolección (cosecha) y purificación que eliminen células, residuos celulares y componentes de los medios de cultivo protegiendo a su vez al intermediario o al IFA de la contaminación (en particular de naturaleza microbiológica) y de la pérdida de calidad,
- seguimiento de la carga biológica y si es necesario, de los niveles de endotoxinas en las etapas adecuadas del proceso, y
- los aspectos específicos de seguridad viral, tal como se describen en la guía de ICH Q5A "Quality of Biotechnological products: Viral safety evaluation of Biotechnology products derived from cell lines of Human or Animal origin".




Dra. P. María Antonieta Galarza Mili
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVIDA D.G. N° 197/21

18.1.8.- Cuando sea apropiado, se debe demostrar la remoción de componentes del medio, proteínas de la célula huésped, impurezas relacionadas con el proceso o con el producto y otros contaminantes.

18.2.- Mantenimiento y documentación del banco celular

18.2.1.- El acceso a los bancos celulares debe estar limitado al personal autorizado.

18.2.2.- Los bancos celulares se deben mantener en las condiciones de almacenamiento diseñadas para permitir la viabilidad y evitar la contaminación.

18.2.3.- Deben mantenerse registros de uso de cada vial de bancos celulares y de sus condiciones de almacenamiento.

18.2.4.- Cuando corresponda, los bancos celulares deben ser monitoreados periódicamente para determinar si son adecuados para su uso.

18.2.5.- Se puede obtener información más completa sobre los bancos celulares siguiendo las directrices de ICH Q5D "Quality of Biotechnological products: Derivation and characterization of cell substrates used for production of Biotechnological /Biological products"

18.3.- Cultivo celular /fermentación

18.3.1.- Cuando sea necesaria la adición aseptica de substratos celulares, medios, buffers o gases, se deben usar, siempre que sea posible, sistemas cerrados o segregados. Si la inoculación inicial o las subsiguientes transferencias o adiciones (medios, buffers) se realizan en recipientes abiertos, deberán existir procedimientos y controles para minimizar la contaminación.

18.3.2.- Cuando la calidad del IFA pudiera verse afectada por contaminación microbiológica, las operaciones con recipientes abiertos se deben realizar en cabinas de seguridad biológica o en ambientes controlados similares.

18.3.3.- El personal debe estar equipado y vestido adecuadamente y tomar precauciones especiales en el manejo de los cultivos.

18.3.4.- Se deben monitorear los parámetros críticos (p. ej. temperatura, pH, velocidad de agitación, adición de gases, presión) para asegurar consistencia con respecto al proceso establecido. Se deben controlar, además, cuando corresponda, el crecimiento celular, la viabilidad (en la mayoría de procesos de cultivo celular) y la productividad. Los parámetros críticos pueden variar de un proceso a otro, y para la fermentación clásica, ciertos parámetros como la viabilidad celular, pueden no ser monitoreados.

18.3.5.- El equipamiento para cultivo celular se debe limpiar y esterilizar después de su uso. El equipamiento para fermentación se debe limpiar, desinfectar o esterilizar, según corresponda.

18.3.6.- Cuando sea apropiado, los medios de cultivo deben ser esterilizados antes del uso, para proteger la calidad del IFA.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVisA D.G. N° 197/21

18.3.7.- Deben existir procedimientos adecuados para detectar contaminaciones y determinar el curso de acción a tomar. Entre ellos se incluirán los procedimientos para determinar el impacto de la contaminación sobre el producto y aquellos procedimientos para descontaminar el equipo y acondicionarlo para su uso en lotes sucesivos. Los organismos extraños detectados durante los procesos de fermentación se deben identificar adecuadamente y se debe evaluar el efecto de su presencia en la calidad del producto. El resultado de dicha evaluación se debe tomar en consideración en la disposición del material producido.

18.3.8.- Se deben mantener registros de los eventos de contaminación.

18.3.9.- Según los casos, los equipos compartidos (multiproductos) pueden requerir ensayos adicionales tras la limpieza entre campañas, para minimizar la contaminación cruzada.

18.4.- Recolección, aislamiento y purificación.

18.4.1.- Las etapas de recolección, ya sean para la remoción de células o componentes celulares o para recoger componentes celulares tras la ruptura celular, deben realizarse en equipos y áreas diseñados para minimizar la contaminación.

