



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

APÉNDICE 1

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES

Principio

La fabricación de productos estériles está sujeta a requisitos especiales para minimizar los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y de pirogénos. Depende, en gran parte, de la habilidad, formación y actitud del personal implicado. La Garantía de Calidad reviste una importancia especial y esta fabricación debe seguir estrictamente métodos de preparación y procedimientos cuidadosamente establecidos y validados.

La garantía de la esterilidad y de otros aspectos de calidad de los medicamentos no debe depender únicamente de los ensayos realizados al final del proceso o sobre el producto terminado.

Nota: esta guía no contiene métodos detallados para determinar la limpieza microbiológica y de partículas en el aire, las superficies, etc. Para ello se hace referencia a otras guías como las incluidas en las normas ISO (*International Organization for Standardization*).

SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICO

I. La fabricación de los productos estériles es una actividad compleja que requiere medidas de controles adicionales para asegurar la calidad de los productos manufacturados. El sistema de calidad farmacéutico (SCF) debe abarcar y abordar las necesidades específicas de producto estéril y asegurar que todas las actividades están efectivamente controladas de manera tal que los productos finales están libres de contaminación microbiológica y cualquier otra contaminación. En adición a los requerimientos detallados en el capítulo 1 de BPF, el SCF para elaboradores de productos estériles debe asegurar:

I.a. La existencia de un sistema de manejo de riesgos efectivo durante todo el ciclo de vida del producto para minimizar la contaminación microbiológica y garantizar la seguridad y calidad de los productos estériles manufacturados incluyendo aseguramiento de esterilidad y personal con suficiente conocimiento y experiencia en relación a los productos manufacturados y a los métodos empleados durante la manufactura.

I.b. Un análisis de la causa raíz de las fallas en procedimientos, procesos o equipamiento ya que es la clave para asegurar que el riesgo asociado a los productos esta correctamente entendido y que las medidas correctivas y/o preventivas están debidamente implementadas.

I.c. La identificación, evaluación, eliminación (de corresponder) y control de riesgos para: prevenir la contaminación, realizar el monitoreo y detección de la contaminación y establecer los requerimientos de proceso y criterios de aceptación para todos los elementos estériles involucrados en el proceso de manufactura. La evaluación de riesgo debe estar documentada y debe incluir la justificación de las decisiones tomadas en relación a la mitigación de los riesgos y a los riesgos residuales. Debe ser revisada regularmente como parte de la gestión de calidad en curso, durante control de cambios y en la revisión anual de producto. La evaluación de riesgo debe abarcar también los procesos asociados con la finalización del producto estéril y el transporte de manera tal que no comprometan la esterilidad del mismo en relación a la integridad de los envases y



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

asegure que los productos medicinales son almacenados y mantenidos de acuerdo con las condiciones de almacenamiento aprobadas.

I.d. Las personas responsables de la liberación de los productos tienen acceso a la información de manufactura y calidad y poseen conocimientos y experiencias en manufactura y atributos de calidad crítica de formas farmacéuticas estériles, para comprobar que los medicamentos han sido fabricados de acuerdo con el proceso aprobado/validado y cumplen con las especificaciones de calidad adecuada.

II. Las no conformidades son investigadas, ya sea por fallas en el test de esterilidad o por excursiones o desviaciones en el monitoreo ambiental o desviaciones de procedimientos establecidos, con un enfoque especial sobre el impacto potencial de la esterilidad, no sólo para el lote específico de que se trate, sino también sobre otros lotes potencialmente afectados. Las razones para incluir o excluir lotes del objetivo de la investigación debe estar registrado y justificado durante la investigación.

GENERAL

1. La fabricación de productos estériles debe realizarse en zonas limpias. El acceso a estas zonas debe realizarse a través de esclusas para el personal y/o los equipos y materiales. Las zonas limpias deben mantener un nivel de limpieza adecuado y han de estar dotadas de aire filtrado a través de filtros de una eficiencia comprobada. (APÉNDICE 9)

2. Las diversas operaciones de preparación de los componentes, preparación del producto y llenado deben realizarse en zonas separadas dentro de la zona limpia. Las operaciones de fabricación se dividen en dos categorías: aquellas en que el producto se esteriliza al final y aquellas que se realizan asépticamente en todas o algunas de sus fases.

3. Las zonas limpias para la fabricación de productos estériles se clasifican según las características requeridas del entorno. Cada operación de fabricación exige un grado adecuado de limpieza del entorno, en estado de funcionamiento, para minimizar los riesgos de contaminación microbiana o de partículas en el producto o los materiales que se estén manipulando.

3.1 A fin de cumplir las condiciones "en funcionamiento", estas zonas deben diseñarse de forma que alcancen ciertos niveles especificados de limpieza del aire cuando estén "en reposo". La situación "en reposo" es aquella en la que la instalación está completa y operativa, con los equipos de producción instalados, pero sin que esté presente el personal. La situación "en funcionamiento" es aquella en la que la instalación está funcionando de la forma definida de trabajo con el número específico de personas trabajando. Los estados "en funcionamiento" y "en reposo" deben estar definidos en cada sala limpia o zona de salas limpias.

3.2 Para la fabricación de medicamentos estériles se distinguen cuatro clases o grados:



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



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

- Grado A:** zonas donde se realizan operaciones de alto riesgo tales como las zonas de llenado, de bandejas de taponos, de ampollas/viales abiertos y de realización de conexiones asépticas. Normalmente estas condiciones son provistas por estaciones de trabajo de flujo laminar. Los sistemas de flujo laminar deben proporcionar una velocidad homogénea del aire en un intervalo de 0,36 – 0,54 m/s (valor orientativo) a la misma altura a la cual los productos y componentes están ubicados. Debe demostrarse y validarse el mantenimiento de la unidireccionalidad del flujo de aire en el área grado A. El ingreso de operadores en áreas Grado A debe ser minimizado por el correcto diseño del área, proceso y procedimiento.
- Grado B:** entorno para la zona de grado A en el caso de preparación y llenado asépticos. Los accesos al área deben ser de la misma clase. Grados de limpieza menores pueden ser considerados cuando se utiliza la tecnología de aislador (ítems 21 al 25).
- Grados C y D:** zonas limpias para realizar fases menos críticas de la fabricación de productos estériles o en un sistema cerrado para realizar actividades durante las cuales el producto no está directamente expuesto).

Clasificación de salas limpias y dispositivos de aire limpio.

4. Las salas limpias y los dispositivos de aire limpio deben clasificarse según las normas ISO 14644-1:2015.
 La clasificación debe diferenciarse claramente del monitoreo ambiental del proceso en funcionamiento.
 En la siguiente tabla se muestran la máxima concentración de partículas en el aire permitidas para cada grado en reposo, en funcionamiento y para monitoreo continuo.

	Número máximo de partículas indicado en la tabla permitido por tamaño igual o superior al m ³ (1)				
	Clasificación de Áreas			Monitoreo continuo ^(c)	
	En reposo	En funcionamiento	Clase ISO en reposo/operación	En reposo	En funcionamiento
Grado	0,5µm/m³	0,5µm/m³		5µm/m³	5µm/m³
A(b)	3.520	3.520	5/5	-20	20
B	3.520	352.000	5/7	29	2.900
C	352.000	3.520.000	7/8	2.900	29.000
D	3.520.000	No definido ^(a)	8	29.000	No definido ^(a)

- (1).- Los valores de partículas de diferentes tamaños deben interpretarse como partículas mayores o iguales a X (por ejemplo $\geq 0.5 \mu\text{m}$)
 (a).- Para grado D, no están definidos los límites en operación; la empresa deberá establecer sus límites basados en el análisis de riesgo y en los datos históricos (estudios de tendencias), cuando corresponda.
 (b)-Para clasificar las zonas en grado A, debe tomarse en cada punto de muestreo un volumen mínimo de muestra de 1 m³.
 (c).-Los datos de partículas de este tamaño deben estar informados junto con el tamaño de 0.5µ



[Handwritten signature]
 Directora General
 Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

5. Para fines de la clasificación inicial, la metodología a aplicar debe ser la descrita en la norma ISO 14644-1, que define tanto el mínimo número de puntos de muestreo, el tamaño de las muestras basado en el límite de partícula/clase y el método de evaluación de los datos recolectados. Sin embargo, para áreas de llenado aséptico y el ambiente adyacente inmediato (A/B) se requiere un número mayor de muestras, basados en las operaciones a realizar y los riesgos asociados.
6. Las condiciones de partículas dadas en la Tabla 1 para el Grado A en funcionamiento deben mantenerse en la zona inmediata en torno al producto siempre que el producto o el envase abierto esté expuesto al medio ambiente. Deben utilizarse cabezales de muestreo isocinéticos en sistemas de flujo de aire unidireccional.
7. La clasificación "en funcionamiento u operación" se puede demostrar a través de operaciones habituales, simuladas o durante la simulación de llenado aséptico con medios de cultivo ya que para ello se requiere la simulación del peor caso. Los puntos de toma de muestra deberán estar definidos y basados en un documento de análisis de riesgo, conocimiento del proceso, de las operaciones a realizar en el área y de la ubicación de los operarios. La norma ISO 14644-2 proporciona información sobre las pruebas que pueden realizarse para demostrar el cumplimiento continuo de la clasificación del grado de limpieza asignado.
8. Las condiciones de las partículas suspendidas en el aire, indicadas en la Tabla 1 para el estado en reposo, para las áreas con sistemas de aire no unidireccional, deben lograrse en ausencia del personal operativo después de un período breve de limpieza o de recuperación, al terminar las operaciones. La prueba de limpieza o recuperación se debe realizar durante la calificación inicial (ISO 14644-3 cláusula B.12).
9. Otras características a determinar incluyen el diferencial de presión y renovaciones horarias que son indicativos del sentido del flujo de aire y el volumen de aire nuevo inyectado relacionado al volumen del área, respectivamente. Las especificaciones de la temperatura y humedad relativa, dependen del producto y de la naturaleza de las operaciones llevadas a cabo. Estos parámetros no deben interferir con el nivel de limpieza definido. Los resultados de los parámetros críticos deben estar sujetos a estudios de tendencias regulares para asegurar que la capacidad de los sistemas permanece dentro de los parámetros apropiados.
10. Las áreas limpias deben ser recalificadas periódicamente y luego de cambios en el equipamiento, de diseño de áreas o de procesos, basados en un estudio formal de análisis de riesgo. Para las áreas grado A/B el máximo intervalo de tiempo para la recalificación es de 6 meses. Para áreas grado C y D el máximo intervalo es de 12 meses.

Monitoreo continuo de las salas limpias y dispositivos de aire limpio.

Monitoreo de partículas no viables

Observación: Para propósito del monitoreo continuo, debe incluirse el tamaño de partículas $\geq 5\mu\text{m}$ (ver Tabla 1), por lo cual debe utilizarse un contador de partículas con una longitud de tubo de toma de muestra (normalmente no mayor a 1m) debido a la tasa relativamente más alta de precipitación de partículas $\geq 5\mu\text{m}$ Ver ítem 14 y 17



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



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

11. Para las zonas de grado A debe llevarse a cabo un monitoreo de partículas a lo largo de toda la duración de los procesos críticos (monitoreo continuo), incluyendo el montaje de los equipos, excepto cuando esté justificado, por contaminantes en el proceso que pudieran dañar el contador de partículas o representen un peligro (por ejemplo, organismos vivos y peligros radiológicos). En tales casos, el monitoreo durante las operaciones rutinarias para el ensamble del equipo se debe llevar a cabo antes de la exposición al riesgo. También se debe realizar el monitoreo durante operaciones simuladas.

11.1. El monitoreo de la zona de grado A debe efectuarse con cada lote elaborado, la ubicación de los puntos de muestreo, volumen de muestra y tiempo de toma de muestra debe determinarse basados en un análisis de riesgo y en los resultados obtenidos durante la calificación. El tiempo entre cada toma de muestra debe permitir detectar las intervenciones, acontecimientos transitorios o cualquier deterioro del sistema. Debe poseer un sistema de alarma en caso de que se excedan los límites de alerta. Los puntos de muestreos deben estar ubicados en las posiciones de mayor riesgo de contaminación para evaluar el mantenimiento de las condiciones asépticas en las superficies de los equipos, cierre de contenedores y producto durante las operaciones críticas.

11.2. Se acepta que no siempre es posible demostrar niveles bajos de partículas de tamaño $\geq 5\mu\text{m}$ en el punto de llenado cuando está en proceso, debido a la generación de partículas de polvo o pequeñas gotas procedentes del propio producto o productos que presentan un peligro como organismos vivos o radiológicos, por lo que la frecuencia y estrategia empleada debe ser tal que asegure la clasificación ambiental antes y después del proceso.

12. Para el monitoreo de las zonas de grado B se recomienda utilizar un sistema similar, aunque puede reducirse la frecuencia de muestreo. El sistema de monitoreo de partículas debe definirse en base a la efectividad de la separación entre la zona A y la zona B adyacente. El monitoreo de la zona de grado B debe efectuarse con una frecuencia y un tamaño de muestra tales que permitan detectar cualquier cambio en los niveles de contaminación y cualquier deterioro del sistema y se activen los sistemas de alarma en caso de que se excedan los límites de alerta. El diseño del sistema de monitoreo debe estar basado en el resultado del análisis de riesgo realizado.

13. El monitoreo de las zonas de grado C y D "en funcionamiento" debe realizarse de acuerdo con los principios de gestión de riesgos de calidad para proveer suficiente cantidad de datos que permita evaluar los estudios de tendencias. Los requisitos y los límites de alerta/acción dependerán de la naturaleza de las operaciones realizadas, pero debe alcanzarse el "periodo de limpieza" determinado en la calificación inicial.

14. Los sistemas de monitoreo de partículas del aire pueden consistir en contadores de partículas independientes; una red de puntos de muestreo de acceso secuencial conectada por un colector a un único contador de partículas o la combinación de ambos. El sistema elegido debe ser adecuado al tamaño de partícula considerado. Cuando se utilicen sistemas remotos de muestreo debe tenerse en cuenta la longitud (recomendación de ISO 14644, no mayor a un metro) y el radio de cualquier curva de los tubos a efectos de pérdida de partículas en los mismos. La selección del sistema de monitoreo debe tener en cuenta cualquier riesgo que presenten los materiales usados en la operación de calificación, por ejemplo, aquellos que implican organismos vivos o radiofármacos.



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



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

15. El tamaño de las muestras tomadas para el monitoreo utilizando sistemas automáticos serán una función de la velocidad de muestreo del sistema utilizado. No es necesario que el volumen de la muestra sea el mismo que el utilizado para la clasificación formal de las salas limpias y de los dispositivos de aire limpio.

16. Se deben establecer límites de alerta y acción para el monitoreo de partículas. Los límites de alerta deben establecerse basados en los resultados de la calificación en funcionamiento o en los datos de tendencias y deben estar sujetos a una revisión periódica.

16.1. Si durante un proceso un límite de alerta o acción ha sido alcanzado o superado debe investigarse la causa raíz e implementar, de corresponder, medidas correctivas o preventivas.

17. En las zonas de grado A y B, el valor del recuento de la concentración de partículas de tamaño $\geq 5\mu\text{m}$ adquiere un significado especial, ya que es una importante herramienta de diagnóstico para la pronta detección de fallas. El número superior y ocasional de partículas $\geq 5\mu\text{m}$ puede ser debido a un falso conteo motivado por ruido electrónico, luz desviada, por coincidencia, etc. Sin embargo, contajes consecutivos o regulares de un número significativo de partículas son indicativos de una posible contaminación y debe investigarse. Estos casos pueden indicar una falla temprano del sistema HVAC, una falla en el equipo de llenado, o puede ser diagnóstico de malas prácticas durante el montaje de la máquina u operaciones de rutina.

Monitoreo de partículas viables

18. Para controlar la limpieza microbiológica de los Grados A-D en operación, se deben monitorear las áreas limpias. Cuando se realicen operaciones asépticas, el monitoreo microbiológico debe ser realizado para cada lote, utilizando métodos de placas de sedimentación, muestreo volumétrico del aire y muestreo de superficies (por ejemplo, hisopos y placas de contacto). Los métodos de muestreo utilizados "en funcionamiento" no deben interferir en la protección de la zona. Métodos rápidos de monitoreo microbiológico pueden utilizarse si los mismos están validados. Los resultados del monitoreo deben estudiarse al revisar la documentación del lote para la liberación del producto terminado. El monitoreo de las superficies y el personal debe efectuarse tras las operaciones críticas

18.1. El monitoreo del personal debe realizarse a intervalos periódicos durante el proceso. Para áreas A/B debe considerarse realizar el monitoreo del personal con cada intervención crítica y cuando se retire del sector. Los resultados deberían estar incluido en un programa permanente de monitoreo continuo del personal.

18.2. También es necesario realizar un monitoreo microbiológico y de partículas adicional distinta a la de producción como, por ejemplo, tras la validación de sistemas, limpieza y desinfección.

19. Límites recomendados para el monitoreo microbiológico de las zonas limpias "en funcionamiento".

Límites recomendados de la contaminación microbiana^(a)



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



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

Grado	Muestra de aire ufc/m ³	Placas de sedimentación (diámetro 90mm) ufc/4 horas ^(b)	Placas de contacto (diámetro 55mm) ufc/placa	Impresión de guantes 5 dedos ufc/guante
A(c)	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Notas:

(a) *Se trata de valores medios.*

(b) *A excepción de las áreas grado A, cuando las placas de sedimentación individuales se expongan durante menos de 4 horas, deberán definir los límites de alerta y acción propios. (c) El valor esperado es "0" ufc, cualquier recuperación de 1 ufc o mayor debe ser investigada.*

20. Deben establecerse límites adecuados de alerta y acción para los resultados del monitoreo microbiológico y de partículas basados en los resultados de la calificación en operación (PQ) y en los estudios de tendencias. Estos deben estar sujetos a una revisión periódica. Si se exceden los límites de acción o se identifica una tendencia en los límites de alerta, se debe iniciar una investigación y tomar las acciones correctivas apropiadas, como se establece en los procedimientos de operación. Si se detectan microorganismos en un área grado A, se debe identificar el mismo a nivel de especie y determinar el impacto que tal microorganismo puede tener en la calidad del producto y el nivel de control de la limpieza debe ser re evaluado.

Tecnología de aislador.

21. La utilización de la tecnología de aislador para reducir las intervenciones humanas en las zonas de elaboración puede producir un descenso significativo del riesgo de contaminación microbiológica procedente del entorno en los productos de fabricación aséptica. Existen muchos diseños posibles de aisladores y equipos de transferencia. El aislador y su entorno deben diseñarse de forma que pueda alcanzarse la calidad de aire requerida en las zonas respectivas. Los aisladores se construyen de diversos materiales, los que pueden ser propensos a las perforaciones y a las fugas. El equipo de transferencia puede variar entre diseños de una puerta simple o doble, hasta sistemas totalmente herméticos que incorporan mecanismos de esterilización.

22. La entrada y salida de materiales de la unidad constituye una de las mayores fuentes posibles de contaminación. En general, el área del interior del aislador es el lugar donde se hacen las manipulaciones de riesgo elevado, aunque se reconoce que puede no existir flujo laminar en la zona de trabajo de estos equipos.

23. La clasificación de aire requerida para el entorno depende del diseño del aislador y de su aplicación. Debe controlarse y, en caso de elaboración aséptica, debe ser al menos de grado D.

Los aisladores deben utilizarse sólo después de una validación adecuada. Esta validación debe tener en cuenta todos los factores críticos de la tecnología de los



[Handwritten signature]
 Directora General
 Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

aisladores, por ejemplo, la calidad del aire del interior y del exterior (entorno) del aislador, desinfección del mismo, proceso de transferencia e integridad del aislador.

25. El monitoreo debe realizarse de forma habitual e incluir pruebas frecuentes de la ausencia de fugas del aislador y del sistema de guante/manga.

Tecnología de soplado/llenado/sellado.

26. Las unidades de soplado/llenado/sellado son máquinas diseñadas específicamente para que en una operación continua, se formen los recipientes a partir de un granulado termoplástico, se llenen y se sellen, todo en una sola máquina automática. El equipo de soplado/llenado/sellado utilizado para la producción aséptica, que esté provisto de un flujo eficaz de aire de grado A, puede instalarse en un entorno al menos de grado C, siempre que se utilice vestimenta de grado A/B. El entorno debe cumplir los límites microbiológicos y de partículas “en reposo” y sólo el límite microbiológico “en funcionamiento”. El equipo de soplado/llenado/sellado utilizado para la fabricación de productos esterilizados al final del proceso debe instalarse en un entorno al menos de grado D.

27. Con esta tecnología particular, debe prestarse especial atención al menos a los siguientes puntos:

- a. diseño y calificación de los equipos;
- b. validación y reproducibilidad de la limpieza y la esterilización *in situ*;
- c. clasificación del entorno de la sala limpia donde se encuentre el equipo;
- d. formación y vestimenta de los trabajadores;
- e. intervenciones en la zona crítica del o los equipo/s, incluido el eventual montaje aséptico antes del comienzo de la operación de llenado.

Productos sometidos a esterilización terminal.

Ver **Tabla 3**

28. La preparación de componentes y de la mayoría de los productos debe hacerse en un entorno al menos de grado D para que el riesgo de contaminación microbiana y de partículas sea bajo, adecuado para filtración y esterilización. Cuando el producto tenga un riesgo elevado o inusual de contaminación microbiana, (por ejemplo, porque el producto favorezca activamente el crecimiento microbiano o deba pasar mucho tiempo antes de la esterilización o sea necesario elaborarlo en su mayor parte en recipientes no cerrados), la preparación debe realizarse en un entorno de grado C.

29. El llenado de productos sometidos a esterilización terminal debe realizarse en un entorno al menos de grado C.

30. Cuando para el producto exista un riesgo inusual de contaminación por el entorno, por ejemplo debido a que la operación de llenado sea lenta o los recipientes tengan cuello ancho o necesariamente estén expuestos algunos segundos antes de su cierre, el llenado debe hacerse en una zona de grado A con un entorno al menos de grado C. Esto aplica también para las soluciones parenterales de gran volumen. La preparación



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



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

y llenado de pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones debe realizarse generalmente en un entorno de grado C antes de la esterilización terminal.

Tabla 3: Ejemplos de operaciones de operaciones que deben realizarse en los diversos grados

Grado	Ejemplos de operaciones para productos esterilizados al final (véase párrafos 28-30)
A	Llenado de productos, cuando exista riesgo inusual
C	Preparación de soluciones, cuando exista riesgo inusual. Llenado de productos
D	Preparación de soluciones y componentes para su llenado posterior

Preparación aséptica.

Ver **Tabla 4**

- 31.** Una vez lavados, los componentes deben manipularse en un entorno al menos de grado D. La manipulación de componentes y materiales de partida estériles, salvo que se sometan a esterilización o filtración a través de un filtro que retenga los microorganismos en una fase posterior del proceso, debe realizarse en una zona de grado A con entorno de grado B.
- 32.** La preparación de soluciones que son esterilizadas por filtración durante el proceso debe hacerse en un entorno de grado C. Si no se filtran, la preparación de materiales y productos debe hacerse en una zona de grado A con entorno de grado B.
- 33.** La manipulación y el llenado de productos preparados asepticamente deben hacerse en una zona de grado A con entorno de grado B.
- 34.** Antes de completar el taponado, la transferencia de los recipientes parcialmente cerrados, como los utilizados en la liofilización, debe hacerse en una zona de grado A con entorno de grado B o bien en bandejas de transporte selladas en un entorno de grado B.
- 35.** La preparación y llenado de pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones estériles deben hacerse en grado A con entorno de grado B, cuando el producto esté expuesto y no sea esterilizado posteriormente.

Tabla 4: Ejemplos de operaciones de operaciones que deben realizarse en los diversos grados

Grado	Ejemplo de operaciones para preparación aséptica (véase párrafos 31-35)
A	Preparación y llenado asepticos, Conexiones de equipos de llenado, Cierre de contenedores, transferencia de viales parcialmente cerrados



[Handwritten signature]
O.F. Maria Antonieta Gamarra M.V.
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

B	Zona de soporte directo para área crítica de proceso (Grado A). Transporte y preparación de equipamiento con protección externa, componentes y elementos auxiliares para introducir en área Grado A, Retiro de productos cerrados de la zona A, Preparación de operadores para intervenir en zona Grado A (desinfección de guantes, eliminación de la protección externa de herramientas)
C	Preparación de soluciones para filtrar
D	Limpieza de equipos. Manipulación de componentes y equipos tras su lavado. Ensamble de equipos limpios para ser esterilizados

Personal.

- 36.** En las zonas limpias sólo debe estar presente el número mínimo de personal necesario; esto es especialmente importante durante la elaboración aséptica. Las inspecciones y los controles deberán realizarse fuera de las zonas limpias en la medida de lo posible.
- 37.** Todo el personal (incluido el de limpieza y mantenimiento) empleado en estas zonas debe recibir formación regular en disciplinas relativas a la correcta fabricación de productos estériles. Este entrenamiento debe incluir referencias a higiene, limpieza de áreas, control de contaminación, técnicas asépticas, seguridad potencial (posibles implicaciones de seguridad para el paciente de una pérdida de esterilidad del producto) y en los elementos básicos de la microbiología.
- 37.1.** Cuando sea necesario el acceso de personal externo que no haya recibido dicha formación (por ejemplo, personal contratado de construcción o mantenimiento), se le prestará especial atención a su formación y supervisión.
- 37.2.** El personal que trabaja en áreas grado A/B debe estar entrenado también en el modo de colocación de la vestimenta y en buenas prácticas asépticas incluyendo movimientos en el área de trabajo. El cumplimiento de los procedimientos de vestimenta debe ser periódicamente desafiado, al menos anualmente, y debe involucrar tanto la evaluación visual como microbiológica. En las áreas de grado A/B solamente debe permitirse el ingreso de personal que ha superado el entrenamiento de vestimenta y de corresponder de llenado aséptico.
- 38.** El personal que haya intervenido en el procesamiento de materiales de tejidos animales o de cultivos de microorganismos distintos de los utilizados en el proceso de fabricación en curso, no deberá entrar en las zonas de producción estéril salvo que hayan seguido procedimientos de entrada rigurosos y claramente definidos incluyendo descontaminación efectiva.
- 39.** Es fundamental conseguir altos niveles de higiene personal y limpieza. El personal de fabricación de productos estériles debe recibir instrucciones para que comunique cualquier situación que pueda causar la liberación de cantidades o tipos anormales de contaminantes; es deseable realizar revisiones médicas periódicas para detectar tales situaciones. Las medidas que deban tomarse respecto al personal que pueda suponer un riesgo microbiológico indebido deberán ser decididas por una persona competente designada a tal efecto.