18.4.2.- Los procedimientos de recolección y purificación deben ser adecuados para remover o inactivar el microorganismo productor, los desechos celulares y los componentes del medio de cultivo, mientras minimizan la degradación, contaminación y pérdida de calidad, con el fin de asegurar que la calidad del intermediario o sustancia activa que se recupera se mantenga.

18.4.3.- Todos los equipos empleados se deben limpiar y desinfectar después de su uso. Sin embargo, se admite la elaboración de lotes sucesivos sin limpieza intermedia, si se demuestra que no se compromete la calidad del intermediario o sustancia activa.

18.4.4.- Cuando se utilicen sistemas abiertos, la purificación deberá realizarse bajo condiciones ambientales adecuadas para la conservación de la calidad del producto.

18.4.5.- Si el equipo se va a utilizar para más de un producto, puede ser necesario disponer de controles adicionales, como resinas cromatográficas dedicadas o análisis adicionales.

18.5.- Etapas de remoción e inactivación viral.

18.5.1.- Para información más específica seguir las directrices de ICH Q5A "Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin".

18.5.2.- Las etapas de remoción e inactivación viral son pasos críticos para algunos procesos biotecnológicos y deben llevarse a cabo dentro de sus parámetros validados.

18.5.3.- Se deben tomar precauciones adecuadas para evitar la posible contaminación viral entre las etapas previas y posteriores a la remoción / inactivación del virus. Por consiguiente, el trabajo en equipos abiertos se debe realizar en zonas separadas de otras actividades de producción y con unidades separadas de tratamiento de aire.



[Handwritten signature]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVIDSA D.G. N° 197/21

18.5.4.- Normalmente el mismo equipo no se utiliza para distintas etapas de purificación. Sin embargo, si esto ocurriera, dicho equipo se debe limpiar y desinfectar adecuadamente antes de ser reutilizado. Se deben tomar las precauciones necesarias para evitar un posible arrastre de virus (p.ej. a través del ambiente o del equipo) procedentes de etapas anteriores.

19.- GLOSARIO

AGUAS MADRES

El líquido residual que queda después de los procesos de cristalización o aislamiento. Puede contener materiales sin reaccionar, intermediarios, restos del IFA y/o impurezas. Puede emplearse en otros procesos.

CALIBRACIÓN

La demostración de que un instrumento o dispositivo particular produce resultados dentro de los límites especificados cuando se compara con un patrón de referencia o trazable a través de una serie de mediciones apropiadas.

CALIFICACIÓN

Acción de probar y documentar que los equipos o sistemas auxiliares se han instalado adecuadamente, funcionan correctamente y producen realmente los resultados esperados. La calificación es una parte de la validación, sin embargo, sólo las etapas individuales de calificación no constituyen una validación de proceso.

CARGA MICROBIOLÓGICA

Nivel y tipo (objetables o no) de microorganismos que pueden estar presentes en materias primas, materiales de partida de IFAs, intermediarios o IFAs. No debe considerarse contaminación a menos que se excedan los niveles o se detecten microorganismos objetables definidos.

COADYUVANTES DEL PROCESO

También llamados auxiliares de proceso. Materiales, excluyendo solventes, empleados como ayuda en la elaboración de un intermediario o IFA que no participan directamente en la reacción química (p. ej. coadyuvantes de filtración, carbón activado, etc.).

CONTAMINACIÓN

La introducción no deseada de impurezas de naturaleza química o microbiológica, o de sustancias extrañas, dentro de un material de partida, intermediario o IFA durante la producción, muestreo, envasado o reenvasado, almacenamiento o transporte.

CONTAMINACIÓN CRUZADA

Contaminación de un material o producto con otro material o producto.

CONTROL DE LA CALIDAD (QC)

Verificación o ensayo para comprobar que se cumplen las especificaciones.

CONTROLES EN PROCESO



[Firma]
O.F. Miryam Camayra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVIDA D.G. N° 197/21

Verificaciones efectuadas durante la producción para monitorear y, de ser necesario, ajustar el proceso y/o asegurar que el intermediario o IFA cumple con sus especificaciones.

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

Límites numéricos, rangos u otras medidas adecuadas para la aceptación de los resultados de ensayos.

CRÍTICO

Describe una etapa, condición del proceso, requerimiento de ensayo, u otros parámetros o aspectos relevantes que deben controlarse dentro de los criterios preestablecidos para asegurar que el IFA cumple sus especificaciones.

CUARENTENA

Estado de materiales aislados físicamente o por otros medios eficaces, pendientes de ser posteriormente aprobados o rechazados.

DESVIACIÓN

Desvío de la instrucción aprobada o del estándar establecido.

ELABORACIÓN/FABRICACIÓN

Todas aquellas operaciones de recepción de materiales, producción, envasado, reenvasado, etiquetado, reetiquetado, control de calidad, liberación, almacenamiento y distribución de IFAs y sus controles relacionados.

ELABORADOR CONTRATADO

Un elaborador que realiza algunos aspectos de la elaboración en nombre del elaborador original.

ESPECIFICACIÓN

Un listado de los ensayos, referencias a métodos analíticos y criterios de aceptación adecuados siendo estos límites numéricos, rangos u otros criterios para el ensayo descrito. Establece un conjunto de criterios que debe cumplir un material para ser considerado aceptable para el uso propuesto. “Conforme a especificación” indica que el material, cuando se analiza según los procedimientos analíticos indicados, cumple los criterios de aceptación establecidos.

ESTÁNDAR DE REFERENCIA PRIMARIO

Sustancia que ha demostrado, mediante un conjunto extenso de ensayos analíticos, ser un material auténtico de elevada pureza. Este estándar puede ser: (1) obtenido de un organismo reconocido oficialmente, o (2) preparado mediante síntesis independiente, o (3) obtenido de material de producción disponible de elevada pureza, o (4) preparado por purificación ulterior de un material de producción existente.

ESTÁNDAR DE REFERENCIA SECUNDARIO

Una sustancia de pureza y calidad establecida por comparación con un estándar de referencia primario, utilizada como estándar de referencia para los análisis de laboratorio de rutina.

FECHA DE VENCIMIENTO



Dr. Mario Antonieta Gamarra Mir
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAvisa D.G. N° 197/21

La fecha indicada en el envase o etiqueta de un IFA, designando el período de tiempo durante el cual se espera que el IFA permanezca dentro de las especificaciones de vida útil, al almacenarse bajo las condiciones definidas y después de la cual no debe usarse el producto.

FECHA DE REANÁLISIS

La fecha en la que un material debe volver a analizarse para asegurar que todavía sigue siendo apto para su uso.

FIRMA

Registro de la persona que realizó una determinada acción o revisión. Puede ser en forma de iniciales, firma completa manuscrita, sello personal, o firma electrónica segura y autenticada.

GARANTÍA DE CALIDAD (QA)

La suma de todas las medidas organizativas implantadas con el fin de garantizar que todos los IFAs son de la calidad requerida para el uso al que se destinan, y que los sistemas de calidad se mantienen.

IMPUREZA

Cualquier componente presente en el intermediario o IFA que no sea la entidad deseada.

INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO (IFA)

Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinada a ser usada en la elaboración de un producto medicinal y que, cuando se emplea en la producción de un medicamento, resultan ser el componente activo del mismo. Estas sustancias están destinadas a producir actividad farmacológica u otros efectos directos en el diagnóstico, cura, alivio, tratamiento o prevención de enfermedades, o en la estructura o funcionalidad del cuerpo.

INTERMEDIARIO

Un material producido en las etapas del proceso de un IFA que sufre cambios moleculares o purificaciones antes de convertirse en el IFA. Un intermediario puede aislarse o no. (NOTA: en esta guía se tratan únicamente aquellos intermediarios producidos después del punto que la compañía ha definido como el punto inicial de la producción del IFA)

LOTE

Una cantidad específica de material producida en un proceso o serie de procesos de forma que pueda esperarse que sea homogénea dentro de límites especificados. En el caso de la producción continua, un lote puede corresponder a una fracción definida de la producción. El tamaño del lote puede ser definido ya sea por una cantidad fija o por la suma de producto fabricado en un intervalo de tiempo fijado.

MATERIA PRIMA

Término general utilizado para designar los materiales de partida, reactivos y solventes destinados a ser utilizados en la producción de un intermediario o IFA.