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



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

- 39.1.** Los operadores deben adherirse estrictamente al procedimiento de comportamiento durante todo el tiempo de operación en el área y a la frecuencia de sanitización de manos especificada. Para prevenir cambios en las corrientes de aire que introducen aire de baja calidad, el movimiento, adyacente a la zona crítica, debe estar restringido y la obstrucción de la trayectoria del flujo de aire unidireccional debe ser evitada.
- 40.** En las zonas limpias no deben llevarse relojes de pulsera, maquillaje ni joyas.
- 41.** El cambio y el lavado de vestimenta se ajustarán a un procedimiento escrito para minimizar la contaminación de la vestimenta de la zona limpia o la introducción de contaminantes en dicha zona.
- 42.** La vestimenta y su calidad serán adecuadas al proceso y al grado de la zona de trabajo. Deberá llevarse de forma que proteja al producto de la contaminación.
- 43.** A continuación, se describe la vestimenta necesaria para cada grado:
- **Grado D:** Deberá quedar cubierto el cabello y, en su caso, la barba. Deberá llevarse un traje protector general y zapatos o cubrecalzados adecuados. Deberán tomarse medidas para evitar la entrada de contaminación procedente del exterior en la zona limpia.
 - **Grado C:** Deberá quedar cubierto el cabello, y en su caso, la barba y el bigote. Deberá llevarse un traje de pantalón de una o dos piezas, recogido en las muñecas y con cuello alto, junto con zapatos o cubrecalzados adecuados. Esta ropa no debe liberar prácticamente ninguna fibra ni partícula.
 - **Grado A/B:** El cabello y, en su caso, la barba y el bigote se cubrirán totalmente con una cofia completa que se introducirá en el cuello del traje; deberá utilizarse una máscara para evitar la emisión de gotitas. Se utilizarán guantes apropiados esterilizados de goma o plástico, sin polvos de talco, y se llevará calzado esterilizado o desinfectado. Las partes inferiores de los pantalones se introducirán en el calzado y las mangas en los guantes. La vestimenta protectora no debe liberar ninguna fibra ni partícula y debe retener las partículas desprendidas por el cuerpo.
- 44.** La vestimenta de exterior no debe introducirse en los vestuarios que llevan a las salas de grado B y C. Cada trabajador de las áreas de grado A/B recibirá su vestimenta protectora limpia y estéril en cada sesión de trabajo. Los guantes se desinfectarán periódicamente durante las operaciones. Las máscaras y los guantes se cambiarán al menos en cada sesión de trabajo.
- 45.** La vestimenta de las zonas limpias se lavará y tratará de forma que no acumule contaminantes adicionales que se puedan liberar posteriormente. Estas operaciones deberán ajustarse a procedimientos escritos. Es recomendable disponer de instalaciones de lavandería independientes para esta vestimenta. El tratamiento inadecuado de la vestimenta deteriora las fibras y puede aumentar el riesgo de liberación de partículas (ver punto 76 para esterilización de vestimenta)

Locales.

- 46.** Todos los locales deben diseñarse de tal forma que se evite el ingreso innecesario de personal de supervisión o control. El diseño de las áreas de grado A/B, B y C debe permitir que todas las operaciones puedan ser observadas desde el exterior por medio de ventanas herméticas o a través de un sistema de monitoreo en tiempo real.





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

- 46.1.** En las zonas limpias, todas las superficies expuestas deben ser lisas, impermeables y sin fisuras, con el fin de minimizar la liberación o acumulación de partículas o microorganismos y permitir la aplicación repetida de agentes de limpieza y desinfectantes de corresponder.
- 47.** Para reducir la acumulación de polvo y facilitar la limpieza, no debe haber recovecos difíciles de limpiar y debe haber un número mínimo de repisas, estantes, armarios y equipos. Las puertas deben diseñarse cuidadosamente para evitar los citados recovecos difíciles de limpiar, por esta razón no son recomendables las puertas corredizas.
- 48.** Los techos falsos deben quedar sellados para evitar la contaminación procedente del espacio situado por encima de los mismos.
- 49.** Los conductos, las cañerías y demás elementos necesarios deben instalarse de manera que no se creen recovecos, aberturas sin sellar y superficies que sean difíciles de limpiar.
- 50.** Los lavaderos y sumideros están prohibidos en las zonas de grado A/B utilizadas para la fabricación aséptica. En otras zonas, entre la máquina o lavadero y los sumideros deben instalarse sifones. Los sumideros del suelo de las salas de menor grado de limpieza deben estar provistos de trampas/sifones o tapas herméticas para evitar el reflujo.
- 51.** Los vestuarios deben estar diseñados como esclusas y se utilizarán para proporcionar una separación física de las diferentes etapas de cambio de vestimenta, para minimizar así la contaminación microbiana y por partículas de la vestimenta protectora. Los accesos deben estar barridos de forma eficaz por aire filtrado. La última estación debe, en condición de reposo, cumplir con el mismo grado del área a la que se ingrese. A veces es recomendable utilizar vestuarios separados para la entrada y la salida de las zonas limpias. En general, sólo habrá lavabos en la primera fase de los vestuarios. Estos deben estar equipados con espejos para que el personal pueda confirmar el ajuste correcto de la vestimenta antes de salir.
- 5.1.1** Para las esclusas de materiales se requiere tratamiento de aire en forma similar a vestuarios. En los accesos a grado A y B, solamente materiales y equipos que han sido incluidos en la lista de materiales calificados deben ser transferidos dentro del área. El ingreso de cualquier material no autorizado debe ser considerado como una excepción. Una evaluación de riesgo y una estrategia de mitigación deben aplicarse y registrarse como parte de la estrategia de control de contaminación de la empresa y debe incluir un método de sanitización y monitoreo aprobado por Aseguramiento de la Calidad.
- 5.1.2** El movimiento de materiales de áreas controladas no clasificadas a áreas grado C, debe basarse en principios de análisis de riesgo incluyendo la limpieza y sanitización de los materiales.
- 52.** Las puertas de las esclusas no deben abrirse simultáneamente. Se debe disponer de un sistema de cierre alternativo o de un sistema de alarma visual y/o auditiva para evitar la apertura simultánea de más de una puerta. La fase final del vestuario o de la esclusa de materiales debe tener, en situación de reposo, el mismo grado que la zona a la que conduzcan.



[Handwritten signature]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

- 53.** La entrada de aire filtrado debe mantener una presión positiva y un flujo de aire respecto a las zonas adyacentes de menor grado en todas las condiciones de trabajo y debe barrer eficazmente la zona. Las salas adyacentes de grados diferentes deben tener un gradiente de presión de 10-15 pascales (valores orientativos). Debe prestarse especial atención a la protección de la zona de mayor riesgo, es decir, el entorno inmediato al que están expuestos el producto y los componentes limpios que entren en contacto con el producto. Cuando sea necesaria la contención de ciertos materiales como, por ejemplo, materiales o productos patógenos, altamente tóxicos, radiactivos o virus y bacterias vivas, deberán modificarse las recomendaciones relativas a la entrada de aire y los gradientes de presión. Algunas operaciones pueden exigir la descontaminación de las instalaciones y el tratamiento del aire que salga de la zona limpia (APÉNDICE 8)
- 54.** Debe demostrarse que los patrones de flujo del aire no presentan riesgo de contaminación, por ejemplo, hay que comprobar que los flujos de aire no distribuyen partículas generadas por personas, operaciones o máquinas a una zona de mayor riesgo para el producto. Se debe considerar la posibilidad de restringir mediante alguna barrera física el acceso innecesario a las áreas críticas de llenado, por ejemplo, a las áreas de llenado Grado A.
- 55.** Debe contarse con un sistema de alarma para detectar los fallos en el suministro de aire. En las zonas entre las cuales es importante que haya una diferencia de presión deben instalarse los correspondientes indicadores. Las diferencias de presión se deben registrar periódicamente o quedar documentadas de otra manera.

Equipos.

- 56.** Las cintas transportadoras no deben pasar nunca a través de la separación entre una zona de elaboración de menor grado de limpieza de aire a una zona de grado A o B, salvo que la propia cinta sea esterilizada continuamente (por ejemplo, en un túnel de esterilización).
- 57.** Siempre que sea posible:
- 57.1.** Se debe elegir equipamiento para procesar productos estériles que pueda ser esterilizado de manera efectiva por medio de vapor o calor seco u otros métodos.
- 57.2.** Los equipos, accesorios y servicios deben diseñarse e instalarse de forma que las operaciones, el mantenimiento y las reparaciones puedan realizarse fuera de la zona limpia. Si es necesario esterilizar, esta operación se realizará, después de montar por completo todo el equipo.
- 58.** Cuando se hayan realizado operaciones de mantenimiento de los equipos dentro de la zona limpia, esta zona debe limpiarse, desinfectarse o esterilizarse, en su caso, antes de volver a iniciar el proceso si no se han mantenido durante el trabajo los niveles exigidos de limpieza y/o asepsia. Cuando el mantenimiento no planificado, de un equipo crítico para la esterilidad de un producto, debe realizarse fuera del área, una evaluación del impacto potencial de la esterilidad del producto debe implementarse y registrarse



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

59. Las instalaciones de tratamiento y los sistemas de distribución de agua deben diseñarse, construirse y mantenerse de forma que se asegure la producción fiable de agua de calidad apropiada. Estas instalaciones no deben funcionar por encima de su capacidad prevista. El agua para inyectables se debe producir, conservar y distribuir de manera que se evite el crecimiento microbiano como, por ejemplo, mediante circulación constante a una temperatura superior a los 70°C. (APÉNDICE 6).
60. Todos los equipos, como los sistemas de esterilización, filtración y tratamiento de aire, filtros de venteo y de gases, sistemas de tratamiento, generación, almacenamiento y distribución de agua, deben ser objeto de mantenimiento planificado y validación. La utilización posterior a cualquier intervención deberá ser aprobada por persona cualificada.

Desinfección.

61. La desinfección de las zonas limpias es especialmente importante. Estas zonas deben limpiarse a fondo de acuerdo con un programa fijado por escrito. Si se utilizan desinfectantes, se deben emplear más de un tipo, con rotación programada. Deben realizarse controles periódicos para detectar la aparición de cepas resistentes. Puede ser necesario utilizar desinfectante y esporicida, pues muchos desinfectantes comunes no son efectivos contra las esporas. Se debe demostrar la eficacia de los procedimientos de limpieza y desinfección. Los programas de limpieza deben ser efectivos para eliminar los residuos de desinfectantes.
62. Los desinfectantes y los detergentes deben someterse a control en cuanto a su contaminación microbiana; las diluciones se deben mantener en recipientes previamente limpios y deben conservarse sólo durante un periodo definido si no se esterilizan. Los desinfectantes y los detergentes utilizados en las zonas de grado A y B deben ser esterilizados antes de su utilización.
63. La fumigación de zonas limpias puede ser útil para reducir la contaminación microbiana en los lugares inaccesibles. La inocuidad de tal actividad debe ser evaluada aplicando herramientas de análisis de riesgo.

Elaboración

64. Deben adoptarse precauciones para minimizar la contaminación durante todas las fases de elaboración, incluidas las fases previas a la esterilización.
65. No deben elaborarse ni envasarse preparados de origen microbiano en zonas utilizadas para otros medicamentos; sin embargo, las vacunas de microorganismos muertos o de extractos bacterianos pueden envasarse, previa inactivación, en los mismos locales que otros medicamentos estériles, siempre que la inactivación haya sido validada.
66. Debe procurarse que las validaciones no pongan en peligro el proceso de elaboración.
67. Las fuentes de agua, el equipo/s de tratamiento de agua y el agua tratada deben estar monitoreadas periódicamente para detectar su contaminación química y biológica y, en su caso, las endotoxinas. Debe conservarse registros de los resultados del monitoreo y de cualquier medida adoptada a este respecto. (APÉNDICE 6).





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

68. Las actividades en las zonas limpias, especialmente cuando se estén realizando operaciones asépticas, deben mantenerse a un nivel mínimo y el movimiento de personal debe ser controlado y metódico, para evitar la liberación excesiva de partículas y microorganismos debido a movimientos excesivamente enérgicos. La temperatura y humedad del ambiente no deben ser excesivamente altas, teniendo en cuenta la naturaleza de la vestimenta utilizada.
69. La contaminación microbiológica de las materias primas debe ser mínima y la carga biológica (*bioburden*) debe ser monitoreada antes de la esterilización. Las especificaciones deberán incluir los requisitos de calidad microbiológica cuando en el monitoreo se haya especificado esta necesidad.
70. Debe minimizarse la presencia en zonas limpias de los envases y materiales que puedan desprender fibras.
71. Cuando sea pertinente, se deben tomar medidas para minimizar la contaminación por partículas del producto final, principalmente en líquidos.
72. Los componentes, los envases y los equipos deben manipularse después del proceso de limpieza final de forma que no vuelvan a contaminarse.
73. El intervalo entre el lavado y secado y la esterilización de los componentes, los envases y los equipos, así como entre su esterilización y su utilización, debe ser lo más breve posible y estar sometido a un límite de tiempo adecuado a las condiciones de almacenamiento. Todos los intervalos de tiempo deben estar validados.
74. El tiempo que pase entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización o filtración a través de un filtro de retención microbiana, debe ser lo más breve posible. Deberá haber un tiempo máximo autorizado establecido para cada producto, teniendo en cuenta su composición y el método de almacenamiento previsto y los resultados de la validación de proceso realizada.
75. La carga biológica debe controlarse antes de la esterilización. Deben definirse límites de trabajo de la contaminación, inmediatamente antes de la esterilización, en función de la eficacia del método utilizado. El ensayo de carga biológica (*Bioburden*) debe realizarse en cada lote, tanto para productos elaborados por llenado aséptico como para productos con esterilización terminal. En el caso de productos con esterilización terminal, si se establecen parámetros de esterilización para conseguir una sobre-esterilización (*overkill*), la carga biológica podría controlarse únicamente a intervalos programados apropiados. En los sistemas de liberación paramétrica, el ensayo de carga biológica debe realizarse en cada lote y debe considerarse como un control en proceso. Cuando sea pertinente, se debe controlar el nivel de endotoxinas. Todas las soluciones, especialmente las destinadas a perfusiones de gran volumen, deben pasar a través de un filtro de retención microbiana, a ser posible situado inmediatamente antes del llenado.
76. Los componentes, envases, equipos, vestimenta y demás artículos necesarios en la zona limpia, donde se esté realizando un trabajo aséptico deben esterilizarse e introducirse en la zona mediante equipos de esterilización de doble puerta situados en la pared, o mediante un procedimiento que proporcione el mismo resultado de no introducir contaminantes.



Maria Antonieta Gamarra Mir
Directora Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

76.1. El aire comprimido y los gases en contacto directo con producto/envase primario deben cumplir con un grado de pureza y presencia de partículas apropiados, deben estar libre de aceite y deben pasar a través de filtros de retención de partículas viables y no viables en el punto de uso. Para partículas no viables la cantidad detectada debe al menos corresponderse con la clasificación de limpieza del área en donde se ubica el punto de uso. Con respecto al aire comprimido debe incluirse como variable de control, además, el punto de rocío. Cuando se utilizan para la manufactura aséptica, se debe confirmar la integridad de los filtros utilizados como parte de la documentación para la liberación de los productos.

76.2. Cuando se trata de soluciones acuosas en recipientes cerrados herméticamente, los orificios compensadores de presión deben estar protegidos con filtros de venteo hidrófobos esterilizados.

77. Debe validarse la eficacia de cualquier procedimiento nuevo, y la validación se debe verificar a intervalos programados en función del comportamiento histórico o cuando se realice algún cambio importante en el proceso o en el equipamiento.

PRODUCCIÓN Y TECNOLOGÍAS ESPECÍFICAS

Esterilización.

78. Deben validarse todos los procesos de esterilización. Se prestará especial atención cuando el método de esterilización adoptado no esté descrito en ediciones vigentes de Farmacopea Nacional o Farmacopeas Internacionales, o cuando se utilice un producto que no sea una solución acuosa u oleosa simple. Siempre que sea posible, el método de elección es el de esterilización terminal por calor húmedo. En cualquier caso, el proceso de esterilización debe realizarse de acuerdo con las autorizaciones de comercialización y fabricación.

79. Para lograr una esterilización eficaz, todo el material deberá someterse al tratamiento necesario y el proceso debe diseñarse para garantizar que se consigue este objetivo. La selección, diseño y localización de los equipos y ciclos/programas usados para la esterilización deben ser decididos utilizando las herramientas de un análisis de riesgo apropiado. Los parámetros críticos deben estar definidos y monitoreados.

80. Se deben establecer patrones validados de carga para todos los procesos de esterilización. Deben existir mecanismos para detectar un ciclo que no cumpla con los parámetros validados. Cualquier falla o cualquier ciclo atípico de esterilización deben estar formalmente investigados.

81. Antes de que se adopte un proceso de esterilización, se debe demostrar su idoneidad para el producto y su eficacia para lograr las condiciones deseadas de esterilización, abarcando todo el volumen de la cámara y para cada tipo de carga a ser procesada, mediante mediciones físicas e indicadores biológicos cuando sea pertinente. La validez del proceso (recalificación) debe verificarse a intervalos programados, al menos una vez al año, y siempre que se hayan realizado modificaciones significativas en los productos, en el envasado de los productos, en la configuración de la carga, en los equipos de esterilización o en los parámetros del proceso. Deben conservarse registros de los resultados.



[Handwritten signature]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

81.1. Los materiales, vestimenta, equipamiento y componentes deben estar esterilizados por métodos validados adecuados al material específico de cada ítem. Se debe implementar una apropiada protección para prevenir la recontaminación. Si los ítems esterilizados no son utilizados inmediatamente después de la esterilización, deben estar almacenados debidamente protegidos y sellados en un ambiente al menos de la misma clase que el área en la cual van a ser utilizados.

81.2. Los componentes, envases, equipos y demás artículos necesarios en la zona limpia, donde se esté realizando un trabajo aséptico deberán esterilizarse e introducirse (transferencia) en la zona en forma unidireccional, por ejemplo, mediante equipos de esterilización de doble puerta situados en la pared, o mediante un procedimiento que proporcione el mismo resultado de no introducir contaminantes. Los gases no combustibles deberán pasar a través de filtros de retención microbiana. Cuando se trata de soluciones acuosas en recipientes cerrados herméticamente los orificios compensadores de presión deben estar protegidos con filtros de venteo esterilizadores hidrófobos.

81.3. Para los paquetes sellados o los contenedores seleccionados para esterilizar materiales, equipamiento, componentes y otros accesorios se debe demostrar que actúan como barrera de protección y que la integridad es mantenida durante el máximo tiempo de estiva antes de su uso.

Este estudio debe incluir inspección de cada ítem estéril para asegurar que las medidas de protección permanecen inalterables.

81.4 Los procesos de despirogenado para equipamientos en contacto con producto o cualquier componente, se deben validar para demostrar que el proceso reduce en un mínimo de 3 log la contaminación con endotoxinas.

82. Los indicadores biológicos se consideran como un método adicional de control de la esterilización. Deben conservarse y utilizarse de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y antes de su uso debe confirmarse la identidad y viabilidad y recuento de las esporas. Cuando los indicadores biológicos son utilizados para validar o monitorear un proceso de esterilización, deben ser testeados utilizando controles positivos. En caso de que se utilicen indicadores biológicos, deberán adoptarse precauciones estrictas para evitar la transferencia de contaminación microbiana a partir de los mismos.

83. Debe existir un medio claro para diferenciar los productos que no han sido esterilizados de aquellos que sí lo han sido. Cada cesto, bandeja u otro sistema de transporte de productos o componentes debe estar rotulado claramente con el nombre del material, su número de lote y la indicación de si ha sido o no esterilizado. Pueden utilizarse indicadores como cinta de autoclave, o indicadores de irradiación cuando sea apropiado, para indicar si un lote (o sublote) ha pasado o no por un proceso de esterilización. Sin embargo, estos indicadores solamente no aseguran la esterilidad del producto o el logro del nivel de garantía de esterilidad requerida.

84. Debe haber registros de la esterilización de cada ciclo de esterilización. Estos registros se deben aprobar como parte del procedimiento de liberación del lote.

Esterilización por calor.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

- 85.** Cada ciclo de esterilización por calor debe registrarse en un gráfico de temperatura/tiempo con una escala suficientemente amplia o mediante otro equipo adecuado que disponga de la precisión y exactitud necesarias. Los registros se deben incluir en la documentación del lote. La posición de las sondas de temperatura utilizadas para controlar y/o registrar estos datos debe estar determinada durante la validación y, donde corresponda, también comprobada con una segunda sonda de temperatura independiente situada en la misma posición.
- 86.** Durante la validación también deben utilizarse, asociados a las sondas, indicadores químicos o biológicos.
- 87.** Debe dejarse tiempo suficiente para que toda la carga alcance la temperatura necesaria antes de iniciar el cómputo del tiempo de esterilización. Dicho tiempo debe estar determinado para cada tipo de carga que se vaya a tratar.
- 88.** Después de la fase de temperatura elevada en un ciclo de esterilización por calor, deberán tomarse precauciones para evitar la contaminación de la carga esterilizada durante el enfriamiento. Cualquier líquido o gas de refrigeración en contacto con el producto deberá estar esterilizado a menos que se demuestre que cualquier fuga en el envase pueda ser detectada.

Calor húmedo.

- 89.** El proceso se controlará mediante mediciones de tiempo, temperatura y presión. Los instrumentos para ajustar las condiciones serán normalmente independientes de los instrumentos de control y de los gráficos de registro. Cuando se utilicen sistemas automáticos de ajuste y control para estos parámetros, deben estar validados para garantizar el cumplimiento de los requisitos críticos del proceso.
 - 89.1.** La validación debe incluir consideraciones de tiempo de equilibrio, tiempo de exposición, correlación de presión y temperatura y máxima temperatura alcanzada durante el ciclo para materiales porosos y tiempo y F0 para ciclos de fluidos. Estos parámetros críticos deben estar sujetos a límites definidos (incluyendo límites de tolerancia) y deben ser confirmados durante la validación de esterilización y formar parte de los criterios de aceptación en los ciclos de rutina.
- 90.** Los defectos del sistema y del ciclo deberán quedar registrados por el sistema y ser observados por el operario. La lectura del indicador independiente de temperatura debe comprobarse sistemáticamente frente al registro gráfico durante el periodo de esterilización. En caso de esterilizadores provistos de un sumidero en el fondo de la cámara, puede ser necesario también registrar la temperatura en este lugar a lo largo de todo el periodo de esterilización.
- 91.** Debe comprobarse frecuentemente la ausencia de fugas en la cámara cuando una fase de vacío forme parte del ciclo. La frecuencia del test debe basarse en un análisis de riesgo.
- 92.** Cuando el proceso de esterilización incluye purga de aire debe asegurarse la remoción del aire antes del ciclo de esterilización. La distribución de la carga en la cámara debe



[Handwritten signature]
O. P. [Handwritten name]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

diseñarse para asegurar la efectiva remoción y permitir el libre drenaje para prevenir la formación del condensado.

93. Todas las partes de la carga deben estar en contacto con el agente esterilizador (por ejemplo, agua o vapor de agua saturado) a la temperatura requerida, durante el tiempo necesario.
94. Los artículos que se vayan a esterilizar, que no estén en envases cerrados, deben envolverse en un material que permita la eliminación del aire y la penetración del vapor pero que impida la recontaminación tras la esterilización. Todos los artículos deben ser descargados secos del esterilizador. El tiempo de secado debe ser confirmado como parte de la aceptación del proceso de esterilización.
95. Deberán tomarse medidas para garantizar que el vapor utilizado en la esterilización tenga la calidad adecuada y no contenga aditivos en un grado que pudiera provocar la contaminación del producto o del equipo/s. El vapor una vez condensado, debe cumplir con las especificaciones de agua para inyectables (WFI). (Ver APÉNDICE 6 - Agua para Uso Farmacéutico)
- 95.1. En caso de utilizar agua en forma de lluvia para el enfriamiento de las unidades antes de finalizar el ciclo, la misma debe cumplir al menos requerimientos de agua purificada, con bajo nivel de endotoxinas.
96. Cuando se utiliza un sistema de vapor para la limpieza de las cámaras (*steam in place -SIP*) y de las cañerías asociadas, el sistema debe estar diseñado y validado para asegurar que todas las partes del esterilizador reciben el tratamiento adecuado. El sistema debe estar monitoreado para asegurar que la temperatura, presión y tiempo es uniforme en todos los puntos durante el proceso para garantizar que toda la cámara es efectivamente esterilizada y el proceso es reproducible, incluyendo el punto de menor temperatura. El tiempo máximo de la condición estéril antes del uso debe estar validado.

Calor seco.

97. La esterilización por calor seco puede ser adecuada para productos líquidos no acuosos o productos de polvo seco. El proceso utilizado debe incluir la circulación de aire dentro de la cámara y el mantenimiento de una presión positiva para evitar la entrada de aire no estéril. En el caso de que se introduzca aire, éste deberá pasar a través de un filtro HEPA. Cuando este proceso tenga también el objetivo de eliminar los pirogénos, deberán utilizarse como parte de la validación pruebas con carga de endotoxinas. Esterilización en cámaras de calor seco o túneles de despirogenado son normalmente empleados para preparar componentes para operaciones de llenado aseptico, pero pueden ser usados para otros procesos.