MATERIAL

Término general utilizado para designar materias primas (materiales de partida, reactivos, solventes), coadyuvantes del proceso, intermediarios, IFAs y materiales de envasado y etiquetado.



O.F. María Antonia Gamarrá Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVISA D.G. N° 197/21

MATERIAL DE ENVASADO

Cualquier material destinado a proteger un intermediario o IFA durante el almacenamiento o transporte.

MATERIAL DE PARTIDA DEL IFA

Una materia prima, intermediario o IFA que es utilizada en la producción de otro IFA y que se incorpora como fragmento estructural significativo en la estructura del IFA. Puede tratarse de un producto comercial, un material adquirido de uno o más proveedores bajo contrato o acuerdo comercial, o producido por la misma compañía. Normalmente los materiales de partida de un IFA cuentan con propiedades químicas y estructurales definidas.

MEDICAMENTO (PRODUCTO FARMACÉUTICO)

Forma farmacéutica en su envase inmediato final destinado a su comercialización (referencia Q1A).

NÚMERO DE LOTE

Una combinación única de números, letras y/o símbolos que identifica un lote y a partir del cual se puede determinar el historial de producción y distribución del lote.

PERFIL DE IMPUREZAS

Descripción de las impurezas, identificadas o no, presentes en un IFA.

PROCEDIMIENTO

Descripción documentada de las operaciones a realizar, las precauciones a tomar y las medidas a aplicar relacionadas directa o indirectamente con la elaboración de un intermediario o IFA.

PRODUCCIÓN

Todas las operaciones involucradas en la elaboración de un IFA desde la recepción de materiales, a lo largo del proceso y hasta el acondicionamiento final del IFA.

PROTOCOLO DE VALIDACIÓN

Un plan escrito indicando como se hará una validación y estableciendo los criterios de aceptación. Por ejemplo, el protocolo para un proceso de elaboración identifica el equipo de fabricación, los parámetros/rangos críticos de operación, las características del producto, el muestreo, los resultados de los ensayos a recopilar, el número de repeticiones y los resultados de los ensayos que serán considerados aceptables.

RENDIMIENTO ESPERADO

La cantidad de material o porcentaje del rendimiento teórico previsto para cada etapa de producción, basado en datos previos de laboratorio, de la escala piloto o de producción.

RENDIMIENTO TEÓRICO

La cantidad que se obtendría en cada fase de producción, partiendo de una cantidad de material utilizada, en ausencia de cualquier pérdida o error en la producción real.

REPROCESO





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
Resolución DINAVisA D.G. N° 197/21

La introducción en el proceso de un intermediario o IFA, incluyendo aquellos no conformes a estándares o especificaciones, repitiendo una etapa de cristalización u otras etapas de manipulación física o química pertinentes (p. ej. destilación, filtración, cromatografía, molienda) que sean parte del proceso de elaboración establecido. La continuación de una etapa del proceso, después de que un control en proceso indique que la etapa no se ha completado, se considera parte del proceso habitual y no un reproceso.

RETRABAJO

Someter a un intermediario o IFA no conforme a estándares o especificaciones a una o más etapas del proceso, diferentes a las del proceso de elaboración establecido, para obtener un intermediario o IFA de calidad aceptable (p. ej. la recristalización con un solvente diferente).

SISTEMA INFORMÁTICO

Conjunto de componentes de hardware y el software asociado, diseñados y construidos para realizar una función o grupo de funciones específicas.

SISTEMA INFORMATIZADO

Un proceso u operación integrados en un sistema informático.

SOLVENTE

Líquido orgánico o inorgánico utilizado como vehículo para la preparación de soluciones o suspensiones en la elaboración de un intermediario o IFA.

UNIDAD/ES DE CALIDAD

Una unidad organizativa independiente de producción que cumple tanto las responsabilidades de Control de Calidad como de Garantía de Calidad. Pueden organizarse como QA y QC por separado, o en un único individuo o grupo, según el tamaño y estructura de la organización.

VALIDACIÓN

Programa documentado que proporciona un elevado grado de garantía de que un proceso, método o sistema específico reproducirá consistentemente un resultado que cumple con el criterio de aceptación preestablecido.