97.1. La esterilización en cámaras por calor seco es empleada normalmente para esterilizar o despirogenar materiales de acondicionamiento primario, ingredientes farmacéuticos activos, y productos terminados, pero puede ser usada para otros procesos. Los parámetros críticos del ciclo deben ser determinados durante la calificación y ser incluidos como parte de los procesos de rutina. Estos parámetros incluyen, pero no están limitados, Temperatura, Tiempo de exposición, presión de la cámara, penetración del calor



[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

en los materiales de las diferentes cargas, uniformidad/distribución del calor e integridad del envase cerrado cuando este se utiliza

97.2. Los túneles deben estar diseñados para asegurar la integridad y operación de la zona de esterilización manteniendo un diferencial de presión estable y un flujo de aire a través de todo el túnel desde el área de mayor grado de limpieza hacia la de menor grado. Todo el túnel debe estar provisto de aire filtrado por filtros HEPA. Periódicamente debe demostrarse la integridad de dichos filtros. Cualquier parte del túnel que esté en contacto con los componentes a esterilizar deben estar esterilizada o sanitizada. Los parámetros críticos que deben considerarse durante la calificación y ser incluidos como parte de los procesos de rutina, aunque no están limitados al siguiente listado, son: velocidad de la cinta o el tiempo de permanencia dentro de la zona de esterilización, temperatura con sus límites de tolerancia, penetración del calor en los materiales, uniformidad/distribución del calor, flujos de aire correlacionados con los estudios de distribución y penetración del calor.

97.3. Cuando se utilizan ampollas de endotoxinas para la validación del proceso, debe realizarse una conciliación de la cantidad de unidades utilizadas. La eficiencia de recuperación y la cuantificación de las endotoxinas deben estar demostradas.

Esterilización por radiación.

98. La esterilización por radiación se utiliza principalmente para esterilizar materiales y productos sensibles al calor. Muchos medicamentos y algunos materiales de acondicionamiento son sensibles a las radiaciones, por lo que este método sólo podrá permitirse cuando se haya confirmado experimentalmente la ausencia de efectos nocivos sobre el producto. La irradiación ultravioleta no constituye normalmente un método aceptable de esterilización.

99. Durante el procedimiento de esterilización debe medirse la dosis de radiación. Con este fin, se utilizarán indicadores dosimétricos, independientes de la velocidad de dosis, que den una medida cuantitativa de la dosis recibida por el propio producto. Los dosímetros se deben incluir en la carga en número suficiente y lo bastante próximos para garantizar que siempre haya un dosímetro en el irradiador. Cuando se utilicen dosímetros de plástico, no deberá excederse el periodo de validez fijado en su calibración. Las mediciones de absorbancia de los dosímetros se deben leer en un corto periodo de tiempo después de su exposición a la radiación

100. Se deben utilizar indicadores biológicos como control adicional.

101. Los procedimientos de validación deben garantizar que se tienen en cuenta los efectos de las variaciones en la densidad de los envases.

102. Los procedimientos de manipulación de materiales deben evitar la confusión entre los materiales irradiados y los no irradiados. Cada envase debe llevar discos de color sensibles a la radiación para distinguir los envases que se han sometido a la radiación y los que no.

103. La dosis de radiación total debe administrarse durante un periodo de tiempo determinado previamente.



Maria Antonieta Gamarrá Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

Esterilización con óxido de etileno.

- 104.** Este método sólo debe utilizarse cuando no pueda seguirse ningún otro. Durante la validación del proceso, debe demostrarse que no se produce ningún efecto nocivo sobre el producto y que las condiciones y el tiempo permitidos para la eliminación del gas son suficientes para reducir el gas residual y los productos de reacción a unos límites aceptables definidos según el tipo de producto o material.
- 105.** El contacto directo entre el gas y las células de los microorganismos es fundamental. Deben tomarse precauciones para evitar la presencia de organismos que puedan estar encubiertos por materiales como cristales o proteínas desecadas. La naturaleza y la cantidad de los materiales de acondicionamiento pueden afectar al proceso de forma significativa.
- 106.** Antes de exponerse al gas, la humedad y la temperatura de los materiales deben equilibrarse con los valores requeridos por el proceso. El tiempo necesario para ello se debe ajustar teniendo en cuenta la necesidad opuesta de reducir el tiempo previo a la esterilización.
- 107.** Cada ciclo de esterilización debe controlarse con indicadores biológicos apropiados, utilizando el número adecuado de unidades de indicadores distribuidas por toda la carga. La información así obtenida debe incluirse en la documentación del lote.
- 108.** Para cada ciclo de esterilización se debe llevar registros del tiempo empleado en completar el ciclo, de la presión, la temperatura y la humedad dentro de la cámara durante el proceso, y de la concentración del gas así como de la cantidad total de gas utilizada. La presión y la temperatura deberán registrarse a lo largo de todo el ciclo en una gráfica. El registro o registros deben incluirse en la documentación del lote.
- 109.** Tras la esterilización, la carga debe conservarse de forma controlada en condiciones de ventilación que permitan que el gas residual y los productos de reacción se reduzcan hasta el nivel definido. Este proceso deberá ser validado.

Filtración de medicamentos que no pueden esterilizarse en su envase final

Esterilización por filtración

- 110.** La mera filtración no se considera suficiente cuando puede realizarse la esterilización en el envase final. Respecto a los métodos aplicables actualmente, debe preferirse la esterilización por vapor. Si el producto no se puede esterilizar en su envase final, los líquidos o las soluciones pueden filtrarse a través de un filtro estéril de 0,22 micras (o menos) de tamaño de poro nominal, o al menos con propiedades equivalentes de retención de microorganismos, y subsecuentemente ser fraccionados en áreas de llenado aséptico pasando el producto a un recipiente previamente esterilizado. Estos filtros pueden eliminar la mayor parte de las bacterias y los hongos, pero no todos los virus o micoplasmas. Debe considerarse complementar el proceso de filtración con alguna forma de tratamiento por calor.

- 110.1.** Durante el proceso de manufactura pueden usarse técnicas para la reducción del *bioburden* como uso de filtros de diferentes porosidades para asegurar un bajo y controlado *bioburden* antes del uso del filtro esterilizante.



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

- 111.** Debido a los posibles riesgos adicionales del método de filtración respecto a otros procesos de esterilización, es recomendable realizar una segunda filtración por medio de otro filtro esterilizado de retención microbiana, inmediatamente antes del llenado. La filtración estéril final debe realizarse lo más cerca posible del punto de llenado.
- 112.** La selección del sistema o sistemas de filtración (incluyendo filtros de venteo, de aire o de gases) y su interconexión y ensamblaje, incluyendo los pre-filtros debe estar basada en los atributos de calidad críticos de los productos, documentada y justificada. El sistema de filtración no debe generar fibras, niveles inaceptables de impurezas o alterar la calidad y eficacia de los productos. Los productos a filtrar no deben afectar las características de los filtros. Se deben evaluar la adsorción de componentes de los productos y realizar pruebas de extracción y lixiviación. (Ver ítem 115).
- 113.** Es necesario comprobar antes de su utilización, la integridad del filtro esterilizante, y debe confirmarse inmediatamente después de su utilización por un método adecuado, como la prueba de punto de burbuja, velocidad de difusión o mantenimiento de la presión.
- 114.** Después de cada utilización debe confirmarse la integridad de los filtros críticos de gas y de venteo. La integridad de los demás filtros debe confirmarse a intervalos apropiados. Se debe considerar la posibilidad de un mayor control de la integridad del filtro en los procesos que involucran condiciones extremas, por ejemplo, la circulación de aire a temperatura elevada.
- 115.** Deben determinarse durante la validación, aunque no está limitado al tiempo máximo de la solución antes de su prefiltración y el efecto sobre el *bioburden*, acondicionamiento del filtro con el volumen de fluido retenido si es necesario, tiempo empleado en filtrar un volumen conocido de solución a granel, flujo y diferencia de presión que debe aplicarse en el filtro, temperatura y máximo volumen de un producto a filtrar. Cualquier diferencia observada en el proceso de rutina con los parámetros validados debe ser registrada e investigada. Los resultados de estas comprobaciones deben estar registrados en la documentación del lote.
- 116.** Los filtros esterilizante de líquidos debe ser descartados después del proceso de un lote. El mismo filtro esterilizante no debe ser usado durante más de una jornada de trabajo, a menos que dicho uso haya sido validado.

Procesamiento aséptico

- 117.** El proceso aséptico es el manejo de producto estéril, envases primarios y/o accesorios en un ambiente controlado, en el cual el aire administrado, materiales y personal están regulados y dirigidos para prevenir la contaminación microbiana. Requerimientos adicionales aplican a tecnología de aislador o soplado/llenado/sellado (ver ítems 21 al 27)
- 118.** El proceso aséptico debe estar claramente definido. Los riesgos asociados con el proceso aséptico, y cualquier requerimiento asociado, deben estar identificados, evaluados y apropiadamente controlados. La “estrategia de control de contaminación” de la empresa debe tener claramente definidos los criterios de aceptación de los



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

puntos críticos de proceso, los requerimientos para el monitoreo y la revisión de la efectividad. Los métodos y procedimientos de control de los riesgos deben estar descritos e implementados. Los riesgos residuales deben estar justificados.

- 119.** Las precauciones para minimizar la contaminación microbiológica, con pirogéneos y partículas, como parte de la "estrategia de control de contaminación" de la empresa, deben ser aplicadas durante la preparación del ambiente aséptico, durante todas las etapas del proceso incluyendo etapas previas o posteriores a la elaboración y hasta el sellado o cierre del producto en su envase final. Los materiales que puedan generar fibras no deben estar permitidos en las áreas limpias.
- 120.** La duración de cada etapa del proceso de manufactura aséptica debe estar limitada a un tiempo máximo definido y validado incluyendo:
- a) Tiempo entre la limpieza y la esterilización de equipos, componentes, envases y contenedores
 - b) Tiempo máximo antes del uso de los equipos, componentes, envases y contenedores luego de la esterilización. (*Holding time*)
 - c) Tiempo entre el comienzo de la preparación de la solución y el inicio de la etapa de fraccionamiento o llenado. Este tiempo debe estar definido para cada producto de acuerdo a su composición y al método de almacenamiento propuesto.
 - c) Tiempo máximo admisible de la etapa de llenado y sellado. Este tiempo debe estar definido para cada producto teniendo en cuenta su composición y el tipo de envase a utilizar.
 - d) Tiempo máximo para el ensamble aséptico de tubuladuras, equipos y accesorios.
 - f) Tiempo máximo entre la obtención del producto estéril y su llenado.
 - g) Tiempo máximo de exposición de los envases primarios esterilizados abiertos (incluyendo el llenado) antes de su cierre.

Validación del proceso aséptico

- 121.** La validación del proceso aséptico debe incluir una prueba de simulación del proceso utilizando un medio nutritivo (llenado con medio de cultivo). La selección del medio de cultivo utilizado debe hacerse basándose en la forma farmacéutica del producto y en la selectividad, la claridad, la concentración y la idoneidad para la esterilización del medio de cultivo.
- 122.** La prueba de simulación del proceso debe imitar, lo más exactamente posible, el proceso de fabricación aséptica habitual e incluir todas las fases críticas posteriores a la fabricación. Esta prueba de simulación también debe tener en consideración las diversas intervenciones conocidas que se produzcan durante la fabricación habitual, así como las situaciones de peor caso.

- 123.** La prueba de simulación del proceso (PSP, *media fill*) debe realizarse como validación inicial con tres pruebas de simulación, consecutivas y satisfactorias, por



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

turno y repetirse a intervalos definidos y después de cualquier modificación significativa del sistema HVAC, equipos, proceso, número de turnos y ante la necesidad de incluir nuevo personal. Normalmente las pruebas de simulación del proceso deben repetirse dos veces al año por turno y proceso. El número de simulaciones y la cantidad de unidades a llenar deben estar justificados por un análisis de riesgo.

124. El número de envases utilizados para el llenado con medio de cultivo debe ser suficiente para que la evaluación sea válida. Para lotes pequeños, el número de envases para llenado con medio de cultivo debe ser al menos igual al tamaño del lote del producto. El objetivo debe ser crecimiento cero y debe tenerse en cuenta lo siguiente:

- Cuando se llenen menos de 5.000 unidades, no debe detectarse ninguna unidad contaminada.
- Cuando se llenen entre 5.000 y 10.000 unidades:
 - a) Si se detecta una unidad contaminada, se debe llevar a cabo una investigación, incluida la consideración de repetir el llenado con medio de cultivo;
 - b) Si se detectan dos unidades contaminadas, se debe hacer una revalidación tras la pertinente investigación.
- Cuando se llenen más de 10.000 unidades:
 - a) Si se detecta una unidad contaminada, se debe llevar a cabo una investigación;
 - b) Si se detectan dos unidades contaminadas, se debe hacer una revalidación tras la pertinente investigación.

La investigación de un resultado positivo debe realizarse para determinar la causa raíz (si es posible) y para establecer las medidas correctivas y preventivas (CAPA) a implementar. Luego de la implementación de CAPA debe repetirse la prueba de simulación del proceso para validar la efectividad de las mismas. El número de repeticiones del PSP debe estar determinado por un análisis de riesgo, teniendo en consideración el número y tipo de CAPA y el nivel de contaminación encontrado. Normalmente el número mínimo es de 3 repeticiones, cualquier otra decisión debe estar debidamente justificada.

125. La obtención de incidentes intermitentes de contaminación microbiológica pueden ser indicativos de un nivel bajo de contaminación que debe ser investigado para corridas de cualquier tamaño. La investigación de fallos graves debe incluir el impacto potencial sobre la garantía de la esterilidad de los lotes fabricados desde el último llenado con medio de cultivo satisfactorio.

126. Si en los procesos de rutina se utiliza un gas inerte, en la PSP se debe sustituir por aire filtrado estéril igual que para romper el vacío.

127. Cuando en el monitoreo ambiental o pruebas de esterilidad se detecten microorganismos anaerobios, el uso de un gas inerte debe ser considerado para una PSP, ya que el gas inerte favorece su crecimiento.

128. Para los procesos que requieren fraccionamiento de polvos estériles, se deben reemplazar los mismos con placebos empleando envases idénticos a los utilizados en el proceso a evaluar. El agregado de medio de cultivo debe realizarse en línea, incorporando un fosforador de líquidos.



[Handwritten signature]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

129. Las PSP para productos liofilizados deben incluir toda la línea del proceso de rutina incluyendo llenado, transporte, carga de la cámara, descarga y el sellado. El proceso de simulación debe representar el proceso de liofilizado con la excepción de la fase de congelamiento y de sublimación. Debe definirse el tiempo de vacío parcial, los parámetros a utilizar de acuerdo al medio empleado (temperatura de la cámara) y el tiempo de duración del ciclo.

130. Debe existir una lista aprobada de intervenciones inherentes al proceso y correctivas, que pueden ocurrir durante la producción de rutina y ser reproducible durante la PSP. Este listado debe estar incluido en un POE en el cual se incluya además la forma de realizar cada intervención. El mismo debe mantenerse actualizado para asegurar consistencia con las actividades de manufactura normales.

131. El tiempo máximo de llenado del proceso de rutina debe ser respetado durante la PSP. Si esto no es posible, la simulación debe ser de una duración tal que desafíe el proceso por ejemplo se realicen todas las intervenciones, se refleje la posible fatiga de operadores u equipos y la capacidad de mantener las condiciones ambientales requeridas.

132. La PSP debe incluir además el tiempo en el cual el proceso está interrumpido. Para este intervalo de tiempo debe quedar registro asociado del monitoreo ambiental, para asegurar el mantenimiento de las condiciones de grado A.

133. Si se realiza la manufactura en campaña, por ejemplo, cuando se emplean aisladores o se fracciona un activo estéril, la PSP debe realizarse al inicio y al final de la campaña para demostrar que durante todo el período de la campaña se mantienen las condiciones requeridas para la elaboración de todos los lotes incluidos.

134. Para la simulación de fraccionamiento de polvos estériles, el tamaño de lote utilizado en la PSP debe ser del mismo tamaño que el utilizado en las operaciones de rutina. Además, se debe incluir la evaluación microbiológica del resultado del placebo más medio de cultivo líquido seleccionado. El porcentaje de recuperación debe ser suficientemente alto para poder realizar una evaluación satisfactoria del proceso simulado y no comprometer la recuperación de ningún microorganismo.

135. Los envases seleccionados para la realización de la PSP deben ser del mismo formato y tamaño que los utilizados en las operaciones de rutina. En caso de utilizar envases de color, éstos deben reemplazados por unidades transparentes para asegurar la detección visual del crecimiento microbiano luego de la incubación.

136. Las unidades obtenidas en la PSP deben ser invertidas repetidas veces, antes de su incubación, para asegurar el contacto del medio de cultivo con toda la superficie interior de los envases. Las unidades con defectos cosméticos, las muestras retiradas para control de peso (no destructivo) deben estar identificadas e incubadas junto con las otras unidades. El número de unidades descartadas y no incubadas durante la PSP debe ser comparable con las descartadas durante la rutina.

137. La incubación debe realizarse por 14 días, los primeros 7 días a temperatura de $22,5 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ y los restantes a $32,5 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$. Para cada condición de incubación debe realizarse el control visual de todas las unidades involucradas en la PSP y el resultado registrarse. Los equipos o cámaras de incubación calificados deben tener la capacidad adecuada para incubar todas las unidades al mismo tiempo.



[Handwritten signature]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

138. Los microorganismos aislados de las unidades contaminadas deben ser identificados a nivel de especie para facilitar la determinación de la posible causa de la contaminación.

139. Los lotes de productos manufacturados en la misma línea, con posterioridad a la realización de la PSP, deben quedar en cuarentena hasta la resolución favorable de la simulación realizada.

140. La cualificación de los operarios para trabajar en las áreas asépticas es fundamental y debe incluir la realización exitosa de una PSP. Cuando el resultado de la PSP indica que el operador ha fallado en la simulación, se debe restringir el acceso a las áreas del operador, como acción inmediata, hasta que quede demostrada su idoneidad para realizar tareas asépticas.

141. Toda prueba de simulación de proceso debe estar completamente documentada incluyendo conciliación de unidades procesadas, cambio de custodia del lote de la PSP, intervenciones realizadas con horario de inicio y fin, revisión visual a las diferentes temperaturas de incubación, resultados obtenidos y conclusión.

Sistema cerrado

142. Un sistema cerrado puede ser de un solo uso (descartable) o fijo con tanques y cañerías instaladas en las áreas. Las consideraciones en este apartado se aplican a ambos sistemas

143. El uso de un sistema cerrado reduce el riesgo de contaminación microbiológica y química debido a las intervenciones del personal. Los monitoreos de partículas viables y no viables deben estar asociados a la documentación de lote.

144. El diseño y la selección de cualquier sistema cerrado debe asegurar el mantenimiento de la esterilidad. Las tuberías/cañerías que no son ensambladas antes de la esterilización deben estar diseñadas para ser conectadas asépticamente, por ejemplo, con conectores asépticos o por sistemas de fusión.

145. Deben realizarse test de integridad de los componentes del sistema cerrado cuando existe un riesgo que compromete la esterilidad del producto. La forma en la cual se realizan debe estar sujeta a un análisis de riesgo.

146. El entorno donde se ubica el sistema cerrado depende exclusivamente del propio sistema. Si existe un riesgo por el cual no se garantice que el sistema permanece íntegro durante todo el proceso el entorno debe cumplir especificaciones de grado A. Si el sistema permanece íntegro puede estar ubicado en áreas de menor grado incluyendo las de grado D.

Tecnología de soplado/llenado/sellado.

147. Se debe usar un análisis de riesgo para justificar el diseño del equipo de soplado/llenado/sellado (ESLS) y los controles operacionales. Estos controles deben estar alineados con la "estrategia de control de contaminación" de la empresa. Los aspectos a ser considerados deben incluir:



[Firma manuscrita]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

- a) Determinación de la zona crítica que debe ser protegida de la contaminación y su control
- b) Control ambiental y su monitoreo, ambos para el ESLS y el ambiente circundante en el cual está ubicado.
- c) Test de integridad de las estaciones de alimentación del ESLS
- d) Tiempo de duración del llenado del lote y de la campaña (de corresponder)
- e) Control del polímero del envase primario
- f) Limpieza en el lugar y sanitización del equipo, aire y estaciones de alimentación.

148. Todas las etapas del proceso con producto expuesto deben cumplir requerimientos de Grado A.

149. Los materiales usados para la formación del envase primario deben ser controlados para determinar la contaminación externa por partículas y microorganismos. Se debe realizar un análisis de riesgo para determinar el control de los materiales, almacenamiento y sistema de distribución, con el fin de asegurar el mantenimiento de las condiciones requeridas de seguridad.

150. En el procedimiento de llenado aséptico deben estar claramente definidas las intervenciones que requieran cese del llenado y, cuando corresponda, la re-esterilización de la máquina llenadora. Si estas situaciones ocurren durante los procesos de rutina, deben estar incluidas durante la simulación de llenado aséptico.

151. Durante la validación de funcionamiento las muestras de los envases llenos deben ser analizadas por ejemplo para verificar facilidad de apertura y grosor de la pared del envase primario. El tamaño de muestra y la frecuencia de estos análisis deben basarse en un análisis de riesgo.

Sistema de un solo uso

152. La tecnología de un sistema de un solo uso (SSU) utilizada en la manufactura de los productos medicinales estériles están diseñados para reemplazar los equipos reusables. Los componentes que integran un SSU son, entre otros, bolsas, filtros, tubos, conectores, tanques de almacenamiento y sensores.

153. Existen riesgos asociados a SSU que incluyen, pero no están limitados, a:

- a) Interacción entre el producto y la superficie de contacto (adsorción, lixiviables y extractables);
- b) Mayor fragilidad que los sistemas reusables;
- c) Mayor número y complejidad de operaciones y conexiones manuales:



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

- d) Diseño de ensamblaje;
 - e) Para los filtros grado esterilizante la posibilidad de realizar el test de integridad previo a su uso (se requiere análisis de riesgo);
 - f) Test de integridad del sistema cerrado;
 - g) Riesgo de pinchaduras y pérdidas, que debe ser minimizado;
 - h) Asegurar que la esterilidad del sistema cerrado no se compromete cuando es extraído del envoltorio externo;
 - i) Calificación de los proveedores del SSU, incluyendo esterilización de los componentes del sistema.
- 154.** La superficie en contacto con producto del SSU, en las condiciones del proceso, no deben ser adsorptivas, aditivas ni reactivas.
- 155.** Los datos aportados por el proveedor del SSU deben ser tenidos en cuenta para asegurar que los extractables y lixiviables no alteran la calidad del producto. Un análisis de riesgo debe ser realizado para cada componente para evaluar los datos de los extractables. Para los componentes considerados de alto riesgo, en caso de almacenamiento prolongado, se debe realizar, además, un estudio de las sustancias lixiviables, incluyendo su relación con la seguridad del producto.
- 156.** El diseño del SSU debe garantizar el mantenimiento de la integridad durante todas las actividades involucradas en el proceso, especialmente la integridad estructural del componente de SSU bajo procesos extremos y sus condiciones de transporte, como por ejemplo procesos de congelamiento y descongelamiento. En este caso debe incluirse verificación integral de conexiones asépticas bajo estas circunstancias.

Liofilización

- 157.** La liofilización es un proceso crítico para los productos o materiales estériles. Como toda actividad que puede afectar la esterilidad de un producto o material debe estar considerada como una extensión del proceso de llenado aséptico. Los equipos de liofilizado y sus procesos deben estar diseñados para asegurar que la esterilidad de un producto o material se mantiene durante todo el tiempo de la liofilización, previniendo la contaminación microbiológica y de partículas. Las medidas de control deben estar determinadas en la "estrategia de control de contaminación" de la empresa.
- 158.** Los liofilizadores deben ser esterilizados antes de cada carga, incluyendo, de corresponder, el sistema de cierre de los envases parcialmente taponados. El equipo debe ser protegido de la contaminación luego de la esterilización.
- 159.** Las bandejas de los liofilizadores deben ser revisadas con frecuencia predeterminada para asegurar que no existan deformidades.
- 160.** La integridad del sistema debe ser monitoreada incluyendo el test de fuga. La fuga máxima permitida de aire en el liofilizador debe estar especificada.



Marta Estrella Gamarra Miró
Secretaría General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

161. En relación a la carga y descarga del liofilizador:

- a) La forma de realizar la carga del liofilizador debe estar especificada y documentada.
- b) El transporte de los insumos a liofilizar debe realizarse en ambiente grado A.
- c) Los patrones de flujo de aire no deben verse afectados negativamente por los dispositivos de transporte y ventilación de la zona de carga. Un nivel de limpieza Grado A debe ser mantenido y verificado cuando los recipientes no sellados se exponen al medio ambiente.
- d) Los utensilios utilizados durante la transferencia, para la carga o descarga del liofilizador (como bandejas, bolsas, dispositivos de colocación, pinzas, etc.), deben ser sometidos a un proceso de esterilización validado.
- e) Cuando los tapones no son presionados para cerrar los envases antes de abrir la cámara de liofilizador, los productos descargados deben permanecer en un ambiente grado A durante la manipulación posterior.

Acabado de productos estériles.

162. Los viales liofilizados parcialmente cerrados o las jeringas prellanadas deberán mantenerse en todo momento bajo condiciones de grado A hasta que el tapón sea completamente insertado o cerradas.

163. Los envases se cerrarán mediante métodos validados adecuadamente. El 100% de los envases cerrados por fusión como, por ejemplo, las ampollas de vidrio o plástico deben someterse a una prueba de integridad. De los otros envases, se someterán muestras a la prueba de integridad según procedimientos adecuados.

164. El sistema de cerrado para viales llenados asépticamente no está totalmente terminado hasta que el precinto de aluminio ha sido sellado en el vial taponado. Por tanto, el sellado del precinto debe realizarse lo más pronto posible tras la inserción del tapón.

164.1. Dado que el equipo utilizado para sellar los precintos de los viales puede generar grandes cantidades de partículas no viables, éste debe colocarse en una estación separada dotada de una extracción de aire adecuada.

164.2. El precintado de los viales puede llevarse a cabo como un proceso aséptico utilizando precintos esterilizados, o como un proceso limpio fuera de la zona aséptica. Cuando se lleva a cabo este último procedimiento, los viales deben protegerse por condiciones de grado A hasta que abandonen la zona aséptica, y después, los viales tapados deben protegerse con un suministro de aire de grado A hasta que el precinto haya sido sellado.

164.3. Los viales sin tapones o con tapones desplazados deberán rechazarse antes del precintado. Cuando en la estación de precintado sea necesaria la intervención humana, se utilizará la tecnología adecuada para prevenir el contacto directo con los viales y minimizar la contaminación microbiana.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

164.4. Para asegurar las condiciones requeridas y minimizar las intervenciones humanas directas en el proceso de precintado, pueden ser beneficiosas las barreras de acceso restringido y los aisladores.

165. En los envases cerrados al vacío se comprobará el mantenimiento de este vacío tras un periodo adecuado y previamente determinado y durante su vida útil.

166. Los envases de productos parenterales llenos deben inspeccionarse individualmente para detectar la contaminación por materia extraña u otros defectos. Si la inspección se hace visualmente, debe llevarse a cabo en condiciones adecuadas y controladas de iluminación y fondo. Los operarios cualificados que realicen la inspección deben someterse a controles periódicos de agudeza visual (al menos semestralmente) con lentes si los usan. Durante dicha inspección deben tener descansos frecuentes, los que deben registrarse. La cualificación debe realizarse usando sets de muestras apropiados y teniendo en consideración los peores escenarios (por ejemplo: tiempo de inspección, velocidad de línea, tamaño de los componentes o fatiga al final del turno). Cuando se utilicen otros métodos de inspección, el proceso debe validarse y se debe comprobar la eficacia del equipo/s al inicio y periódicamente. Dichos desafíos deben quedar registrados.

167. Los resultados de la inspección, los tipos de defectos y los niveles de las tendencias deben registrarse. El porcentaje de rechazados por diferentes defectos debe también ser analizados en los estudios de tendencias. Se deben investigar las tendencias adversas o descubrimientos de nuevos tipos de defectos. En el caso de productos ya comercializados, debe evaluarse el impacto del defecto como parte de la investigación.

Control de calidad.

168. El ensayo de esterilidad aplicado al producto terminado debe considerarse sólo como el último elemento de una serie de medidas de control mediante las que se garantice la esterilidad. Debe interpretarse como parte de un conjunto que incluya la revisión de los registros de las condiciones ambientales y del procesado del lote. El ensayo debe validarse respecto al producto correspondiente.

168.1. Los lotes que no pasan la prueba de esterilidad no pueden ser aprobados sobre la base de una segunda prueba, a menos que se lleve a cabo una investigación que demuestre que la prueba original no era válida.

169. En aquellos casos en los que se haya autorizado la liberación paramétrica, debe prestarse especial atención a la validación y la supervisión de todo el proceso de fabricación. (APÉNDICE 9)

170. Las muestras que se tomen para el ensayo de esterilidad deberán ser representativas del conjunto del lote, pero entre ellas deberán incluirse especialmente muestras tomadas de las partes del lote que se consideren con mayor riesgo de contaminación como, por ejemplo:

a) en el caso de productos que se hayan llenado asépticamente, las muestras incluirán envases llenados al principio y al final del lote y después de cualquier intervención significativa;



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

- b) en el caso de productos que se hayan sometido a esterilización por calor en su envase final, deberá procurarse tomar muestras procedentes de la parte potencialmente más fría de la carga.
- 171.** Para los productos inyectables, el agua para inyección, el producto intermedio (si corresponde) y el producto final deben ser controlados para detectar endotoxinas empleando un método establecido en la farmacopea y que haya sido validado para cada tipo de producto. Para soluciones parenterales de gran volumen, siempre se debe hacer el monitoreo de agua, los productos intermedios y el producto final. Cuando una muestra no pasa la prueba, se debe investigar la causa de la falla y se deben tomar las medidas necesarias. Se pueden utilizar métodos alternativos a los de la farmacopea si están validados, justificados y autorizados
- 172.** La esterilidad del producto terminado está garantizada por la validación del ciclo de esterilización en el caso de los productos terminalmente esterilizados, y por pruebas de simulación de proceso para corridas de productos procesados asépticamente. Los registros de procesamiento por lotes y, en el caso de procesamiento aséptico, los registros de la calidad ambiental, se deben examinar en conjunto con los resultados de las pruebas de esterilidad. El procedimiento de prueba de esterilidad se tiene que validar para un producto determinado.
- 173.** Se puede considerar el uso de métodos rápidos microbiológicos para sustituir los métodos microbiológicos tradicionales, y obtener resultados pronto sobre la calidad microbiológica de, por ejemplo, el agua, el medio ambiente o la biocarga, sólo si están correctamente validados y si se realiza una evaluación comparativa del método rápido propuesto respecto del método de farmacopea.





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

APÉNDICE 2

TOMA DE MUESTRAS DE MATERIALES DE PARTIDA Y DE ACONDICIONAMIENTO

Principio

La toma de muestras es una operación importante en la que sólo se toma una pequeña fracción de un lote. No pueden sacarse conclusiones válidas sobre la totalidad basándose únicamente en pruebas que se han realizado en muestras no representativas. Así pues, la correcta toma de muestras es una parte esencial de un sistema de Garantía de Calidad.

Nota: La toma de muestras se trata en la Parte A - Capítulo 6 de la presente Guía, puntos del 6.11 al 6.14. Éste apéndice proporciona información adicional sobre la toma de muestras de los materiales de partida y de acondicionamiento.

Personal

1. El personal que toma las muestras recibirá una formación regular, tanto inicial como continua, en las disciplinas pertinentes para la correcta toma de muestras. Esta formación incluirá:

- planes de toma de muestras,
- procedimientos escritos de toma de muestras y condiciones de almacenamiento hasta su análisis,
- técnicas y equipos para la toma de muestras,
- riesgos de contaminación y/o contaminación cruzada,
- precauciones que hay que tomar con respecto a sustancias inestables y/o estériles, tipos de envases,
- importancia de la evaluación del aspecto visual de materiales, envases y etiquetas,
- importancia del registro de cualquier circunstancia inesperada o inusual.

Materiales de partida

2. La identidad de un lote completo de un material de partida sólo puede garantizarse si se toman muestras individuales de todos los envases y se lleva a cabo un ensayo de identidad en cada muestra.

3. Se puede permitir tomar muestras de sólo algunos de los envases del lote, cuando se haya establecido un procedimiento validado para garantizar que ningún envase individual de material de partida se haya etiquetado incorrectamente. La validación tendrá en cuenta al menos los siguientes aspectos:

- naturaleza y grado de cumplimiento de los estándares de BPF del fabricante, del proveedor, del medio de transporte y las condiciones de almacenamiento previo a la recepción (si corresponde) y el conocimiento que tienen éstos de los requisitos de las Buenas Prácticas de Fabricación de la industria farmacéutica;
- el sistema de Garantía de Calidad del fabricante del material de partida; por inspecciones o estudios de tendencias de datos de control de calidad completos de los materiales de partida.



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



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

- las condiciones de fabricación en las que se ha producido y controlado el material de partida; naturaleza del material de partida y de los medicamentos en los que vaya a usarse.

Bajo estas premisas, es posible que pueda aceptarse un procedimiento validado que exima del ensayo de identidad en cada envase de material de partida que llegue, en los casos siguientes:

- materiales de partida procedentes de un fabricante o planta de fabricación de un único producto
- materiales de partida que llegan directamente de un fabricante o en el envase sellado del fabricante, cuando hay antecedentes de confianza y el comprador (el fabricante de medicamento) o un organismo acreditado han llevado a cabo auditorías regulares del sistema de Garantía de Calidad del fabricante y del sistema de transporte.

Debe validarse satisfactoriamente este procedimiento en el caso de:

- materiales de partida suministrados por intermediarios como los corredores (*brokers*) si no se conoce el origen de fabricación o no ha sido sometido a auditoría;
- materiales de partida destinados a ser usados en productos parenterales.

4. Podrá evaluarse la calidad de un lote de materiales de partida tomando y ensayando una muestra representativa. Pueden usarse para este propósito las muestras tomadas para los ensayos de identidad. El número de muestras tomadas para la preparación de una muestra representativa se determinará estadísticamente y se especificará en un plan de toma de muestras. También se definirá el número de muestras individuales que pueden mezclarse para formar una muestra compuesta, teniendo en cuenta la naturaleza del material, la información sobre el proveedor y la homogeneidad de la muestra compuesta.

5. Para los materiales de partida estériles deberá justificarse y registrarse el momento de realizar la toma de muestra para identificación de cada envase antes de su uso. Es aceptable la toma de muestra de materiales de partida estériles en forma concurrente con la elaboración del producto a efectos de minimizar los riesgos asociados a las aperturas y manipuleos de envases.

Material de acondicionamiento

6. El plan de toma de muestras para los materiales de acondicionamiento tendrá en cuenta al menos los puntos siguientes:

- la cantidad recibida,
- la calidad exigida,
- la naturaleza del material (p.ej. materiales de acondicionamiento primario y/o materiales impresos),
- los métodos de producción y
- el conocimiento que se tenga del sistema de Garantía de Calidad del fabricante de materiales de acondicionamiento basado en auditorías.

El número de muestras tomadas se determinará estadísticamente y se especificará en un plan de toma de muestras.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

APÉNDICE 3

MUESTRAS DE REFERENCIA Y MUESTRAS DE RETENCIÓN

1. Alcance

1.1 El presente APÉNDICE contiene requerimientos sobre la toma y conservación de muestras de referencia de materiales de partida, material de acondicionamiento y de productos terminados y de muestras de retención de productos terminados.

2. Principio

2.1 Las muestras se mantienen con dos propósitos; en primer lugar, para servir como muestra para controles analíticos y, en segundo lugar, para tener un ejemplar de producto completamente terminado. Por lo tanto, las muestras pueden incluirse en dos categorías:

Muestras de referencia: muestra de un lote de material de partida, material de acondicionamiento o de producto terminado que se conserva con el propósito de servir como muestra para análisis en caso de que sea necesario, durante el periodo de validez del lote en cuestión. Siempre que la estabilidad lo permita, se conservarán asimismo muestras de productos obtenidos en fases intermedias críticas de la fabricación (p. ej. aquellos que requieran controles analíticos y liberación) o de productos intermedios que se envíen fuera del control del fabricante.

Muestras de retención: muestra de un producto completamente acondicionado tomada de un lote de producto terminado. Se almacena con fines de identificación, por ejemplo, en lo referente a la presentación, material de acondicionamiento, etiquetado, prospecto, número de lote o fecha de caducidad si es necesario, durante el período de validez del lote en cuestión. En casos excepcionales, pueden satisfacerse estas necesidades sin almacenar muestras duplicadas, p. ej. cuando se acondicionan pequeñas cantidades de un lote para distintos mercados o en la producción de medicamentos muy caros.

Para los productos terminados, en muchos casos las muestras de referencia y de retención tendrán una apariencia idéntica, es decir, como unidades completamente acondicionadas. En tales circunstancias, las muestras de referencia y de retención pueden considerarse como intercambiables.

2.2 Es necesario que el titular de la autorización de comercialización, tal y como se especifica en las secciones 7 y 8, conserve muestras de referencia y/o retención de cada lote de producto terminado y, en el caso del fabricante, que conserve muestras de referencia de cada lote de material de partida (con ciertas excepciones, véase 3.2. más abajo) y/o productos intermedios cuando corresponda. Se puede aceptar que las muestras de los materiales de acondicionamiento impresos estén disponibles formando parte de los productos terminados que se conserven como muestras de referencia y/o retención.

2.3 Las muestras de referencia y/o retención sirven como un modelo del lote de producto terminado o de los materiales de partida, y pueden ser estudiadas en caso de, por ejemplo, reclamos de calidad relativas a la forma farmacéutica, dudas sobre el cumplimiento de las especificaciones contenidas en la autorización de comercialización, sobre etiquetado/acondicionado o informes de farmacovigilancia.



[Firma manuscrita]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

2.4 Se deben conservar registros de trazabilidad de las muestras y deberán estar disponibles para su revisión por las autoridades competentes.

3. Duración del almacenamiento

3.1 Las muestras de referencia y retención de cada lote de producto terminado deberán conservarse al menos hasta un año después de la fecha de caducidad. La muestra de referencia deberá encontrarse con el acondicionamiento primario correspondiente al producto terminado o en un envase del mismo material que el material de acondicionamiento primario en el que se comercializa el medicamento.

3.2 Las muestras de materiales de partida (distintas de los disolventes, gases o agua empleados en la fabricación) se conservarán durante al menos hasta un año después de la fecha de vencimiento del último lote del medicamento elaborado. Ese tiempo podrá ser más breve si el periodo de estabilidad del material, según conste en las especificaciones correspondientes, es más corto. Los materiales de acondicionamiento deberán conservarse durante el periodo de validez del producto terminado en cuestión.

4. Tamaño de las muestras de referencia y retención

4.1 La cantidad entre ambos tipos de muestras, de referencia y de retención, debe ser de un tamaño suficiente que permita llevar a cabo, al menos en tres ocasiones (dos obligatorias destinadas a la autoridad sanitaria y una opcional para uso del laboratorio), los controles analíticos completos del lote de acuerdo con el dossier de autorización de comercialización que ha sido evaluado y aprobado por la(s) autoridad(es) competente(s). Cuando el lote sea compartido por distintas presentaciones, las unidades para realizar los ensayos podrán provenir de las diferentes presentaciones del lote en cuestión. Cuando esto sea necesario, deberán utilizarse envases sin abrir para llevar a cabo cada serie de ensayos. Cualquier excepción propuesta a esto deberá justificarse, y ser acordada con la autoridad competente.

4.2 Las muestras de referencia deben ser representativas del lote de material de partida, producto intermedio o producto terminado del que se tomen. Pueden tomarse otras muestras para controlar alguna etapa crítica de un proceso (p. ej. comienzo o fin de un proceso). Cuando un lote se acondicione en dos o más operaciones distintas de acondicionado se deberá tomar, al menos, una muestra de retención de cada operación individual. Cualquier excepción propuesta a esto deberá justificarse, y ser acordada con la autoridad competente.

4.3 Se debe asegurar que todos los materiales y equipos analíticos necesarios para llevar a cabo todos los análisis establecidos en las especificaciones del producto están disponibles o pueden obtenerse fácilmente hasta un año tras la fecha de caducidad del último lote fabricado.

5. Condiciones de almacenamiento.

5.1 La conservación de las muestras de referencia de sustancias activas debe estar de acuerdo con las condiciones de conservación expresadas en el certificado del proveedor.



[Handwritten signature]
D.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

5.2 Las condiciones de almacenamiento de producto terminado deberán estar de acuerdo con la autorización de comercialización (p. ej. almacenamiento en refrigeración cuando sea pertinente).

6. Acuerdos por escrito

6.1 Cuando el titular de la autorización de comercialización no sea la misma entidad legal que la de la planta de fabricación, dentro del territorio Nacional, la responsabilidad de tomar las muestras de referencia/retención se establecerá en un acuerdo escrito entre ambas partes, conforme a lo dispuesto en el Capítulo 7 de la Guía de BPF.

6.2 La Persona Cualificada que certifique un lote para su puesta en el mercado deberá asegurar que todas las muestras de referencia y retención pertinentes estén disponibles en todo momento. Cuando sea necesario, las medidas que aseguren esta disponibilidad constarán en un acuerdo por escrito.

6.3 Cuando en la fabricación de un producto terminado intervenga más de una planta, la disponibilidad de acuerdos por escrito es clave para regular el muestreo.

7. Muestras de referencia - Generalidades

7.1 Las muestras de referencia están destinadas a la realización de controles analíticos y, por lo tanto, deberán estar, cuando sea necesario, a disposición del laboratorio de control de calidad. En el caso de materiales de partida y/o material de empaque, pueden estar en poder del elaborador y/o del titular del certificado de comercialización, conforme a lo establecido en el contrato. En el caso de productos terminados, las muestras se encontrarán en las instalaciones habilitadas del titular de la autorización de comercialización. Cualquier excepción propuesta a esto deberá justificarse, y ser acordada con la autoridad competente.

8. Muestras de retención - Generalidades

8.1 La muestra de retención debe representar el lote de producto terminado tal y como se ha distribuido.

9. Muestras de Referencia y Retención de productos de importación.

9.1 Cuando se abra el material de acondicionamiento secundario, por ejemplo, para sustituir el estuche o el prospecto, deberá conservarse una muestra de retención del medicamento por cada operación de acondicionamiento, dado que existe un riesgo de contaminación cruzada durante el estuchado. Es importante tener la capacidad de identificar rápidamente quien es el responsable en el caso de contaminación cruzada durante el acondicionamiento (el fabricante original o el importador que acondiciona), dado que esto afectaría al ámbito de cualquier retiro que se produzca.

10. Muestras de Referencia y retención en el caso de cierre de una empresa

10.1 Cuando un titular de una autorización de comercialización cesa en sus actividades definitivamente, es probable que sigan en el mercado muchos lotes de medicamentos que no hayan caducado. Para que esos lotes puedan seguir en el mercado, el titular deberá tomar medidas concretas para la transferencia de las muestras de referencia y retención



[Firma]
O.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

(y la documentación pertinente a efectos de BPF) a una instalación autorizada para su almacenamiento. El titular de una autorización de comercialización debe demostrar a la Autoridad Competente que las medidas para el almacenamiento son satisfactorias y que las muestras están disponibles para su análisis en caso necesario.

10.2 Si el laboratorio fabricante no está en condiciones de realizar las medidas necesarias, estas se podrán delegar en otro fabricante. El laboratorio titular de la autorización de comercialización es responsable de dicha delegación y de aportar toda la información que sea necesaria a la Autoridad Competente.

10.3 Estos requisitos son asimismo de aplicación en los casos de cese de actividades de un fabricante ubicado fuera del país. En estos casos, el importador es especialmente responsable de asegurar que se adoptan medidas necesarias para garantizar la disponibilidad de dichos tipos de muestras.



Maria Antonieta Vamara Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

APÉNDICE 4

CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN

Principio

Este APÉNDICE describe los principios de calificación y validación que son aplicables a las instalaciones, los equipos, los servicios y los procesos utilizados para la fabricación de medicamentos y puede ser, asimismo, utilizado como una orientación suplementaria para los principios activos según Parte B de la presente normativa-

Es un requisito de las normas de Buenas Prácticas de Fabricación el que los fabricantes controlen los aspectos críticos de sus operaciones particulares mediante la calificación y la validación a lo largo del ciclo de vida del producto y del proceso. Los fabricantes deben planificar las actividades de validación de manera tal que aseguren el cumplimiento de las exigencias regulatorias y la consistencia de los procesos y la seguridad y calidad de los productos.

Cualquier cambio planificado de las instalaciones, los equipos, los servicios y los procesos que pueda afectar a la calidad del producto, debe documentarse formalmente y debe evaluarse el impacto sobre el estado validado o sobre la estrategia de control.

Los sistemas informatizados utilizados para la fabricación de medicamentos también deben validarse, de acuerdo con los requisitos del APÉNDICE 5. Asimismo, deben tenerse en cuenta los conceptos y las orientaciones pertinentes expuestas en ICH Q8, Q9, Q10 y Q11.

General

Debe emplearse un enfoque de la gestión de riesgos para la calidad a lo largo de todo el ciclo de vida de un medicamento. Como parte de un sistema de gestión de riesgos para la calidad, las decisiones sobre el ámbito y el alcance de la calificación y de la validación deben basarse en una evaluación de riesgos justificada y documentada de las instalaciones, los equipos, los servicios y los procesos.

La validación retrospectiva ya no se considera un enfoque válido.

Los datos que respaldan los estudios de calificación y/o de validación, los cuales hayan sido obtenidos de fuentes externas a los programas propios de los fabricantes, podrán utilizarse siempre que este enfoque se haya justificado y exista una garantía suficiente de la existencia de sistemas de control adecuados durante todo el proceso de adquisición de tales datos.

1. ORGANIZACIÓN Y PLANIFICACIÓN DE LA CALIFICACIÓN Y DE LA VALIDACIÓN

1.1. Todas las actividades de calificación y de validación deben planificarse y debe tenerse en cuenta el ciclo de vida de las instalaciones, de los equipos, de los servicios, de los procesos y del producto.

1.2. Las actividades de calificación y de validación deben llevarse a cabo exclusivamente por personal cualificado, formado adecuadamente y con experiencia. El equipo responsable de realizar la validación debería representar a diferentes departamentos



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

involucrados en las actividades a calificar/validar. Deben seguir procedimientos aprobados.

- 1.3.** El personal responsable de calificación y de validación, dependiente del sistema de calidad definido por la empresa, puede no ser un gerente de calidad o un responsable de garantía de calidad. Sin embargo, debe haber una supervisión apropiada de la unidad de calidad sobre la totalidad del ciclo de vida de la validación.
- 1.4.** Los elementos claves del programa de calificación y de validación de la planta deben definirse con claridad y documentarse en un Plan Maestro de Validación (PMV) o en un documento equivalente.
- 1.5.** El PMV o documento equivalente debe definir el sistema de calificación y/o de validación e incluir, como mínimo, la información, o hacer referencia a la misma, sobre los siguientes aspectos:
 - i. Política de calificación y de validación;
 - ii. Estructura organizativa, incluidos los roles y las responsabilidades sobre las actividades de calificación y de validación;
 - iii. Resumen de las instalaciones, los equipos, los sistemas y los procesos de la planta de producción y el estatus de calificación y de validación;
 - iv. Gestión de los controles de cambios y de las desviaciones para la calificación y la validación;
 - v. Orientación sobre el desarrollo de los criterios de aceptación; análisis estadísticos a aplicar;
 - vi. Referencias a los documentos existentes;
 - vii. La estrategia de calificación y de validación, su vigencia incluida la recalificación, cuando sea de aplicación. viii. Formato de la documentación: el formato que se emplea para los protocolos e informes.
 - ix. Planificación y calendario.
- 1.6.** Cuando se trate de proyectos grandes y complejos, la planificación adquiere una mayor importancia y la elaboración de planes de validación independientes puede mejorar la claridad.
- 1.7.** Se debe utilizar un enfoque de gestión de riesgos para la calidad para las actividades de calificación y de validación. Las evaluaciones de riesgos deben repetirse, si se requiere, a la luz de un mayor conocimiento y comprensión provenientes de cualquier cambio durante la fase del proyecto o durante la producción comercial. Debe estar claramente documentada la manera en que las evaluaciones de riesgos se usan para apoyar las actividades de calificación y de validación.
- 1.8.** Deben incorporarse los controles adecuados al trabajo de calificación y de validación para asegurar la integridad de todos los datos obtenidos.

2. DOCUMENTACIÓN, INCLUIDO EL PMV

- 2.1.** Las Buenas Prácticas de Documentación son importantes para apoyar la gestión del conocimiento a lo largo de todo el ciclo de vida del producto.



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



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

- 2.2.** Todos los documentos generados durante la calificación y la validación deben ser aprobados y autorizados por el personal cualificado, de acuerdo a lo definido en el sistema de calidad farmacéutico.
- 2.3.** En los proyectos de validación complejos, se debe definir con claridad la interrelación entre los distintos documentos.
- 2.4.** Se deben elaborar protocolos de validación que definan los sistemas, los atributos y los parámetros críticos, y los criterios de aceptación asociados.
- 2.5.** Los documentos de calificación se pueden combinar, cuando sea apropiado, por ejemplo, la calificación de la instalación (del inglés *Installation Qualification, IQ*) y la calificación de operación (del inglés *Operational Qualification, OQ*).
- 2.6.** Cuando los protocolos de validación y demás documentación sean suministrados por un tercero que provee los servicios de validación, personal apropiado de la planta de producción debe confirmar su idoneidad y el cumplimiento con los procedimientos internos, antes de su aprobación. Los protocolos de dicho tercero pueden ser complementados con documentación y/ o protocolos de prueba adicionales antes de su uso.
- 2.7.** Cualquier cambio importante del protocolo aprobado producido durante la ejecución del mismo, como, por ejemplo, de los criterios de aceptación, parámetros de funcionamiento, etc., debe documentarse como una desviación y justificarse científicamente.
- 2.8.** Los resultados que no cumplan los criterios de aceptación previamente definidos, deben registrarse como una desviación, e investigarse completamente, de acuerdo con los procedimientos operativos estandarizados relacionados. Se analizarán en el informe las posibles consecuencias para la validación.
- 2.9.** Se deben incluir en el informe la revisión y las conclusiones de la validación, y los resultados obtenidos se deben resumir contrastándolos con los criterios de aceptación. Cualquier cambio posterior de los criterios de aceptación debe justificarse científicamente y se debe realizar una recomendación final como resultado de la validación.
- 2.10.** Se debe autorizar la liberación de manera formal para la realización de la siguiente etapa del proceso de calificación y de validación por el personal responsable pertinente, o bien como parte de la aprobación del informe de validación o bien como un documento resumido independiente.
- 2.10.1** La aprobación condicional para proceder a la realización de la siguiente etapa de calificación puede emitirse cuando ciertos criterios de aceptación o ciertas desviaciones no se hayan abordado plenamente, y exista una evaluación documentada, en la que se concluya que no hay un impacto significativo sobre la siguiente actividad.

2.11. Para resumir, los requerimientos relacionados con la Documentación asociada con la validación /calificación incluyen:

- Procedimientos operativos estándares (en inglés SOP's)
- Especificaciones



[Handwritten signature]
O.P. *[Handwritten name]*
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

- Plan Maestro de Validación (PMV)
- Protocolos de calificación y reportes
- Conclusiones

3. ETAPAS DE CALIFICACIÓN DE EQUIPOS, INSTALACIONES, SERVICIOS Y SISTEMAS.

3.1. La calificación debe estar completa antes de iniciar las actividades de validación.

3.1.1 En las actividades de calificación deben considerarse todas las etapas, desde el desarrollo inicial con los requerimientos de usuario hasta la finalización del uso del equipo, la instalación, el servicio o el sistema.

A continuación, se indican las principales etapas y se proponen algunos criterios, que podrían incluirse en cada etapa (aunque esto depende de las circunstancias individuales de cada proyecto y podrían ser diferentes en cada caso):

Especificación de los requisitos de usuario (del inglés *User Requirements Specification, URS*)

3.2. La especificación de los equipos, las instalaciones, los servicios o los sistemas debe definirse en una URS y/o en una especificación funcional. Los elementos esenciales de la calidad deben ser elaborados en esta etapa y cualquier riesgo de las BPF debe minimizarse hasta un nivel aceptable. El URS debe ser un punto de referencia a lo largo de todo el ciclo de vida de la calificación.

Calificación del diseño (del inglés *Design Qualification, DQ*)

3.3. El siguiente elemento en la calificación de equipos, instalaciones, servicios o sistemas es la DQ, donde se debe demostrar y documentar que el diseño cumple con las BPF. Durante la fase de calificación del diseño se deben verificar las URS.

Pruebas de aceptación en fábrica (del inglés *Factory Acceptance Testing, FAT*) y Pruebas de aceptación en planta (del inglés *Site Acceptance Testing, SAT*)

3.4. El equipo, especialmente si incorpora una tecnología novedosa o compleja, se puede evaluar, si procede, antes de la entrega, en la instalación del proveedor.

3.5. Antes de su instalación, se debe confirmar, en la instalación del proveedor, que el equipo cumple con la URS y/ o la especificación funcional, si procede.

3.6. Cuando sea apropiado y esté justificado, la revisión de la documentación y algunas de las pruebas pueden realizarse durante la etapa FAT u otras etapas, sin la necesidad de repetirlas durante la ejecución de la IQ/ OQ en la propia planta de producción, siempre que se pueda demostrar que la funcionalidad no se ve afectada por el transporte y la instalación del equipo.

3.7. Las pruebas FAT deben complementarse con la ejecución de las pruebas SAT tras la recepción del equipo en la planta de producción.

Calificación de la instalación (del inglés *Installation Qualification, IQ*)



[Firma]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

3.8. La IQ se debe realizar en el caso de equipos, instalaciones, servicios o sistemas.

3.9. La IQ debe incluir, entre otros aspectos, lo siguiente:

- i. Comprobación de que la instalación de los componentes, los instrumentos, los equipos, las conexiones y los servicios es conforme con los planos y especificaciones de ingeniería;
- ii. Verificación de la correcta instalación según los criterios previamente definidos; iii. Recopilación y cotejo de las instrucciones de funcionamiento y de trabajo del proveedor y de las exigencias de mantenimiento. Comprobación de la existencia de especificaciones, esquemas, manuales, listados de los componentes y detalles del proveedor;
- iv. Calibración del instrumental;
- v. Verificación de los materiales de construcción.

Calificación de operación (del inglés *Operational Qualification, OQ*)

3.10 La OQ normalmente se realiza después de la ejecución de la IQ, pero dependiendo de la complejidad del equipo, puede llevarse a cabo como una calificación de la instalación y de operación (IOQ) conjunta.

3.11 La OQ debe incluir, entre otros aspectos, lo siguiente:

- i. Pruebas que se hayan desarrollado a partir del conocimiento sobre los procesos, los sistemas y los equipos, para asegurar que el sistema opera en concordancia con lo diseñado;
- ii. Pruebas para confirmar los límites de funcionamiento máximos y mínimos y/ o las condiciones representativas del "peor caso" incluyendo funcionamiento de alarmas de corresponder.
- iii. Verificación de la calibración de los instrumentos, de corresponder.

3.12 La conclusión de una OQ de forma satisfactoria debe permitir la finalización y aprobación de los procedimientos estándares de trabajo y de limpieza, la formación de los operarios y la definición de las exigencias sobre el mantenimiento preventivo.

Calificación de desempeño /ejecución del proceso (del inglés *Performance Qualification, PQ*)

3.13 Normalmente la PQ debe efectuarse una vez concluidas satisfactoriamente la IQ y la OQ. Sin embargo, en ciertos casos puede ser apropiado realizarla junto con la OQ o la validación del proceso.

3.14 La PQ debe incluir, entre otros aspectos, lo siguiente:

- i. Pruebas, empleando materiales de producción, o producto simulado, que hayan demostrado tener un comportamiento equivalente, en condiciones normales de funcionamiento, al de los tamaños de lote considerados como "peor caso". Se debe justificar la frecuencia del muestreo utilizada para confirmar que el proceso está controlado;
- ii. Las pruebas deben cubrir el rango de funcionamiento del proceso previsto, salvo que se disponga de pruebas documentadas procedentes de las fases de desarrollo que confirmen los rangos de funcionamiento.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

4. RECALIFICACIÓN

- 4.1.** Se deben evaluar los equipos, las instalaciones, los servicios y los sistemas, con una frecuencia apropiada, para confirmar que permanecen en un estado de control. La frecuencia de la recalificación puede estar determinada en base a factores tales como análisis de resultados de la calibración, verificación y mantenimiento.
- 4.2.** Cuando se requiera una recalificación y ésta se deba ejecutar en un periodo de tiempo específico, dicho período debe estar justificado y los criterios de evaluación definidos. Además, se debe evaluar la posibilidad de que se produzcan pequeños cambios conforme al avance del tiempo.

5. Calibración y verificación

- 5.1.** La calibración y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos, de corresponder, usados en producción y control de calidad deben programarse a intervalos regulares.
- 5.2.** El personal responsable de realizar la calibración y el mantenimiento preventivo debe poseer la cualificación y formación adecuada a sus responsabilidades.
- 5.3.** El programa de calibración debe estar disponible y debe proveer la información relacionada a las personas responsables, la frecuencia de realización con sus intervalos y las acciones a realizar con sus respectivos registros. La información relacionada a los estándares de calibración a utilizar, los límites de aceptación y acciones a realizar en caso de identificar problemas se detallarán en los protocolos propios de cada instrumento o equipo.
 - 5.3.1** El programa de mantenimiento preventivo debe estar disponible. Debe incluir descripción de las actividades a realizar en tiempo y forma para el funcionamiento estable del equipo/instrumento/servicio. Se deben mantener los registros correspondientes y se debe iniciar un desvío en caso de no cumplimiento de la actividad.
- 5.4.** Los registros de la calibración deben incluir la identificación de los estándares usados (por ejemplo, nacionales, regionales o internacionales) y su certificación correspondiente.
- 5.5.** Los instrumentos, equipos y otros dispositivos deben estar codificados y rotulados indicando el estatus de la calibración, la fecha de la siguiente recalibración.

6. VALIDACIÓN DEL PROCESO - CONSIDERACIONES GENERALES

- 6.1.** Las exigencias y principios esbozados en esta sección son aplicables a la producción de todas las formas farmacéuticas. Estos cubren la validación inicial de los procesos nuevos, la validación posterior de los procesos modificados, la transferencia de procesos entre plantas de producción y la verificación de los procesos en curso. Está implícito en este APÉNDICE, que debe estar disponible un proceso de desarrollo del producto robusto, que posibilite efectuar una validación del proceso satisfactoria.
- 6.2.** El enfoque, incluido en este APÉNDICE, debe aplicarse para vincular el desarrollo del producto y el proceso de fabricación. Las actividades deben asegurar la validación



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



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

del proceso de producción comercial y el mantenimiento del proceso en un estado de control durante la producción comercial rutinaria.

- 6.3.** Los procesos de producción pueden desarrollarse utilizando un enfoque tradicional o un enfoque de verificación continua. Sin embargo, independientemente del enfoque utilizado, debe demostrarse que los procesos son robustos y se debe garantizar una calidad constante del producto, antes de que cualquier producto sea liberado al mercado. Los procesos de producción en los que se utiliza el enfoque tradicional deben someterse a un programa de validación prospectiva, siempre que sea posible, antes de la certificación del producto. La validación retrospectiva solamente es aceptable para procesos ya establecidos y será inadecuada cuando se han producido cambios recientes en la composición de producto, en los procedimientos de elaboración o en el equipamiento empleado.
- 6.4.** La validación del proceso de nuevos productos debe cubrir todas las concentraciones que se pretende comercializar y todas las plantas de producción. Se podría justificar el "bracketing" para nuevos productos basándose en un conocimiento amplio del proceso desde la etapa de desarrollo, en conjunción con un programa de verificación en curso apropiado.
- 6.5.** En la validación del proceso de productos que son transferidos de una planta de producción a otra o dentro de la misma planta de producción, el número de lotes de validación podría reducirse utilizando el enfoque de "bracketing". Sin embargo, debe estar disponible el conocimiento existente sobre el producto, incluido el contenido de la validación anterior. Se puede usar el enfoque de "bracketing", si estuviera justificado, para las diferentes concentraciones, tamaños de lote, presentaciones y tipos de envases.
- 6.6.** Para la transferencia de productos a otra planta de producción, el proceso de producción y los controles deben cumplir con la autorización de comercialización. Si fuera necesario, se deben presentar las modificaciones de la autorización de comercialización pertinentes.
- 6.7.** La validación del proceso debe establecer si todos los atributos de calidad y los parámetros de proceso, que se consideran importantes para garantizar el estado validado y una calidad del producto aceptable, pueden alcanzarse de forma constante mediante el proceso. Se debe documentar claramente la base sobre la cual los parámetros de proceso y los atributos de calidad se identificaron como críticos o no críticos, teniendo en cuenta los resultados de la evaluación de riesgos.
- 6.8.** Normalmente los lotes fabricados para la validación del proceso deben ser del mismo tamaño que los lotes a escala comercial previstos, y debe justificarse el uso de cualquier otro tamaño de lote.
- 6.9.** Los equipos, las instalaciones, los servicios y los sistemas utilizados para la validación del proceso deben estar calificados. Los métodos analíticos estarán validados para su uso previsto.
- 6.10.** Para todos los productos, independientemente del enfoque utilizado, el conocimiento sobre el proceso obtenido a partir de los estudios de desarrollo o de otras



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

fuentes, debe estar accesible para la planta de producción, salvo que se justifique lo contrario, y constituir la base para las actividades de validación.

- 6.11.** En la fabricación de los lotes de validación del proceso, debe estar involucrado el personal de producción, de desarrollo o de transferencia procedente de otras plantas de producción. Los lotes deben ser fabricados solamente por personal cualificado de conformidad con las BPF, utilizando documentación aprobada. Para facilitar la comprensión del producto, se espera que el personal de producción esté involucrado en la fabricación de los lotes de validación.
- 6.12.** Los proveedores de materias primas y de materiales de acondicionamiento críticos deben estar calificados antes de la fabricación de los lotes de validación. De lo contrario, se debe documentar una justificación, basada en la aplicación de los principios de gestión de riesgos para la calidad.
- 6.13.** Es especialmente importante que, con el objetivo de confirmar una estrategia de control del proceso determinada, se disponga del conocimiento subyacente del proceso para la justificación del espacio de diseño y para el desarrollo de cualquier modelo matemático, en caso de ser utilizados.
- 6.14.** En el caso de que se vayan a liberar al mercado los lotes de validación, esto debe estar previamente definido. Las condiciones en las que estos lotes se hayan fabricado deberán cumplir plenamente los requisitos de las BPF, los criterios de aceptación de la validación, cualquier criterio de la verificación del proceso continua (si se utiliza) y con la autorización de comercialización.
- 6.15.** La Validación debe ser realizada para: a- nuevos fabricantes, productos, equipos, servicios y sistemas, procesos y procedimientos; b- a intervalos de tiempo periódicos y predeterminados y c- cuando se realicen cambios mayores
- 6.15.1** Los fabricantes deben identificar que trabajos de validación son necesarios realizar para asegurar que los aspectos críticos de las operaciones están apropiadamente bajo control. Los cambios significativos de locales, equipos y procesos que pueden afectar o estar relacionados con la calidad del producto deben estar validados. Un análisis de riesgo debe ser aplicado para determinar el alcance y extensión de la validación requerida.
- 6.15.2** La Revalidación periódica puede ser sustituida con evaluaciones periódicas de datos e información complementaria demostrando que el estado validado o calificado sigue manteniéndose en el transcurso del tiempo evaluado.

Validación concurrente del proceso

6.16. En circunstancias excepcionales, cuando exista una sólida relación beneficio-riesgo para el paciente, puede ser aceptable el no haber completado un programa de validación antes de dar comienzo a la producción rutinaria y podría utilizarse la validación concurrente. Sin embargo, la decisión de llevar a cabo una validación concurrente debe estar justificada, documentada en el PMV para su conocimiento y contará con la aprobación de personal autorizado.

6.17. Cuando se haya adoptado un enfoque de validación concurrente, deben existir los suficientes datos que avalen la conclusión de que el lote de producto es uniforme y



[Handwritten signature]
Marta Gamarra Mir
Directora Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

cumple con los criterios de aceptación definidos. Los resultados y la conclusión deben estar documentados formalmente y deben estar disponibles para la persona cualificada autorizada antes de la certificación y liberación del lote.

Validación tradicional del proceso

- 6.18.** En el enfoque tradicional, se fabrica un número de lotes de producto terminado en condiciones de rutina para confirmar su reproducibilidad.
- 6.19.** El número de lotes fabricados y el número de muestras tomadas deben basarse en los principios de gestión de riesgos para la calidad, deben permitir establecer el rango normal de variación y las tendencias, y deben proporcionar los datos suficientes para la evaluación. Cada fabricante debe determinar y justificar el número de lotes necesario para demostrar, con un alto nivel de seguridad, que el proceso es capaz de proporcionar de manera consistente un producto de calidad.
- 6.20.** Sin perjuicio de lo establecido en el punto 6.19, en general, se considera aceptable que la validación del proceso pueda estar constituida por un mínimo de tres lotes consecutivos, producidos en las condiciones de rutina y acotados en el tiempo para proveer consistencia. Puede estar justificado un número alternativo de lotes, teniendo en cuenta si se usan métodos estándares de fabricación y si ya se utilizan productos o procesos similares en la planta de producción. Puede ser necesario complementar el ejercicio de validación inicial de tres lotes con datos adicionales obtenidos de lotes posteriores, como parte de un ejercicio de verificación en curso del proceso.
- 6.21.** Debe prepararse un protocolo de validación del proceso que defina los parámetros de proceso críticos (del inglés *Critical Process Parameters, CPP*), los atributos de calidad críticos (del inglés *Critical Quality Attributes, CQA*) y los criterios de aceptación asociados, los cuales deben basarse en los datos de desarrollo o en el conocimiento documentado del proceso. Los Controles a tiempos determinados en la línea (*in-line*), dentro del proceso (*on-line*) o fuera de la línea (*at-line*) pueden ser usados para monitoreo del desempeño del proceso y la calidad del producto. Los resultados de los atributos de calidad de los materiales de partida o componentes, controles en proceso, productos intermedios, graneles y productos terminados deben registrarse. Se debe incluir la verificación de los atributos, parámetros y puntos finales de cada etapa, realizar estudios de tendencias de los controles de calidad y parámetros críticos de proceso.
- 6.22.** Los protocolos de validación de proceso deben incluir, entre otros aspectos, los siguientes:
- i. una breve descripción del proceso y una referencia al Documento/Registro Maestro de Producción respectivo; incluyendo parámetros de operación, límites del proceso y componentes (materia prima)
 - ii. las funciones y responsabilidades;
 - iii. un resumen de los CQAs a investigar;
 - iv. un resumen de los CPPs y sus límites asociados;
 - v. un resumen de otros atributos y parámetros (no críticos) que serán investigados o monitoreados durante la actividad de validación y las razones de su inclusión;
 - vi. la lista de los equipos/instalaciones que se van a utilizar (incluidos los equipos de medición/monitoreo/registro) junto con su estado de calibración y calificación;



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



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

- vii. los métodos analíticos a utilizar y su validación, según corresponda;
- viii. los controles en proceso propuestos con los criterios de aceptación y la razón o razones por las cuales se selecciona cada control en proceso;
- ix. los ensayos adicionales a realizar con los criterios de aceptación;
- x. el plan de muestreo y el fundamento de éste (muestras a tomar, quién, dónde, cuándo, cómo, cuantas y qué cantidad o tamaño);
- xi. los métodos para registrar y evaluar los resultados; con descripción de los modelos estadístico a utilizar;
- xii. proceso de certificación y liberación de lotes.

6.1.1 Puede ser útil el uso de un diagrama de flujo con todas las operaciones y controles del proceso a ser validado. Cuando un análisis de riesgo se realice para una etapa los pasos previos y siguientes de la operación deben estar considerados. Se pueden realizar y registrar modificaciones al diagrama de flujo, cuando sea apropiado, las que se incluirán como parte de la documentación de validación.

Verificación continua del proceso

6.23. En el caso de productos diseñados por un enfoque de calidad por diseño (del inglés *Quality by Design, QbD*), donde se ha demostrado científicamente durante la fase de desarrollo que la estrategia de control establecida proporciona un alto grado de garantía de que se obtiene un producto de calidad, se puede, utilizar la verificación continua del proceso como una alternativa a la validación tradicional del proceso.

6.24. Debe definirse el método por el cual se verificará el proceso. Debe haber una estrategia de control, basada en el conocimiento científico, para los atributos requeridos de los materiales entrantes, atributos de calidad críticos y parámetros de proceso críticos, que confirmen la consecución del producto. Esto también debe incluir una evaluación periódica de la estrategia de control. Se pueden utilizar como herramientas la tecnología analítica de procesos, (del inglés *Process Analytical Technology, PAT*, controles y monitoreo en línea (in - line), dentro de la línea (on - line) y fuera de la línea (at - line) que aseguran el control del proceso durante la manufactura), y el control estadístico correspondiente. Cada fabricante debe determinar y justificar el número de lotes necesarios para demostrar, con un alto nivel de seguridad, que el proceso es capaz de proporcionar de manera consistente la calidad del producto.

6.25. Los principios generales establecidos en los ítems 6.1 a 6.15 siguen siendo aplicables en este caso.

Enfoque híbrido

6.26. Puede aplicarse un enfoque híbrido entre el enfoque tradicional y el enfoque de la verificación continua del proceso, cuando haya una cantidad sustancial de conocimiento y de entendimiento del producto y del proceso procedente de la experiencia adquirida durante la producción y de los datos históricos de lotes.

6.27. Este enfoque también puede usarse para cualquier actividad de validación a realizar como consecuencia de cambios o durante la verificación continua del proceso, incluso aunque el producto fuera inicialmente validado utilizando un enfoque tradicional.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

Verificación en curso del proceso durante el ciclo de vida

6.28. Los siguientes puntos (6.28 al 6.32) son aplicables a los tres enfoques para los procesos de validación mencionados anteriormente, es decir, tradicional, verificación continua e híbrido.

6.29. Los fabricantes deben realizar el monitoreo de la calidad del producto para asegurar el mantenimiento de un estado de control durante todo el ciclo de vida del producto con una evaluación de las tendencias relevantes del proceso.

6.30. La frecuencia y el alcance de la verificación en curso del proceso deben revisarse periódicamente. En cualquier momento a lo largo de todo el ciclo de vida del producto, puede ser adecuado modificar los requisitos teniendo en cuenta el nivel de comprensión actual del proceso y de su comportamiento.

6.31. La verificación en curso del proceso debe llevarse a cabo en virtud de un protocolo aprobado o documentos equivalentes y su correspondiente informe debe prepararse para documentar los resultados obtenidos. Deben utilizarse herramientas estadísticas, cuando corresponda, para apoyar cualquier conclusión con respecto a la variabilidad y capacidad de un determinado proceso y para garantizar un estado de control.

6.32. La verificación en curso del proceso debe aplicarse durante todo el ciclo de vida del producto para apoyar el estado validado del proceso y la revisión de la calidad del producto. También se deben considerar los cambios incrementales con el tiempo y la necesidad de cualquier acción adicional, (por ejemplo, mejorar el muestreo).

7. VERIFICACIÓN DEL TRANSPORTE

7.1. Los productos terminados, los medicamentos en investigación, los productos a granel y las muestras deben transportarse desde las plantas de producción de acuerdo con las condiciones definidas en la autorización de comercialización o de corresponder, de acuerdo con lo justificado por el fabricante.

7.2. Se reconoce que la verificación del transporte puede suponer un reto debido a los factores variables implicados, sin embargo, las rutas de transporte deben estar claramente definidas. Durante la verificación del transporte deben considerarse también los cambios estacionales y otras variaciones.

7.3. Se debe realizar una evaluación de riesgos para considerar el impacto que pueden tener en el proceso de transporte otras variables, diferentes a aquellas que son continuamente controladas y monitoreadas, como, por ejemplo, los retrasos durante el transporte, el fallo en los equipos de monitoreo, el relleno de nitrógeno líquido, la susceptibilidad del producto y cualquier otro factor pertinente.

7.4. Debido a las condiciones variables esperadas durante el transporte, se debe realizar un monitoreo continuo y un registro de las condiciones ambientales críticas a las que el producto pudiera estar sometido, a menos que se pueda justificar de otra manera.

VALIDACIÓN DEL ACONDICIONAMIENTO



[Handwritten signature]
D^{ra} María 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

8.1. Cualquier variación en los parámetros de procesamiento del equipo, especialmente durante el acondicionamiento primario, puede tener un impacto significativo en la integridad y en el correcto funcionamiento del envase, como, por ejemplo, blisters, sobres y componentes estériles y, por tanto, se deben calificar los equipos de acondicionamiento primario y secundario de productos terminados y de productos a granel.

8.2. La calificación de los equipos utilizados para el acondicionamiento primario debe llevarse a cabo en los rangos de trabajo máximos y mínimos definidos para los parámetros de proceso críticos, tales como, temperatura, velocidad del equipo y presión de sellado o cualquier otro factor.

9. CALIFICACIÓN DE SERVICIOS

9.1. La calidad del vapor, agua, aire, otros gases, etc. debe confirmarse después de la instalación siguiendo las etapas de calificación descritas anteriormente en la sección 3.

9.2. El periodo y el alcance de la calificación del servicio debe reflejar cualquier cambio estacional, si es aplicable, y el uso previsto del servicio. Se deben realizar controles programados de la calidad del insumo producido por el servicio.

9.3. Para mitigar cualquier riesgo de fallo, debe llevarse a cabo una evaluación de riesgos cuando pudiera haber contacto directo con el producto, como por ejemplo en los Sistemas de Calefacción, Ventilación y tratamiento de Aire (HVAC), o un contacto indirecto con el producto, como a través de intercambiadores de calor.

10. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

10.1. Todos los métodos de análisis usados en las actividades de calificación, validación o limpieza deben validarse con unos límites de detección y cuantificación adecuados, cuando sea necesario.

10.2. Cuando se lleven a cabo análisis microbiológicos de un producto, el método debe validarse para confirmar que el producto no influye en la recuperación de microorganismos.

10.3. Cuando se lleven a cabo análisis microbiológicos de superficies en las salas limpias, el método analítico debe validarse para confirmar que los agentes desinfectantes o esporicidas utilizados no influyen en la recuperación de microorganismos.

11. VALIDACIÓN DE LA LIMPIEZA

11.1. La validación de la limpieza debe realizarse con el fin de confirmar la efectividad de cualquier procedimiento de limpieza en todos los equipos que estén en contacto con el producto. Se pueden usar productos simulados con una justificación científica apropiada. Cuando se agrupen tipos similares de equipos, se requiere una justificación de la elección del equipo específico seleccionado para la validación de la limpieza.

11.2. La comprobación visual de la limpieza es un punto importante de los criterios de aceptación para la validación de limpieza. Generalmente no es aceptable utilizar



Antonia Gabriela García Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

únicamente este criterio. Tampoco se considera un enfoque aceptable la repetición de la limpieza y el reanálisis hasta obtener resultados aceptables de residuos.

11.3. Se reconoce que puede transcurrir algún tiempo hasta que el programa de validación de la limpieza se haya completado y que puede requerirse una verificación tras cada lote. Los datos procedentes de la verificación deben ser suficientes para apoyar una conclusión de que el equipo está limpio y disponible para su uso posterior.

11.4. La validación debe considerar el nivel de automatización del proceso de limpieza. Cuando se use un proceso automático, debe validarse el rango normal de funcionamiento especificado de los servicios y los equipos.

11.5. Se debe realizar para todos los procesos de limpieza una evaluación para determinar los factores variables que influyen en la efectividad y en el resultado de la limpieza, como, por ejemplo, los operarios, el nivel de detalle en los procedimientos de limpieza tales como tiempos de lavado y enjuague, etc. Si se han identificado factores variables, deben utilizarse las situaciones de peor caso como la base para los estudios de validación de la limpieza.

11.6. Los límites para los residuos del producto deben basarse en una evaluación toxicológica. La justificación de los límites seleccionados debe documentarse en una evaluación de riesgos que incluya todas las referencias de soporte. Deben establecerse límites para la eliminación de los productos de limpieza utilizados. Los criterios de aceptación deben considerar el posible efecto acumulativo de los diferentes elementos de los equipos que intervienen en la línea de proceso. Se deberán justificar los cálculos empleados para el límite de residuo permitido contemplando los factores de seguridad que corresponden.

11.6.1 Es conocido que las macromoléculas terapéuticas y los péptidos se degradan y desnaturalizan cuando se exponen a valores extremos de pH y/ o al calor, y que pueden llegar a ser farmacológicamente inactivos. Por tanto, en estas circunstancias puede no ser aplicable una evaluación toxicológica.

11.6.2 Si no fuera posible realizar el ensayo para determinar los residuos de un producto específico, se pueden seleccionar otros parámetros representativos, como, por ejemplo, Carbono Orgánico Total (TOC) y conductividad. Al ser métodos inespecíficos debe existir, para el método seleccionado y los criterios de aceptación, una justificación científica técnicamente demostrable.

11.7. Durante el desarrollo de los protocolos de validación de limpieza, debe considerarse el riesgo que representan la contaminación microbiana y por endotoxinas.

11.8. Debe tenerse en cuenta la influencia del tiempo transcurrido entre la producción y la limpieza y el tiempo transcurrido entre la limpieza y el uso, para definir los tiempos de espera de los equipos sucios y de los equipos limpios en el proceso de limpieza.

11.9. En el caso de que se realice una producción por campañas, debe considerarse el impacto sobre la facilidad de la limpieza al final de la campaña, y la duración máxima de la campaña (en tiempo y/ o en número de lotes) debe ser la base para los trabajos de validación de la limpieza.



[Handwritten signature]
DIRECCIÓN NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA
DIRECTORA GENERAL



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

11.10. Cuando se utilice el enfoque de peor caso de producto como un modelo de validación de la limpieza, debe proporcionarse una justificación científica para la selección del peor caso de producto y debe evaluarse el impacto que puede tener la introducción de productos nuevos en la planta de producción. Los criterios para la determinación del peor caso pueden incluir solubilidad, facilidad de limpieza, toxicidad y potencia.

11.11. En los protocolos de validación de la limpieza se deben especificar o se debe hacer referencia a los lugares objeto de muestreo, a la justificación de la selección de estos lugares y se deben definir los criterios de aceptación.

11.12. El muestreo debe llevarse a cabo mediante hisopos y/o agua del último enjuague o por otros medios en función de los equipos de producción y la solubilidad de los residuos. Ni los materiales de muestreo ni el método deben influir en el resultado. Con todos los métodos de muestreo utilizados, debe demostrarse que es posible la recuperación desde todos los materiales en contacto con producto.

11.13. Para demostrar que el método de limpieza está validado, el procedimiento debe efectuarse un número apropiado de veces basado en una evaluación de riesgos, y se deben cumplir los criterios de aceptación. Podría considerarse aceptable que la validación de la limpieza sea realizada como mínimo en tres aplicaciones consecutivas del procedimiento de limpieza en las condiciones de rutina, con resultados satisfactorios.

11.14. Si un proceso de limpieza no es efectivo o no es apropiado para algún equipo, se deben utilizar equipos dedicados o adoptar otras medidas adecuadas para cada producto.

11.15. Cuando se realice una limpieza manual del equipo, es especialmente importante que la efectividad del proceso manual de limpieza sea confirmada con una frecuencia justificada en base a un análisis de riesgo que incluya las características del producto.

12. CONTROL DE CAMBIOS

12.1. El control de cambios es una parte importante dentro de la gestión del conocimiento y debe gestionarse dentro del sistema de calidad farmacéutico.

12.2. Deben existir procedimientos escritos que describan las acciones a realizar si se propone un cambio planificado en un material de partida, en un componente de un producto, en un proceso, en un equipo, en las instalaciones, en la gama de productos, en el método de producción o de ensayo, en el tamaño de lote, en el espacio de diseño o cualquier otro cambio durante el ciclo de vida del producto que pueda afectar a la calidad del producto o a la reproducibilidad.

12.3. Cuando se utilice el espacio de diseño, se debe considerar el impacto de los cambios sobre el espacio de diseño registrado dentro de la autorización de comercialización y evaluar la necesidad de cualquier acción regulatoria.

12.4. La gestión de riesgos para la calidad debe utilizarse para evaluar los cambios planificados, para determinar el impacto potencial sobre la calidad del producto, los sistemas de calidad farmacéuticos, la documentación, la validación, la calibración, el mantenimiento, la situación regulatoria y sobre cualquier otro sistema, para evitar consecuencias no deseadas y para planificar cualquier validación, verificación o revalidación del proceso que sea necesaria.



[Handwritten signature]
O.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

12.5. Cualquier cambio debe ser autorizado y aprobado por las personas responsables o por el personal al que se le haya delegado la función, de acuerdo al sistema de calidad farmacéutico.

12.6. La documentación de soporte, como, por ejemplo, las copias de los documentos, deben revisarse para confirmar que el impacto del cambio se ha demostrado antes de la aprobación final.

12.7. Después de la implementación, y cuando se apropiado, debe llevarse a cabo una evaluación de la efectividad del cambio para confirmar que dicho cambio ha sido exitoso.

13. Revalidación después de un cambio

13.1. La revalidación debe ser realizada después de un cambio que pueda tener un efecto en el proceso, procedimiento, calidad de un producto y/o las características de un producto. La revalidación debe estar incluida en el procedimiento de control de cambios.

13.2. La extensión de la revalidación dependerá de la naturaleza y la significancia del o los cambios

13.3. Los cambios no deben afectar adversamente la calidad de los productos ni las características de los procesos.

13.4. Los cambios que requieren revalidación deben estar definidos en el Plan de Validación y se deben considerar, entre otros, los siguientes casos:

- a.- cambios en los materiales de partida (por ejemplo, propiedades físicas como densidad, viscosidad o distribución de tamaños de partículas) que puedan afectar al proceso o producto;
- b.- cambios de elaborador de materiales de partida;
- c.- transferencia de procesos a un establecimiento diferente (incluye cambios en las áreas e instalaciones propias que pueden influir en el proceso);
- d.- cambios de material de acondicionamiento primario (por ejemplo, sustitución de plástico por vidrio);
- e.- cambios en el proceso de manufactura (por ejemplo, tiempos de mezclado o temperaturas de secado o equipos de secado, adición de sistemas automáticos de detección, instalación de nuevo equipamiento, reparaciones mayores de equipos y averías);
- f.- cambios en áreas de producción (otro sitio de fabricación o modificación de estructura);
- g.- cambios en el sistema de soporte (por ejemplo, nuevo sistema de tratamiento de agua);
- h.- detección de tendencias de calidad negativas.

Cambios de equipamiento que incluye el reemplazo de equipos con las mismas características de funcionamiento no requieren revalidación. Cambios de partes de un equipo, por ejemplo, instalación de una nueva bomba centrífuga que reemplaza a una de modelo anterior no necesariamente requiere revalidación.



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



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

13. GLOSARIO

A continuación, se dan las definiciones de los términos relativos a la calificación y la validación que no se dan actualmente en otras secciones de la presente guía.

Atributo de Calidad Crítico (CQA) Una propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que debe encontrarse dentro de un límite, rango o distribución aprobado para asegurar la calidad del producto deseada (ICH Q8).

Calidad por diseño Un enfoque sistemático que comienza con unos objetivos previamente definidos y que enfatiza la comprensión de los productos y de los procesos y el control del proceso, basándose en el rigor científico y en la gestión de riesgos para la calidad.

Ciclo de vida Todas las fases de la vida de un producto, un equipo o una instalación desde el desarrollo inicial o uso hasta la discontinuación de su uso.

Consecución del producto La obtención de un producto con los atributos de calidad que cumple con las necesidades de los pacientes, de los profesionales de la salud y de las autoridades reguladoras y con los requisitos internos de los clientes. (ICH Q10)

Control at-line (fuera de línea) Análisis de la muestra removida, en la proximidad de la línea de proceso.

Control in-line (en la línea). Análisis de la muestra sin removerla de la línea del proceso, puede ser destructivo o no.

Control on-line (dentro de la línea) Análisis de la muestra que es desviada en el proceso de manufactura y puede retornar al proceso.

Control de cambios Un sistema formal por el cual representantes cualificados de las disciplinas apropiadas evalúan los cambios propuestos o realizados que pudieran afectar el estado validado de las instalaciones, los sistemas, los equipos o los procesos. Su objetivo es determinar las acciones necesarias para garantizar y documentar que el sistema se mantiene en estado validado.

Calificación del Diseño (DQ) La verificación documentada de que el diseño propuesto para las instalaciones, los sistemas y los equipos es adecuado para la finalidad prevista.

Calificación de la Instalación (IQ) La verificación documentada de que las instalaciones, los sistemas y los equipos, tal y como se han instalado o modificado, cumplen con el diseño aprobado y con las recomendaciones del fabricante.

Calificación de operación (OQ) La verificación documentada de que las instalaciones, los sistemas y los equipos, tal y como se han instalado o modificado, funcionan de la manera deseada en todos los rangos de funcionamiento previstos.

Calificación de desempeño (PQ) La verificación documentada de que los sistemas y los equipos, pueden funcionar de forma efectiva y reproducible de acuerdo al método de proceso aprobado y a las especificaciones del producto.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

Enfoque tradicional Un enfoque de desarrollo de productos en el que se definen los puntos de ajuste y los rangos de funcionamiento de los parámetros del proceso para asegurar la reproducibilidad.

Enfoque por “Bracketing” o enfoque por modelo de análisis de extremos Es un enfoque de validación basado en el riesgo y en el conocimiento científico, de manera que solamente los lotes en los extremos de ciertos factores de diseño predeterminados y justificados, como por ejemplo, la concentración, el tamaño del lote, y/ o la presentación, son analizados durante la validación del proceso. El diseño asume que la validación de cualquier nivel intermedio está representada por la validación de los extremos. Cuando se va a validar un rango de concentración, el “*bracketing*” puede aplicarse si las dosis tienen una composición idéntica o muy parecida, como por ejemplo, para una gama de comprimidos elaborados con diferentes pesos de compresión y obtenidos a partir de una granulación básica similar, o para una gama de cápsulas elaboradas mediante el llenado con diferentes pesos de llenado de la misma composición básica, en cápsulas de diferentes tamaños. El “*bracketing*” puede aplicarse a diferentes tamaños de envases o a diferentes llenados en un mismo sistema de envase-cierre.

Espacio de diseño La combinación e interacción multidimensional de las variables entrantes (por ejemplo, los atributos de los materiales) y de los parámetros de proceso, que han demostrado que proporcionan una garantía de calidad. Trabajar dentro del espacio de diseño no se considera un cambio. Se considera un cambio un desplazamiento fuera del espacio de diseño y, normalmente, esto conllevaría el inicio de un proceso de cambio regulatorio con posterioridad a la obtención de la autorización de comercialización. El espacio de diseño es propuesto por el solicitante y está sujeto a la evaluación y aprobación regulatoria (marco regulatorio de la Autoridad Sanitaria Nacional, ICH Q8).

Especificación de requisitos de usuario El conjunto de requisitos del fabricante/usuario y de ingeniería necesarios y suficientes para crear un diseño factible con la finalidad prevista del sistema.

Estado de control Una condición en la cual el conjunto de controles ofrece consistentemente garantías del desempeño del proceso de forma aceptable y de la calidad del producto.

Estrategia de Control Un conjunto planificado de controles, derivados del producto y de la comprensión actual del proceso, que garantiza la ejecución del proceso y la calidad del producto. Los controles pueden incluir parámetros y atributos relacionados con el principio activo, y con los materiales y con los componentes de los medicamentos, con las condiciones de funcionamiento de las instalaciones y de los equipos, con los controles durante el proceso, con las especificaciones del producto terminado y con los métodos asociados a las mismas y con la frecuencia del monitoreo y del control. (ICH Q10)

Gestión del conocimiento Un enfoque sistemático para recopilar, analizar, almacenar y difundir información. (ICH Q10)

Gestión de riesgos para la calidad Un proceso sistemático para la evaluación, el control, la comunicación y la revisión de los riesgos para la calidad durante todo el ciclo de vida. (APÉNDICE VII, ICH Q9)



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



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

Parámetros de Proceso Críticos (CPP) Un parámetro de proceso cuya variabilidad tiene un impacto en un atributo de calidad crítico y que, por tanto, debe ser monitorizado o controlado para asegurar que el proceso produce la calidad deseada. (APÉNDICE VII, ICH Q8)

Peor caso Una condición o un conjunto de condiciones que abarcan los límites máximos y mínimos del proceso, así como las circunstancias, dentro de los procedimientos estándares de trabajo, con mayor riesgo de fallos en el producto o en el proceso en comparación con las condiciones ideales. Tales condiciones no provocan necesariamente fallos en el producto o en el proceso.

Producto simulado Material, cuyas características físicas y, cuando sea posible, químicas (por ejemplo, viscosidad, tamaño de partículas, pH, etc.) son muy parecidas a las del producto en validación.

Validación de la limpieza La validación de la limpieza es la evidencia documentada de que un procedimiento de limpieza aprobado eliminará de forma reproducible el producto anterior, los agentes de limpieza utilizados en los equipos, de corresponder, por debajo del límite máximo permitido establecido científicamente.

Verificación de la limpieza La obtención de evidencias, a través de análisis químicos, después de cada lote y/o campaña para demostrar que los residuos del producto anterior o de los agentes de limpieza se han reducido por debajo del límite máximo de trazas permitido establecido científicamente.

Validación concurrente Validación efectuada en circunstancias excepcionales, justificadas sobre la base de un beneficio significativo para el paciente, en la que el protocolo de validación se ejecuta simultáneamente con la comercialización de los lotes de validación.

Verificación continua del proceso Un enfoque alternativo del proceso de validación en el que la ejecución del proceso de producción se monitorea y evalúa de forma continua. (ICH Q8)

Verificación en curso del proceso La evidencia documentada de que el proceso permanece en un estado de control durante la producción comercial.

Validación del proceso La evidencia documentada de que el proceso realizado dentro de los parámetros establecidos, puede ejecutarse de forma efectiva y reproducible para dar lugar a un medicamento que cumpla sus especificaciones y sus atributos de calidad predeterminados.

Validación prospectiva La validación llevada a cabo antes de la producción rutinaria de los productos destinados a la venta.





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

APÉNDICE 5

SISTEMAS INFORMATIZADOS

Principio

Este APÉNDICE aplica a todas las formas de sistemas informatizados usados como parte de las actividades reguladas por las BPF y se utilicen para crear, modificar, mantener, archivar, obtener o distribuir registros electrónicos

Un sistema informatizado es un set de componentes de software y hardware que juntos satisfacen ciertas funcionalidades. La aplicación debe validarse; la infraestructura informatizada (IT) debe calificarse.

Cuando un sistema informatizado reemplace una operación manual, no debe ser en detrimento de la calidad del producto, control del proceso o garantía de calidad. No debe haber un incremento del riesgo total del proceso.

Las actividades aquí definidas, deben implementarse siguiendo los lineamientos internacionales de las guías GAMP versión 5 (ISPE) *A Risk-based Approach to Compliant GxP Computerized Systems* u otras actualizadas con requerimientos similares o superiores.

General

1. Gestión de riesgos

1.1 La gestión de riesgos debe aplicarse durante el ciclo de vida del sistema informatizado teniendo en cuenta la seguridad del paciente, la integridad de datos y la calidad del producto. Como parte del sistema de gestión de riesgos, las decisiones sobre la extensión de la validación y de los controles de la integridad de datos deben basarse en una evaluación de riesgos del sistema informatizado justificada y documentada.

2. Personal

2.1 Debe existir una cooperación estrecha entre todo el personal relevante entre los que se encuentra el propietario del proceso (*process owner*), el propietario del sistema (*system owner*), las Personas Cualificadas e Informática (IT). Todo el personal debe disponer de la cualificación apropiada, el nivel de acceso y tener definidas sus responsabilidades para llevar a cabo las tareas asignadas.

3. Proveedores y proveedores de servicios

3.1 Cuando se emplea a terceros (como proveedores, proveedores de servicios) por ejemplo para suministrar, instalar, configurar, integrar, validar, mantener (ej. vía acceso remoto), modificar o conservar un sistema informatizado o un servicio relacionado o para el procesamiento de datos, tienen que existir acuerdos formales entre el fabricante y tercero, y en estos acuerdos deben incluirse declaraciones claras sobre las responsabilidades del tercero. Los departamentos de informática (IT) deben considerarse análogamente.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

- 3.2** La competencia y la fiabilidad del proveedor son factores claves a la hora de seleccionar un producto o proveedor de servicios. La necesidad de realizar una auditoría debe basarse en una evaluación de riesgos.
- 3.3** La documentación entregada con los software comerciales (*commercial off-the-shelf software*) debe revisarse por usuarios regulados para comprobar que los requerimientos de usuario se satisfacen.
- 3.4** El sistema de calidad y la información de auditorías relativas a los proveedores o desarrolladores del software y de los sistemas implantados deben estar disponibles a petición de los inspectores.
- 3.5** Se debe disponer de Contratos de Confidencialidad con los proveedores especialmente si el/los proveedor(es) tienen acceso remoto a los sistemas computarizados.

Fase de proyecto

4. Validación

- 4.1** La documentación de validación y los informes deben cubrir los pasos relevantes del ciclo de vida del sistema. Los fabricantes deben ser capaces de justificar sus estándares, protocolos, criterios de aceptación, procedimientos y registros basados en su evaluación de riesgos.
- 4.2** La documentación de validación debe incluir los registros de controles de cambio - si aplican - y los informes de cualquier desviación observada durante el proceso de validación.
- 4.3** Debe disponerse de una lista actualizada (inventario) de todos los sistemas relevantes y su funcionalidad en relación con las BPF. Para los sistemas críticos debe disponerse de una descripción actualizada detallando las disposiciones físicas y lógicas, los flujos de datos y las interfaces con otros sistemas o procesos, cualquier pre-requisito del hardware y del software, y las medidas de seguridad.
- 4.4** Las especificaciones de requerimientos de usuario deben describir las funciones requeridas del sistema informatizado y deben basarse en una evaluación de riesgos documentada y en su impacto en BPF. Los requerimientos de usuario deben trazarse a lo largo del ciclo de vida del sistema.
- 4.5** El usuario regulado debe tomar todas las precauciones que sean razonables para asegurar que el sistema se ha desarrollado de acuerdo con un sistema de apropiado de garantía de calidad. El proveedor debe evaluarse adecuadamente.
- 4.6** Para la validación de sistemas informatizados hechos a medida o personalizados debe existir un proceso que asegure la evaluación formal y la comunicación de las medidas de calidad y funcionales de todos los estados del ciclo de vida del sistema.

Debe demostrarse con evidencias que los métodos y los escenarios de test son adecuados. Particularmente, los límites de parámetros del sistema (para el proceso),



O.F. María Antonia Gamarro Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

límites de datos y el manejo de errores, deben considerarse. Las herramientas automáticas y los entornos de test deben tener evaluaciones documentadas de su idoneidad.

- 4.8** Si los datos se transfieren a otro formato de datos o sistema, la validación debe incluir comprobaciones de que los datos no se alteran en valor y/o en significado durante el proceso de migración.
- 4.9** Si el sistema se adquiere como sistema cerrado (Paquetes de Software Estándar) ya validado por el proveedor, el usuario regulado debe realizar todos los desafíos relacionados con su requerimiento de usuario y la validación en operación para demostrar que todas actividades manejadas por el sistema se realizan de forma segura, inviolable, confiable y traceable. Los desafíos deben ser realizados deben incluir las alarmas, desafíos de pasa y no pasa con usuarios autorizados y no autorizados para realizar una operación crítica GxP relevante

Fase de operación

5. Datos

Los sistemas informatizados que intercambian datos electrónicamente con otros sistemas deben incluir comprobaciones Intrínsecas adecuadas de la entrada y el procesado correcto y seguro de datos, de cara a minimizar riesgos.

6. Comprobaciones de exactitud

Para la entrada manual de datos críticos, debe existir una comprobación adicional de la exactitud de los datos. Esta comprobación puede realizarse por un segundo operario o por medios electrónicos validados. La gestión de riesgos debe incluir la criticidad y las consecuencias potenciales de una entrada errónea o incorrecta de datos en el sistema.

7. Archivo de datos

- 7.1** Los datos deben asegurarse frente a daños tanto por medios físicos como electrónicos. Para el almacenaje de datos debe comprobarse la accesibilidad, la legibilidad y la exactitud. El acceso a los datos debe asegurarse durante el periodo de conservación de datos.
- 7.2** Debe realizarse regularmente copias de seguridad de todos los datos relevantes. La integridad y la exactitud de las copias de seguridad de datos y la capacidad de re-establecer los datos debe comprobarse durante la validación y controlarse periódicamente

8. Impresiones

- 8.1** Tiene que ser posible obtener copias impresas claras de los datos electrónicos almacenados.



[Handwritten signature]
O.F. María Antonia Benítez Niz
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

8.2 Para los registros en los que se basa la liberación de lotes debe ser posible la generación de impresiones que pongan de manifiesto que un dato se ha cambiado respecto de la entrada original.

9. Registro de auditoría ("Audit trail")

Debe incorporarse, en base a la gestión de riesgos, en el sistema la creación de un registro de todos los cambios y eliminaciones relevantes relacionados con BPF (un registro de auditoría generado por el sistema). Debe documentarse el motivo del cambio o de la eliminación de datos relevantes relacionados con BxP (buenas prácticas de almacenamiento, distribución, fabricación, control de calidad). El registro de auditoría tiene que estar disponible y en general, ser convertible en un formato inteligible así como revisarse regularmente.

10. Gestión de cambios y configuración

Cualquier cambio a un sistema informatizado incluyendo las configuraciones de sistema sólo debe realizarse de manera controlada de acuerdo con un procedimiento definido. Antes de la aprobación de un cambio el mismo debe ser adecuadamente evaluado por las áreas impactadas.

11. Evaluación periódica

Los sistemas informatizados deben evaluarse periódicamente para confirmar que se mantienen en un estado válido y que cumplen con las BPF. Estas evaluaciones deben incluir, cuando proceda, el alcance actual de funcionalidades, registros de desviaciones, incidentes, problemas, historial de actualizaciones, rendimiento del sistema, fiabilidad, seguridad e informes del estado de validación.

12. Seguridad

12.1 Deben incorporarse controles físicos y/o lógicos para restringir el acceso a los sistemas informatizados a personas autorizadas. Entre los métodos idóneos de prevención de accesos no autorizados se incluyen el uso de llaves, tarjetas de paso, códigos personales con contraseñas, métodos biométricos, acceso restringido a los equipos informáticos y a las áreas de almacenaje de datos.

12.2 La extensión de los controles de seguridad depende de la criticidad del sistema informatizado.

12.3 La creación, cambio y la cancelación de una autorización de acceso debe registrarse.

12.4 Los sistemas de gestión de datos y de documentos deben diseñarse para registrar la identidad de los operarios que entran, cambian, confirman o eliminan datos, incluyendo fecha y hora.

Gestión de incidencias



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

Todos los incidentes deben comunicarse y evaluarse, no solamente los fallos de sistema y los errores de datos. La causa raíz de un incidente crítico debe identificarse y constituir la base de las acciones correctivas y preventivas.

13. Firma electrónica

Los registros electrónicos pueden firmarse electrónicamente. Respecto de las firmas electrónicas se espera que:

- tengan el mismo impacto que las firmas manuscritas en el ámbito de la compañía,
- estén permanentemente ligadas al respectivo registro,
- incluyan la hora y el día en el que se realizaron.

13.1 Cada firma electrónica debe ser única para un individuo y no deberá ser rehusada o reasignada a otro usuario. La identidad del individuo debe estar certificada antes de la asignación de la firma electrónica. Para mayor seguridad se debe emplear al menos dos componentes de identificación distintos tales como un código de identificación y una contraseña.

Liberación de lotes

Cuando se utiliza un sistema informatizado para registrar la certificación y liberación de lotes, el sistema sólo debe permitir a las Personas Cualificadas certificar la liberación de lotes y debe identificar claramente y registrar la persona que ha liberado o certificado los lotes. Esto debe realizarse usando una firma electrónica.

14. Continuidad del negocio

Deben tomarse medidas para asegurar la continuidad de los sistemas informatizados que soportan procesos críticos, en el caso de un colapso de los mismos (ej. tener un sistema alternativo o manual). El tiempo necesario para poner en uso los sistemas alternativos debe basarse en el riesgo y ser apropiado para el sistema particular y para el proceso de negocio que soporta. Estas disposiciones deben documentarse y comprobarse adecuadamente.

15. Archivo

Los datos pueden archivar. Debe comprobarse la accesibilidad, la legibilidad y la integridad de estos datos. Si se realizan cambios relevantes en el sistema (ej. en los equipos informáticos o programas), entonces la capacidad de recuperar los datos debe garantizarse y comprobarse.

Glosario

Aplicación: software instalado en una plataforma/hardware definido que proporciona una funcionalidad específica.

Ciclo de vida: todas las fases de la vida de un sistema desde los requerimientos iniciales hasta su retirada, incluyendo diseño, especificaciones, programación, testeo, instalación, operación y mantenimiento.



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



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

Infraestructura informática (IT): el hardware y el software tales como el software de red y el sistema operativo, los cuales hacen posible que función de la aplicación.

Propietario del proceso (*process owner*): la persona responsable del proceso de negocio.

Propietario del sistema (*system owner*): la persona responsable de la disponibilidad y el mantenimiento de un sistema informatizado y de la seguridad de los datos contenidos en el mismo.

Registro electrónico: cualquier combinación de texto, gráficos, datos, audio, fotos, u otra representación de la información en formato digital que sea creada, modificada, mantenida, archivada, recuperada, o distribuida por un sistema informático.

Sistema informatizado hecho a medida/personalizado (*Bespoke/customized computerised system*): un sistema informatizado diseñado individualmente para encajar con un proceso de negocio específico.

Software comercial (*commercial of the shelf software*): software disponible comercialmente, cuya idoneidad para el uso está demostrada por un amplio espectro de usuarios.

Terceros (*third party*): grupos no directamente gestionados por el titular de la autorización de fabricación y/o importación.

Usuario regulado: Entidad, regulada por Buenas Prácticas, responsable de la operación de los sistemas informatizados y aplicaciones, archivos y datos contenidos en ellas. Se entiende pues como la entidad que ha adquirido un producto informático comercial y que debe asegurar el cumplimiento de BxP en su funcionamiento, uso al que se destina, archivo de la información, así como en los datos contenidos en el mismo.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

APÉNDICE 6

AGUA PARA USO FARMACÉUTICO

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Alcance del documento

El contenido de este apéndice tiene por objeto proveer información sobre las especificaciones para el agua de uso farmacéutico (WPU, por sus siglas en inglés), exigencias sobre la calidad de agua para usos y aplicaciones específicas, como en la fabricación de principios activos y formas farmacéuticas, y sobre las Buenas Prácticas de Fabricación respecto al diseño, instalación, operación y funcionamiento de los sistemas de agua en el área farmacéutica.

Aunque el enfoque de este documento es sobre agua para aplicaciones farmacéuticas, las recomendaciones pueden ser importantes para otros usos industriales específicos donde las especificaciones se puedan aplicar.

1.2. Antecedentes del agua, requerimientos y usos

El agua es la sustancia más ampliamente usada, como materia prima o material de partida en la producción, procesamiento y formulación de productos farmacéuticos. Tiene propiedades químicas únicas gracias a su polaridad y sus enlaces de hidrogeno. Esto significa que es capaz de disolver y suspender a diferentes componentes. Esto incluye contaminantes que pueden presentar peligro ya sea en sí mismos o por su reacción con sustancias previstas, resultando peligrosos para la salud.

El control de calidad del agua a lo largo de los procesos de producción, almacenamiento y distribución, incluye la calidad biológica y química principalmente.

A diferencia de otros ingredientes del producto y del proceso, el agua usualmente se extrae bajo demanda, y no está sujeta a pruebas de liberación de lote antes de su uso. Como resultado de la validación, el plan de monitoreo debe asegurar el cumplimiento de las especificaciones.

Las pruebas microbiológicas requieren periodos de incubación y por eso los resultados se conocen con posterioridad al uso del agua. Como el control de calidad microbiológico para WPU es una gran prioridad ya que ciertos tipos de microorganismos pueden proliferar en los componentes para el tratamiento del agua y en los sistemas de almacenamiento y distribución, es muy importante minimizar la contaminación microbiológica mediante limpiezas de rutina y tomando medidas adecuadas para prevenir la proliferación microbiana y la presencia de endotoxinas, de corresponder.

2.- PRINCIPIOS GENERALES PARA SISTEMAS DE AGUA EN EL ÁREA FARMACÉUTICA

2.1 Todo Fabricante, titular de una autorización de comercialización, debe disponer de un sistema de tratamiento de agua para uso farmacéutico. La calidad del agua requerida está asociada a la naturaleza y a la vía de administración de los productos farmacéuticos (F.A.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

vigente - Capítulo Agua Calidad Farmacéutica) y a las actividades que en la empresa se realizan.

2.2 Los sistemas de producción, almacenamiento y distribución de agua, en el área farmacéutica deben ser diseñados, instalados, puestos en marcha (*commissioned*), calificados/validados y mantenidos para asegurar la producción confiable de una calidad apropiada de agua. Es necesario validar el proceso de producción de agua para asegurar que no opera por encima de la capacidad para la que fueron diseñados y que el agua generada, almacenada y distribuida cumple con las especificaciones.

2.2.1 El diseño de los sistemas debe considerar la demanda de agua en el pico máximo de operación. Dependiendo de los planes futuros de crecimiento de la empresa, el sistema debe ser diseñado para permitir incrementos de la capacidad o permitir modificaciones. Todos los sistemas, independiente del tamaño y la capacidad, deben poseer recirculación y renovación para asegurar que se encuentran controlados químicamente y microbiológicamente.

2.3 El uso de los sistemas, luego de la validación (calificación de instalación IQ, calificación de operación OQ y de desempeño PQ) y después de cualquier trabajo de mantenimiento o modificación no planeada debe ser aprobado por el departamento de Aseguramiento/Garantía de Calidad (QA) a través de un control de cambios.

2.4 Si ya existe aprobación para tareas programadas de mantenimiento preventivo, no necesitarán ser aprobadas después de su implementación. Sólo se requerirá control de calidad exhaustivo por un tiempo determinado según análisis de riesgo en relación al mantenimiento realizado.

2.5 Debe implementarse un monitoreo, con frecuencia adecuada, de la calidad química, microbiológica y cuando corresponda la contaminación por endotoxinas, de las fuentes de agua y de los sistemas de pre- tratamiento de agua. Se debe monitorear también el desempeño de los sistemas de purificación, almacenamiento y distribución del WPU. Se llevarán y mantendrán registros de los resultados del monitoreo y cualquier acción tomada.

2.6 Dónde la sanitización química de los sistemas de agua sea parte del programa de control de biocontaminación, es necesario seguir un procedimiento validado para asegurar que el agente sanitizante sea removido con efectividad.

3. Especificaciones de calidad del agua

3.1 General

Los requerimientos generales siguientes conciernen al agua procesada, almacenada y distribuida para su uso en la fabricación de medicamentos. Este apéndice no aplica para el agua formulada para la administración en pacientes.

3.2 Agua potable

3.2.1 El agua potable debe ser suministrada bajo una presión positiva continua y con un sistema de tuberías libre de defectos que puedan conducir a la contaminación del producto.



Marta Antonieta Gamarra Mir
General
Vigilancia Sanitaria



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

- 3.2.2** El agua potable no está modificada a excepción del tratamiento limitado que se le da al agua proveniente de una fuente o reservorio natural (como por ejemplo pozos, ríos, lagos, manantiales). El tratamiento típico incluye ablandamiento, remoción de iones específicos, reducción de partículas y tratamiento antimicrobiano. La condición de su origen dictaminará el tratamiento requerido para hacerla segura para el consumo humano (potable).
- 3.2.3** El agua potable que deriva del sistema público, comúnmente procede de la combinación de más de una de las fuentes naturales listadas antes. Es también común, para las organizaciones de suministro público de agua, llevar a cabo pruebas y garantizar que el agua potable que se distribuye es de calidad confiable. Independientemente de ello, el receptor tiene la obligación de demostrar la calidad del agua potable utilizada en su planta.
- 3.2.4** Los puntos de muestreo deben estar identificados e incluir sin excepción el punto de ingreso al sistema de tratamiento elegido para la obtención de WPU.
- 3.2.5** El agua potable debe cumplir con las especificaciones de la normativa nacional. En terceros países deberán cumplir regulaciones pertinentes, establecidas por las autoridades competentes.

3.3 Agua purificada

- 3.3.1** El agua purificada (PW, por sus siglas en inglés), será obtenida a partir de una fuente de agua potable, como exigencia de calidad mínima.
- 3.3.2** Debe cumplir las especificaciones de Farmacopea Argentina o Farmacopeas internacionales reconocidas, en cuanto a pureza química y microbiológica con límites de alerta y acción.
- 3.3.3** Debe ser protegida de una posible proliferación microbiana y recontaminación.
- 3.3.4** PW puede ser obtenida por o por una combinación de osmosis reversa, electro deionización, intercambio iónico, compresión de vapor, destilación o cualquier otro proceso validado. Los niveles de alerta para el funcionamiento del sistema deben estar determinados y monitoreados.

3.4 Agua altamente purificada

- 3.4.1** El agua altamente purificada (HPW, por sus siglas en inglés) debe prepararse a partir de agua potable como exigencia de calidad mínima. HPW es una clase única de agua, que se encuentra solamente en la Farmacopea Europea. Este grado de agua debe tener el mismo estándar de calidad que el agua para inyección (WFI, por sus siglas en inglés) incluyendo el límite de endotoxinas; aunque el proceso de



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

tratamiento y obtención puede ser diferente. El agua altamente purificada (HPW) puede obtenerse por combinación de métodos tales como osmosis reversa, ultra filtración y deionización.

3.4.2 HPW debe ser protegida de la re-contaminación y proliferación microbiana.

3.4.3 HPW debe cumplir con los mismos requerimientos biológicos que WFI.

3.5 Agua para inyectables

3.5.1 El agua para inyectables (WFI) debe ser preparada a partir de agua potable tratada o purificada. El agua para inyectables debería ser obtenida por destilación o termocompresión como último paso de la purificación. En caso de ser obtenida por osmosis reversa de doble paso, al ser un sistema de obtención a baja temperatura y considerando que la filtración a través de las membranas no es absoluta, el sistema debe estar acoplado, de ser necesario, con otras técnicas apropiadas tales como electro-deionización, ultrafiltración o nanofiltración para controlar la contaminación microbiana y eliminar moléculas de pequeño tamaño, además de la instalación de un intercambiador de calor inmediatamente después para el mantenimiento del agua a temperatura mayor a 65°C.

3.5.2 WFI debe ser protegida de la re-contaminación y proliferación microbiana.

3.5.3 WFI debe cumplir las especificaciones de Farmacopea Argentina o Farmacopeas internacionales reconocidas en cuanto a pureza química y microbiológica y LAL, con límites de alerta y acción.

3.6 Otras calidades de agua

3.6.1 Cuando por procesos específicos se requiere otra calidad de agua (grado no farmacopeico), las especificaciones deben estar documentadas y autorizadas por el Sistema de Calidad de la empresa. Como mínimo deben cumplir los requerimientos de Farmacopea relacionados al grado de WPU requerido por tipo de producto o etapa de proceso.

4. Aplicación específica de las distintas calidades de agua para procesos y formas farmacéuticas

4.1 La Farmacopea Argentina, edición vigente (Capítulo de Agua Calidad Farmacéutica) define los usos de los grados específicos de agua de uso farmacéutico para diferentes formas farmacéuticas o diferentes estadios durante el lavado, síntesis, fabricación o formulación. Las autorizaciones de comercialización de productos farmacéuticos incluyen en la fórmula maestra el grado del agua a utilizar en la formulación. Dichos grados no pueden ser modificados sin una autorización previa de parte de la Autoridad Sanitaria.



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



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

- 4.2** La selección de usar un grado determinado de agua debe tener en cuenta la naturaleza y la intención de uso del producto intermedio o terminado y la fase del proceso de manufactura en el que el agua será utilizada.
- 4.3** WFI debe usarse en la fabricación de productos e IFAs estériles, como disolvente o diluyente de sustancias o en preparaciones durante la fabricación de un producto de administración parenteral y para la elaboración de agua estéril para inyección. También debe emplearse como enjuague final después de la limpieza de los equipos y componentes que tienen contacto con productos inyectables; así también como enjuague final del proceso de lavado para aquellos procesos en los que posteriormente no se puede aplicar despirogenado químico ni térmico.
- 4.4** Cuando el vapor vaya a tener contacto con el producto inyectable o con el equipo de preparación del producto, éste, una vez condensado, debe cumplir con las especificaciones para agua de inyectables (WFI).

5. Métodos de purificación de agua

5.1 Consideraciones generales

5.1.1 El método de purificación de agua, o secuencia de pasos de purificación debe ser apropiado para las aplicaciones requeridas. Debe considerarse como parte de los requerimientos de usuario para la selección del método de tratamiento de agua, lo siguiente:

- a. La especificación de calidad del agua;
- b. El rendimiento o eficiencia requerido por el usuario del sistema de purificación de agua;
- c. La calidad del suministro de agua y su variación en el tiempo (cambios estacionales);
- d. La disponibilidad de servicios de apoyo adecuados para la conexión del sistema (agua cruda, electricidad, vapor, calefacción, agua fría, aire comprimido, sistema de desagüe, extracción de aire);
- e. La fiabilidad y robustez del equipo de tratamiento de agua en operación;
- e. La disponibilidad del equipo de tratamiento de agua en el mercado;
- f. La posibilidad de sostener y mantener adecuadamente el equipo de purificación de agua;
- g. La estrategia de sanitización;
- h. El rendimiento y eficiencia del sistema de purificación;
- i. La continuidad operacional teniendo en cuenta el uso de horas/día, días/años y el tiempo de inactividad planificado;
- j. Los costos totales del ciclo de vida (incluyendo el capital, tiempo operativo - mantenimiento).

5.1.2 Las especificaciones para el equipo de purificación de agua, sistemas de almacenamiento y distribución deben tener en cuenta lo siguiente: a- La ubicación de la sala de máquinas; b- Las temperaturas extremas que el sistema debe soportar según la ubicación; c- El riesgo de contaminación de los lixiviados por los materiales de contacto; d- El impacto adverso del contacto con materiales absorbentes; e- Diseño sanitario o higiénico, donde sea requerido; f- Resistencia a la corrosión;



[Firma]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

- g- Libre de fugas;
- g- Configuración que evite la proliferación de microorganismos;
- k- Tolerancia a los agentes de limpieza y sanitización (térmica y química);
- l- Estrategia de sanitización;
- m- La capacidad del sistema y requerimientos de salida;
- n- La provisión de todos los instrumentos necesarios, puntos de muestreo y análisis que permitan el monitoreo de todos los parámetros críticos de calidad del sistema completo.

5.1.3 El diseño, configuración y distribución del equipo de purificación del agua, el sistema de almacenamiento y distribución, también deben tener en cuenta las siguientes consideraciones físicas:

- a- El espacio disponible para la instalación;
- b- La carga estructural del edificio;
- c- La provisión de acceso adecuado para el mantenimiento;
- d- La aptitud para el manejo seguro de los químicos para regeneración y sanitización;
- e- La capacidad para la toma de muestras.

5.2. Producción de agua potable

5.2.1 El agua potable deriva de fuentes de materia prima como ríos o reservorios. No hay métodos normativos para el tratamiento de la materia prima para producir agua potable a partir de una fuente específica.

5.2.2 Los procesos típicos empleados por una planta: para uso o por la agencia proveedora de agua, incluye:

- Filtración.
- Ablandamiento.
- Desinfección o sanitización (ejemplo: por inyección de hipoclorito de sodio (cloro)).
 - Remoción de hierro (ferroso).
- Precipitación.
- Reducción de materiales específicos orgánicos e inorgánicos.

5.2.3 La calidad del agua potable debe ser monitoreada rutinariamente, para verificar que los cambios estacionales, ambientales o del suministro no impactan en la calidad del agua.

5.2.4 Se deben considerar pruebas adicionales, si es que hay algún cambio en la fuente de origen del agua, en las técnicas de tratamiento o configuración del sistema.

5.2.5 Se deben realizar estudios de tendencias para identificar cambios. Si la calidad del agua potable cambia significativamente, pero aun cumple la especificación, se debe revisar el uso directo de esta como agua para uso farmacéutico o su uso como agua de alimentación en las etapas de tratamiento. El resultado de esta revisión debe documentarse.





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

- 5.2.6** Cuando el agua potable proviene de un sistema propio (*in-house*) de tratamiento del agua en estado natural (*raw water*), deben documentarse las fases del tratamiento que se utilizan y la configuración del sistema. No se deben hacer cambios del sistema o de su operación hasta que se realice una revisión completa. El cambio debe ser aprobado por Garantía/Aseguramiento de calidad cumpliendo con el procedimiento de Control de Cambios.
- 5.2.7** Cuando el agua potable se almacena y se distribuye en el lugar, el/los sistema(s) de almacenamiento no deben producir alteración de la calidad del agua antes de su uso. El diseño y el funcionamiento del sistema de almacenamiento deben asegurar una rotación ó recirculación del agua almacenada u otro procedimiento para evitar su estancamiento. Se deben realizar controles de calidad luego del almacenamiento con métodos y frecuencias definidos.
- 5.2.8** Generalmente, el sistema de agua potable se considera como un “sistema de impacto indirecto”, y no es necesario realizar su calificación.
- 5.2.9** El agua potable que se obtiene a granel y es transportada hasta el usuario por medio de vehículos cisternas presenta problemas especiales y riesgos diferentes al agua potable que se distribuye por tuberías. Debe realizarse la evaluación del proveedor (auditoría de calidad), debe verificarse el certificado de autorización de actividades, incluyendo la aceptabilidad del vehículo de transporte. La documentación debe estar en poder del usuario de igual manera que para cualquier otro material de partida.
- 5.2.10** Los equipos y sistemas usados para producir agua potable deben permitir el drenaje y la sanitización. Los tanques de almacenamiento deben estar cerrados y con ventilación protegida, deben permitir la inspección visual, el drenaje y sanitización. Las tuberías de distribución deben ser factibles de drenaje, purga y sanitización. La sanitización de los tanques debe realizarse al menos con frecuencia semestral.
- 5.2.11** Se debe tener especial cuidado con el control de contaminación microbiológica de los filtros de arena, los lechos de carbón y ablandadores de agua. Una vez que el microorganismo haya infectado al sistema, la contaminación rápidamente forma biocapas (*biofilms*) y se esparce a lo largo del sistema. Se deben considerar técnicas para control de la contaminación como lavado en retroceso (*back-flashing*), sanitización química o térmica y regeneraciones frecuentes.

5.3. Producción de Agua Purificada

- 5.3.1** Cualquier técnica de purificación de calidad apropiada o secuencia de técnicas se puede usar para preparar PW. Usualmente se usan los



[Handwritten signature and stamp]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

procesos de intercambio iónico, ultrafiltración y/o osmosis reversa o destilación.

5.3.2 Debe considerarse para la configuración de un sistema de purificación de agua, como parte de los requerimientos de usuario, lo siguiente:

- a- La calidad del suministro y su variabilidad estacional;
- b- La cantidad de agua requerida por el usuario;
- c- Las especificaciones de calidad de agua requerida;
- d- La secuencia de fases de purificación que se requiere;
- e- El consumo energético;
- f- El alcance del pre-tratamiento requerido para proteger la fase final de purificación;
- g- Desempeño, optimización, incluyendo rendimiento y eficiencia de cada fase del proceso de tratamiento;
- h- Puntos de muestreo apropiadamente localizados, diseñados de tal manera que eviten la contaminación potencial; y
- i- Necesidad de que en cada fase del proceso se instale instrumentación apropiada para medir parámetros como flujo, presión, temperatura, conductividad, pH, y de ser posible carbono orgánico total.

5.3.3 Los sistemas de agua purificada a temperatura ambiente, son especialmente susceptibles de contaminación microbiana, particularmente durante los períodos de baja demanda de agua o cuando no hay demanda. Es esencial considerar los mecanismos de control microbiológico y sanitización. Se deben definir claramente los métodos de sanitización de cada etapa de purificación incluyendo la verificación de la remoción de agente utilizado. Debe demostrarse la eficacia de la operación. Se debe registrar la sanitización realizada.

5.3.4 Se debe considerar:

- a- Mantenimiento de un flujo continuo a través del equipo purificador de agua, en todo momento.
- b- Control de temperatura en el sistema, ya sea con intercambiadores de calor o con enfriadores (*chillers*) para reducir el riesgo de crecimiento microbiano (valor recomendado: menor a 25°C)
- c- Suministro de desinfección ultravioleta.
- d- Selección de componentes para tratamiento de agua que puedan ser sanitizados térmicamente; y/o aplicación de sanitización química (incluyendo agentes como ozono, peróxido de hidrógeno y/o ácido peracético)
- e- Sanitización térmica a > 65°C

5.4. Producción de Agua Altamente Purificada

5.4.1 Cualquier técnica de purificación calificada apropiada o secuencia de técnica puede ser usada para preparar HPW. Usualmente se utilizan los procesos de intercambio iónico, ultrafiltración y/o osmosis reversa

5.4.2 Las recomendaciones dadas en la sección 5.3 para PW son aplicables a HPW.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

5.5. Producción de Agua Para Inyectables

5.5.1 La técnica de purificación para la producción de esta calidad de agua (WFI) preferida es la destilación, considerada una de las técnicas más robusta basada en el cambio de fases, y en algunos casos, con altas temperaturas de operación para el equipo del proceso.

5.5.2 Como requerimiento de usuario al momento de diseñar un sistema de purificación se debe tener en cuenta a- La calidad del agua de alimentación;

- b- La especificación requerida para la calidad y cantidad del agua;
- c- Tamaño óptimo del generador o generadores con control de variables para evitar ciclos de inicio/parada demasiados frecuentes;
- d- Funciones para purga y descartes; e- Enfriamiento con ventilación para evitar ingreso de contaminación.

5.5.3 Los requerimientos de usuario se complementan con los dados en la sección 5.3.2 para PW, salvo que para este tipo de calidad de agua se requiere TOC en línea.

6. Sistemas de Purificación, Almacenamiento y Distribución de agua

Esta sección se aplica a los sistemas de agua de uso farmacéutico para agua purificada (PW), agua altamente purificada (HPW) y agua para inyectables (WFI). La planta de almacenamiento y distribución de agua debe trabajar conjuntamente con la planta de purificación para asegurar la entrega consistente de agua en los puntos de uso, y asegurar una óptima operación del equipo purificador de agua.

6.1. General

6.1.1 El almacenamiento y distribución se debe considerar como parte clave de todo el sistema, y debe ser diseñado para estar completamente integrado con los componentes del sistema de purificación de agua.

6.1.2 Una vez que el agua haya sido purificada, puede ser usada directamente o, más frecuentemente, almacenada en un tanque de almacenamiento para su posterior distribución a los puntos de uso. El siguiente texto describe los requerimientos para los sistemas de almacenamiento, distribución y puntos de uso.

6.1.3 Los sistemas de almacenamiento y distribución deben estar configurados a fin de prevenir la proliferación microbiana y la recontaminación del agua después de su tratamiento. Deben estar monitoreados, con una combinación de controles en línea y fuera de línea, para asegurar que se mantienen la especificación apropiada para el agua.

6.2. Materiales que entran en contacto con los sistemas de agua para uso farmacéutico

6.2.1 Esta sección aplica a la generación de equipos para PW y WFI, y los sistemas asociados de almacenamiento y distribución.



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



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

6.2.2 El material que entra en contacto con el agua de uso farmacéutico (WPU), incluyendo, tuberías, válvulas, griferías, sellos, diafragmas e instrumentos, deben ser seleccionados para satisfacer los siguientes objetivos:

- a- Compatibilidad. La compatibilidad e idoneidad de todos los materiales debe incluir todos los rangos de temperatura y químicos usados en y por el sistema en reposo (*at rest*), en operación y durante la sanitización.
- b- **Prevención de filtraciones.** Todos los materiales que entran en contacto con el WPU no deben permitir filtraciones en el rango de la temperatura de trabajo.
- c- **Resistencia a la corrosión.** PW y WFI son corrosivos.

6.2.2.1 Para prevenir fallas y la contaminación del agua en el sistema, se debe seleccionar los materiales apropiados; el método de ensamble/uniones/juntas debe ser cuidadosamente controlado y todos los accesorios y componentes deben ser compatibles con las tuberías usadas.

6.2.2.2 Son aceptables para los sistemas de agua materiales plásticos y acero inoxidable con especificaciones sanitarias apropiadas. Debe documentarse las siguientes consideraciones:

- h- **Acabado Interno Liso.** Una vez que el agua ha sido purificada, es susceptible de contaminación microbiológica y el sistema está sujeto a la formación de *biofilms* cuando, principalmente, se emplea el sistema de almacenamiento y distribución en frío. Las superficies lisas internas ayudan a prevenir las rugosidades y grietas dentro del sistema de WPU. Frecuentemente las grietas son los sitios donde puede comenzar la corrosión. El acabado interno debe tener una rugosidad aritmética promedio no mayor de 0.8 micrómetros (Ra). Cuando se utiliza acero inoxidable, pueden emplearse técnicas mecánicas y eléctricas de pulido. El pulido eléctrico mejora la resistencia del acero inoxidable a la corrosión.
- i- **Ensamblaje/Juntas/Uniones.** Los materiales seleccionados deben permitir la unión por soldadura y de manera controlada. El control del proceso debe incluir como mínimo la calificación del operador y su acreditación, los trabajos de prueba de las piezas, registro de todas las soldaduras y la inspección visual de una proporción definida de soldaduras

(por ejemplo 100% soldaduras manuales o 10% soldaduras automáticas) c- **Diseño de bridas, uniones y válvulas.** Donde se usen bridas, uniones o válvulas, estas deben tener un diseño higiénico o sanitario. Se deben llevar a cabo revisiones periódicas programadas para asegurar el correcto sellado ensamblado y ajuste. Las conexiones con roscas deben evitarse.

- d- **Documentación.** Todos los componentes del sistema deben estar completamente documentados y respaldados por certificados de los materiales utilizados en original o copia certificada.
- e- **Materiales.** Entre los materiales sanitarios más convenientes a utilizar en el sistema de purificación, almacenamiento y distribución se incluye: acero inoxidable 316L (bajo contenido de carbono), polipropileno, polivinilideno difluoruro (PVDF), y perfluoroalcoxi (PFA). La elección debe tener en cuenta el método de sanitización a



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

- utilizar. Se pueden usar otros materiales como polivinilcloruro no plastificado (uPVC) para los equipos de pre tratamiento de agua tales como intercambiadores iónicos y ablandadores. f- Cuando se usa **acero inoxidable** el sistema debe ser pasivado después de la instalación inicial o después de cualquier modificación significativa. Cuando se realice una pasivación acelerada, el sistema primero debe limpiarse rigurosamente, y el proceso de pasivación debe llevarse a cabo de acuerdo con procedimientos claramente definidos y documentados. g- Cuando se usa **plásticos**: Ninguno de los materiales en contacto con WPU debe contener químicos extraíbles por el agua. Los plásticos deben ser no-tóxicos y compatibles con todos los químicos usados. Deben estar fabricados con materiales que al menos cumplan estándares de grado alimenticio. Sus características químicas y biológicas deben cumplir especificaciones farmacopeicas o recomendaciones utilizadas internacionalmente.
- h- Deben definirse límites operacionales para las áreas donde el agua posee un flujo reducido y no se puede garantizar el flujo turbulento. Se debe determinar el flujo mínimo y los cambios de volúmenes para garantizar el uso seguro del agua.

6.3. Sanitización y control de biocarga

- 6.3.1** El equipo de tratamiento de agua y sistema de almacenamiento y distribución usados para WPU deben poseer características tales que controlen la proliferación de microorganismos durante su uso normal, así mismo permitir aplicación de técnicas de sanitización o esterilización después de la intervención relacionada con mantenimiento o modificación. Las técnicas a emplear se deben considerar durante el diseño del sistema y probar su eficacia durante las actividades de calificación.
- 6.3.2** Los sistemas que operan y son mantenidos a temperaturas elevadas (por ejemplo > 65°C) son generalmente menos susceptibles a la contaminación microbiológica que los sistemas que son mantenidos a temperaturas menores. Cuando se requiere disminuir la temperatura en los puntos de uso deben tomarse precauciones especiales para prevenir el ingreso y la proliferación de los contaminantes microbiológicos, (punto 6.4.3 del presente apéndice). Las medidas adoptadas deben estar definidas.

6.4. Requerimientos del tanque de almacenamiento

- 6.4.1 General:** El tanque de almacenamiento de agua usado en el sistema cumple un número de propósitos importantes. El diseño y tamaño del tanque debe tener en consideración lo siguiente:

6.4.2 Capacidad

- 6.4.2.1** La capacidad del tanque de almacenamiento se debe determinar basándose en los requerimientos siguientes: a- Es necesario poseer una capacidad intermedia entre la generación estacionaria del equipo de tratamiento y la demanda potencialmente variable de los puntos de uso.



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



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

- b- El equipo de tratamiento de agua debe ser capaz de operar continuamente por periodos significativos para evitar las ineficiencias y el estrés del equipo que puede ocurrir cuando los ciclos de encendido y apagado son muy frecuentes.
- c- La capacidad debe ser suficiente para proveer una reserva temporal para casos de fallas en el equipo de tratamiento de agua o incapacidad de producir agua debido al ciclo de sanitización o regeneración. Para determinar el tamaño de tal capacidad de reserva, se debe considerar volumen de agua suficiente para completar el proceso de un lote, una sesión de trabajo, el retorno del agua para evitar estanqueidad u otro periodo lógico de demanda.

6.4.3 Consideraciones para el control de la contaminación.

6.4.3.1 Para el eficiente control de la contaminación se debe considerar lo siguiente: a- El espacio libre (de aire) del tanque de almacenamiento es un área de riesgo donde las gotas de agua pueden estar en contacto con el aire a temperaturas favorables para la proliferación de microorganismos. Debe considerarse el uso de un sistema de spray (*spray ball*) o dispositivos de distribución para humedecer las superficies durante su operación normal y durante la sanitización química o térmica. b- Los sistemas de spray dentro del tanque de almacenamiento deben configurarse de tal manera que eviten zonas muertas donde se pueda albergar contaminación microbiológica.

j- Los filtros de venteo son colocados en los tanques de almacenamiento a fin de permitir la fluctuación del nivel de líquido interno. Los filtros deben retener bacterias, ser hidrofóbicos y estar configurados idealmente para realizar las pruebas de integridad *insitu*. Las pruebas fuera de la línea también pueden realizarse. Se debe considerar el uso de filtros de venteo climatizados para almacenamiento a alta temperatura o en sistemas con sanitización térmica para prevenir la condensación en la matriz del filtro. La condensación podría obstruirlo y en consecuencia permitir el crecimiento bacteriano lo que incrementa el riesgo de contaminación del tanque de almacenamiento. d- Cuando los tanques de almacenamiento posean válvulas liberadoras de presión, discos de ruptura u otras válvulas de seguridad para protegerlos de una sobre presión, estos dispositivos deben tener un diseño sanitario. Los discos de ruptura de seguridad deben poseer indicadores de ruptura para prevenir pérdidas accidentales de integridad del sistema.

6.5. Requerimientos de las tuberías para distribución de agua

6.5.1 General

La distribución de PW, HPW y WFI debe completarse usando un circuito de tuberías de recirculación continua. Se debe controlar la proliferación de contaminantes entre el tanque de almacenamiento y el circuito de distribución y retorno. Si esto no es posible se debe justificar el uso de un sistema de distribución sin recirculación.



Maria Antonieta Candirra Mir
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

6.5.1.1 No debe usarse filtros de retención en el circuito de distribución ni en la salida de los puntos de uso. Tales filtros probablemente ocultarían la contaminación del sistema.

6.5.2 Control de Temperatura e intercambiadores de calor.

6.5.2.1 Cuando se empleen dentro del sistema intercambiadores de calor para calentar o enfriar el WPU, se deben tomar precauciones para prevenir que el calentamiento o el enfriamiento contaminen el agua. Los tipos de intercambiadores de calor más seguros son los de doble placa, tubería doble placa o carcasa y tubo. Se debe tener en cuenta la configuración de su armazón. Cuando no se usen estos, se debe garantizar el mantenimiento del servicio a menor presión que la del WPU. Se debe realizar monitoreo. Esto no es aceptable para sistemas de WFI.

6.5.2.2 Donde se usen intercambiadores de calor, estos deben colocarse en circuitos o subcircuitos de circulación continua dentro del sistema para evitar la presencia de agua detenida lo que es inaceptable.

6.5.2.3 Cuando se reduce la temperatura debido al proceso, debe realizarse por el tiempo mínimo necesario. Durante la calificación del sistema se deben comprobar satisfactoriamente los ciclos de enfriamiento y su duración.

6.5.3 Bombas de Circulación

6.5.3.1 Las bombas de circulación deben tener un diseño sanitario con sellos apropiados que prevengan la contaminación del sistema. Donde se emplee bombas de reserva, éstas deben ser configuradas o manejadas de tal manera que eviten las zonas muertas dentro del sistema. Se debe considerar la prevención de la contaminación donde se utilizan sistemas de bombeo en paralelo, especialmente si hay agua estancada cuando no se está utilizando una de las bombas.

6.5.4 Técnicas para el control de la biocontaminación

6.5.4.1 Los sistemas de purificación deben ser sanitizados utilizando procedimientos de sanitización térmica o química (producción y distribución). El procedimiento y las condiciones de realización (como tiempo y temperatura) deben ser adecuados.

6.5.4.2 Las siguientes técnicas de control pueden ser usadas solas o más frecuentemente en combinación:

- a- El mantenimiento de un flujo turbulento de circulación continua dentro del sistema de agua reduce la propensión a la formación de *biofilms*. El mantenimiento de la velocidad del diseño del sistema específico debe probarse durante la calificación del sistema y se debe monitorear el mantenimiento de su desempeño satisfactorio. Durante la operación del sistema de distribución, es improbable que las fluctuaciones a corto plazo en el flujo de velocidad causen problemas de contaminación, siempre que no ocurra un cese de flujo, flujo reverso o pérdida de presión.
- b- El diseño del sistema debe asegurar que las tuberías posean una longitud lo más corta posible.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

- c- Para sistemas a temperatura ambiente, las tuberías deben estar aisladas de tuberías adyacentes calientes. d- En la instalación de las tuberías se debe minimizar la existencia de tramos muertos (*deadlegs*), como guía las ramificaciones a la válvula del punto de uso no deben exceder significativamente en longitud tres veces el diámetro interno de la línea central, ya que puede existir un estancamiento.
- e- Los indicadores de presión se deben separar del sistema por membranas. f- Se deben usar válvulas de diafragma sanitarias.
- g- Las tuberías deben estar “en pendiente descendente” de tal manera que permitan el drenaje.
- h- El crecimiento de microorganismos se puede inhibir con una, o con la combinación de las siguientes premisas:
 - 1- Fuentes de radiación ultravioleta instaladas en el sistema
 - 2- Mantenimiento del sistema a altas temperaturas mayor a 65°C (temperatura recomendada entre 70° – 80°C).
 - 3- Sanitización periódica del sistema usando agua caliente (temperatura recomendada mayor de 70° C)
 - 4- Esterilizando/Sanitizando el sistema periódicamente usando agua sobrecalentada o vapor limpio.
 - 5- Sanitización química de rutina usando ozono u otro agente químico apropiado. Cuando se use la sanitización química es esencial comprobar la completa remoción del agente químico antes de utilizar el agua. El Ozono puede removerse usando luz ultravioleta En este caso deberán incluir en la línea un medidor de ozono calibrado y con alarma en caso de presencia de ozono antes de su distribución

7. Consideraciones operacionales.

7.1. Inicio (*Start-up*) y Puesta en marcha (*commissioning*) de los sistemas de agua.

7.1.1 Para una validación exitosa de los sistemas de agua, es esencial una puesta en marcha (*commissioning*) correctamente definida y documentada. La puesta en marcha debe estar planeada y documentada de manera tal que el equipo, las instalaciones y sistemas asociados garanticen un ambiente seguro y funcional que cumple con los requerimientos de usuario y de diseño y que funciona de acuerdo a las expectativas.

7.1.2 La puesta en marcha debe incluir el ajuste de trabajo, los controles del *seteo* del sistema, la regulación y registro de desempeño de todos los parámetros del sistema.

7.2. Calificación

7.2.1 Los sistemas de WPU, PW, HPW y WFI son considerados de impacto directo. Son sistemas de calidad crítica que deben ser calificados. La calificación debe cumplir con calificación de diseño (DQ, por sus siglas en inglés), calificación de instalación (IQ), calificación operacional (OQ) y calificación de desempeño (PQ) de una validación convencional.

7.2.2 Este apéndice no define los requerimientos estándar para las fases convencionales de DQ, IQ y OQ de una validación, se concentra en el enfoque particular de PQ que deben aplicarse a los sistemas de agua para



Maria Antonia Cabarrá Mir
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

uso farmacéutico (WPU) para demostrar su desempeño consistente y confiable. Se debe emplear un enfoque de tres fases con el objetivo de demostrar la confiabilidad y robustez del sistema durante el periodo de tiempo prolongado.

7.2.2.1 Los controles realizados al agua potable deben estar incluidos en el programa de validación y realizarse además como parte del monitoreo de rutina. La especificación del agua potable se encuentra en el Código Alimentario Argentino (C.A.A.).

A-Fase 1- (período de 2 a 4 semanas, muestreos diarios de todos los puntos de muestreo y uso). Durante este período, el sistema debe operar continuamente sin fallas o desviaciones en su desempeño. En esta etapa el agua no puede usarse para la fabricación de productos farmacéuticos.

Debe considerarse:

- Realizar las pruebas químicas y microbiológicas de acuerdo con un plan definido.
- Muestrear el ingreso de suministro de agua diariamente para verificar su calidad.
- Muestrear después de cada fase del proceso de purificación, diariamente.
- Muestrear en cada punto de uso y otros puntos de muestreo definidos, diariamente.
- Establecer rangos apropiados de operación.
- Demostrar la producción y entrega del agua procesada en la cantidad y calidad requerida.
- Usar y perfeccionar los procedimientos (SOP's, por sus siglas en inglés) de operación, mantenimiento, sanitización e identificación/resolución de problemas.
- Verificar alertas provisionales y niveles de acción.
- Desarrollar y perfeccionar el procedimiento de fallos.

B- Fase 2. Se debe emplear un período adicional de 2 a 4 semanas para llevar a cabo un monitoreo intensivo mientras se aplican los SOP's modificados y verificados después de completar satisfactoriamente la fase 1. El esquema de muestreo debe ser generalmente el mismo que el de la fase 1. Durante esta fase se puede usar el agua para propósitos de fabricación ya que la calificación de instalación, operación y la fase 1 demostraron calidad apropiada del agua. Su uso debe ser aprobado por QA. El enfoque debe también:

- Demostrar que la operación se mantiene dentro de los rangos establecidos; y
- Demostrar que la producción y la entrega de agua concuerdan en cantidad y calidad cuando el sistema es operado de acuerdo a los SOP's.

C- Fase 3. Generalmente la fase tres se realiza por un año después del término satisfactorio de la fase 2. El agua se puede usar para propósitos de fabricación durante esta fase la cual tiene debe tener los siguientes objetivos:

- Demostrar un desempeño confiable y duradero.
- Asegurar la evaluación de las variaciones estacionales.

Los lugares de muestreo, frecuencias de muestreo y pruebas deben reducirse a un patrón de rutina normal basado en procedimientos establecidos dados en las fases 1 y 2.



3. Sistema de monitoreo continuo



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

7.3.1 Después de completar la fase 3 del programa de calificación/validación para el sistema de WPU, se debe emprender una revisión del sistema. Luego de esta revisión, basados en los resultados de la fase 3, se debe establecer un plan de monitoreo de rutina. El monitoreo puede incluir una combinación de instrumentos en línea (con sistemas de alarmas calificados), para el monitoreo de parámetros como flujo, presión, temperatura, conductividad y carbono orgánico total; y los ensayos realizados por Control de Calidad en muestras fuera de la línea para los atributos físicos, químicos y microbiológicos. Las muestras fuera de línea se deben tomar de los puntos de uso y puntos específicos de muestreo. Las muestras en los puntos de usos se deben obtener de la misma forma detallada en los procedimientos de producción.

7.3.2 Se deben llevar a cabo ensayos para asegurar que se satisface con las exigencias de la farmacopea seleccionada, estas pruebas deben incluir, según sea apropiado: determinación de la conductividad, potencial de hidrógeno (pH), metales pesados, nitratos, carbono orgánico total, recuento bacteriano total, presencia de patógenos específicos y endotoxinas. La cantidad de muestra a tomar es de 100-300 ml. Siendo preferible el volumen máximo del rango. Cantidades inferiores a 100 ml son inaceptables.

7.3.3 Los datos obtenidos del monitoreo se deben someter a análisis de tendencias (las tendencias normalmente deben encontrarse entre ± 2 sigma). Los límites de alerta y acción deben estar justificados por los datos históricos.

7.3.4 Cualquier tendencia que exceda con frecuencia el límite de alerta debe originar una exhaustiva investigación de la causa raíz, seguida de medidas correctivas apropiadas.

7.4. Mantenimiento de los sistemas de agua

7.4.1 Los sistemas de agua para uso farmacéutico deben mantenerse según un programa de mantenimiento documentado y controlado. El programa debe incluir lo siguiente:

- Frecuencia definida para los elementos del sistema.
- Programa de calibración.
- Procedimientos para tareas específicas.
- Control de repuestos aprobados.
- Establecimiento de instrucciones y planes de mantenimiento claros.
- Revisión y aprobación de los sistemas para uso una vez terminado el trabajo.
- Registro y revisión de problemas y fallas durante el mantenimiento.

7.5. Revisión del sistema

7.5.1 Los sistemas de agua para uso farmacéutico (PW, HPW y WFI) deben ser revisados en intervalos regulares apropiados. El equipo de revisión debe estar conformado por representantes de ingeniería, aseguramiento de calidad, operaciones y mantenimiento. La revisión debe considerar asuntos como:

- Cambios realizados desde la última revisión.
- Desempeño del sistema.
- Confiabilidad.
- Tendencias de calidad.
- Fallas, ocurrencias e investigaciones.
- Resultados de monitoreo fuera de especificación.



[Firma manuscrita]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

- Documentación actualizada de la instalación.
- Bitácoras de registros (log *books*).
- Estado del listado actual de procedimientos (SOP's).

7.5.2 Para sistemas nuevos o sistemas no confiables o inestables debe revisarse

- Necesidad de una investigación
- Medidas correctivas y preventivas
- Calificación (DQ, FAT - controles en la fábrica, IQ, SAT - controles en el sitio, OQ, PQ) o verificación de los documentos generados en dichas calificaciones, monitoreo de las fases del sistema.

8. Inspección de los sistemas de agua

8.1 Por su criticidad, los sistemas de agua para uso farmacéutico (PW, HPW y WFI) se encuentran incluidos en el programa de inspección regulatoria. Los usuarios deben considerar incluir en las auditorías de rutina y auto inspección los sistemas de agua instalados. Este apéndice de buenas prácticas de fabricación puede usarse como base para la inspección.

8.2 La siguiente lista identifica los puntos y secuencia lógica para una inspección o auditoría de sistemas de agua (WPU):

- Diagramas o planos actualizados del sistema mostrando todos los equipos que lo constituye desde el ingreso de agua potable hasta los puntos de uso identificando los puntos de muestreo.
- Diagramas aprobados de las tuberías (por ejemplo ortográficos y/o isométricos);
- Plan de muestreo y monitoreo con descripción de todos los puntos de muestreo.
- Programa de capacitación o entrenamiento del personal para recolección de muestras y control de calidad.
- El establecimiento de alertas en el monitoreo y planes de acción.
- Resultados del monitoreo y evaluación de tendencias.
- Inspección de la última revisión anual del sistema.
- Revisión de cualquier cambio hecho en el sistema desde la última auditoría y supervisión de que el control de cambio ha sido implementado.
- Revisión del registro de desviaciones y sus investigaciones respectivas.
- Inspección general del sistema para verificar su estado y condición.
- Revisión del mantenimiento, fallas y registros de reparación.
- Verificación de la calibración y estandarización de los instrumentos críticos.

Para un sistema establecido, del que se ha demostrado estar bajo control, estos alcances resultarán suficientes.

Para sistemas nuevos o sistemas que muestren inestabilidad, se debe analizar además lo siguiente:

- Calificación de instalación.
- Calificación de operación.
- Calificación de desempeño.



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



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

APÉNDICE 7

GESTIÓN DE RIESGOS PARA LA CALIDAD **(en inglés Quality Risk Management -QRM)**

El APÉNDICE VII—consta de un cuerpo principal y las siguientes secciones:

Sección I Posibles aplicaciones de la QRM

Sección II Aplicación de la Metodología de Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control en la Producción de Medicamentos

Sección III Glosario

1. Introducción.

Con la inclusión en los Capítulos de las partes A y B de la Guía de BPF, la gestión de los riesgos para la calidad (QRM) pasa a ser parte integral del sistema de calidad de los fabricantes.

Los métodos y las herramientas que disponen los fabricantes para la gestión de riesgos se deben corresponder a la directriz ICH Q9 u otras herramientas reconocidas a nivel internacional con directrices similares o superiores.

La importancia de los sistemas de calidad ha sido reconocida en la industria farmacéutica, y es evidente que la gestión de riesgos para la calidad, es un componente con un valor añadido en un sistema de calidad eficaz.

Comúnmente se entiende por riesgo, la combinación de la probabilidad de que ocurra un daño y la gravedad de dicho daño. Sin embargo, es difícil alcanzar una posición común entre las distintas partes interesadas en la aplicación de la gestión de riesgos para la calidad, debido a que cada una de estas partes puede detectar diferentes daños potenciales, establecer una probabilidad diferente de que ocurra cada daño y atribuir distinta gravedad a cada daño. En relación con los medicamentos, aunque hay varias partes interesadas, incluidos los pacientes, los médicos, la administración y la industria, debe considerarse de importancia primordial la protección del paciente mediante la gestión del riesgo para la calidad.

La fabricación y la utilización de medicamentos, incluidos sus componentes, entrañan necesariamente algún tipo de riesgo. El riesgo asociado a la calidad es solamente un componente del riesgo total. Es importante comprender que la calidad del producto se debe mantener a lo largo de toda la vida del mismo, de manera que los atributos que son importantes para la calidad del medicamento concuerden con aquellos usados en los ensayos clínicos.

Un enfoque eficaz de la QRM puede incrementar las garantías de una elevada calidad del medicamento destinado al paciente, proporcionando un medio proactivo para identificar y controlar posibles cuestiones relacionadas con la calidad durante el desarrollo y la



[Handwritten signature]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

fabricación. El uso de la QRM puede además facilitar la toma de decisiones si surge un problema de calidad. Una QRM eficaz puede facilitar la toma de mejores decisiones y más fundamentadas, proporciona a las autoridades más garantías sobre la capacidad de una compañía para tratar riesgos potenciales, y puede mejorar el alcance y el nivel de la supervisión directa por parte de las autoridades.

Metodología para gestionar un riesgo.

La gestión de riesgos para la calidad proporciona un enfoque científico y práctico a la toma de decisiones. Proporciona métodos documentados, transparentes y reproducibles que son necesarios para llevar a cabo las etapas del proceso de QRM basándose en el conocimiento existente sobre la evaluación de la probabilidad, la gravedad y, en ocasiones, la capacidad de detección del riesgo.

Tradicionalmente, los riesgos para la calidad se han evaluado y gestionado de forma informal con distintos métodos (procedimientos empíricos y/o internos) en base a, por ejemplo, la recopilación de observaciones, las tendencias y otra información. Todo ello sigue proporcionando información útil que puede servir de apoyo para algunas cuestiones tales como la gestión de los reclamos, defectos de calidad, desviaciones y asignación de recursos.

La industria farmacéutica puede, además, evaluar y gestionar los riesgos utilizando herramientas de gestión del riesgo reconocidas y/o procedimientos internos (por ejemplo, procedimientos estándares de trabajo). A continuación, se muestra una lista -no exhaustiva- de algunas de estas herramientas:

- Métodos para la gestión básica de riesgos (diagramas de flujo, hojas de control...). - Análisis Modal de Fallos y Efectos (FMEA).
- Análisis Modal de Fallos, Efectos y su Criticidad (FMECA).
- Análisis por Árbol de Fallos (FTA).
- Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (HACCP).
- Análisis de Peligros de Operatividad (HAZOP).
- Análisis Preliminar de Peligros (PHA).
- Clasificación y filtración de los riesgos.
- Herramientas estadísticas de apoyo.

Podría ser apropiado adaptar estas herramientas para utilizarlas en áreas específicas de la calidad de medicamentos y sustancias medicinales. Los métodos para la gestión de riesgos pueden utilizarse en combinación con las herramientas estadísticas (por ejemplo, evaluación de la probabilidad de un riesgo). Esta combinación proporciona una flexibilidad que facilita la aplicación de los principios para la QRM.

El grado de rigor y de detalle que se le dé a la QRM debe reflejar el conocimiento disponible y ser proporcional a la complejidad y/o criticidad del tema a tratar.

Algunas de las técnicas sencillas que comúnmente se utilizan para estructurar la gestión de riesgos mediante la organización de datos, facilitando la toma de decisiones son:

- Diagramas de flujo



[Handwritten signature]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

- Listados de verificación
- Diagramas de procesos
- Diagramas de causa-efecto (también denominados diagramas de Ishikawa o diagramas de espina de pescado).

SECCION I: POSTIBLES APLICACIONES DE LA QRM

Con esta sección se pretende identificar los usos potenciales de los principios y de las herramientas de la QRM por parte de la industria. No obstante, la selección de herramientas concretas para la gestión de riesgos depende totalmente de los hechos y circunstancias concretas.

1. Gestión de riesgos para la calidad como parte de la gestión de calidad integrada.

Documentación

- 1.1** Revisar las interpretaciones y las aplicaciones actuales de los requisitos normativos. Determinar la conveniencia y/o desarrollar el contenido de los POE's, directrices, etc.

Formación y educación

- 1.2** Determinar la idoneidad de las capacitaciones iniciales y/o continuas en base a la formación, experiencia y hábitos de trabajo del personal, y en base a una evaluación periódica de la formación adquirida (por ejemplo, de su efectividad).
- 1.3** Identificar la formación, experiencia, cualificaciones y capacidades físicas necesarias para que el personal lleve a cabo operaciones de forma fiable y sin un impacto negativo sobre la calidad del producto.

Defectos de calidad

- 1.4** Proporcionar las bases para identificar, evaluar y comunicar el posible impacto sobre la calidad en el caso de una sospecha de defecto de calidad, reclamo, tendencia, desviación, investigación, resultado fuera de especificaciones, etc.
- 1.5** Facilitar las comunicaciones sobre el riesgo y determinar la acción apropiada para abordar defectos de producto significativos, en colaboración con las autoridades reguladoras (por ejemplo, un retiro de producto del mercado).

Auditoría/Inspección

- 1.6** Definir la frecuencia y el alcance de las auditorías, tanto internas como externas, considerando factores tales como:

- Los requisitos legales existentes;
- El estado general de cumplimiento e historial de la compañía o instalaciones;
- La solidez de las actividades de gestión de riesgos para la calidad de la compañía;
- La complejidad de la instalación;
- La complejidad del proceso de fabricación;



O.F. María Antonia Gamboa Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

- f. La complejidad del producto y su importancia terapéutica;
- g. El número e importancia de los defectos de calidad (por ejemplo, si se trata de una retirada);
- h. Los resultados de auditorías/inspecciones previas;
- i. Los cambios importantes de los edificios, equipos, procesos, personal clave;
- j. La experiencia relativa a la fabricación del producto (por ejemplo, frecuencia, volumen, número de lotes);
- k. Los resultados de los ensayos realizados en los laboratorios oficiales de control.

Revisión periódica

- 1.7** Seleccionar, evaluar e interpretar los resultados relativos a las tendencias de los datos, como parte de la revisión de la calidad del producto (RAP).
- 1.8** Interpretar los datos de seguimiento (por ejemplo, para respaldar una evaluación sobre la idoneidad de realizar una revalidación o algún cambio en el muestreo).

Gestión de cambios / control de cambios

- 1.9** Gestionar los cambios en base al conocimiento y a la información acumulada a lo largo del desarrollo farmacéutico y durante la fabricación.
- 1.10** Evaluar el impacto de los cambios en la disponibilidad del producto final.
- 1.11** Evaluar el impacto sobre la calidad del producto de los cambios en las instalaciones, equipos, materiales, procesos de fabricación o transferencias de técnicas.
- 1.12** Determinar con anterioridad a la implementación de un cambio que acciones son las apropiadas (por ejemplo: ensayos adicionales, (re)calificación, (re)validación o comunicación con las autoridades).

Mejora continua

- 1.13** Facilitar una mejora continua de los procesos a lo largo del ciclo de vida del producto.

2. Gestión de riesgos para la calidad de las instalaciones, equipos y servicios.

Diseño de la instalación / equipos

- 2.1** Establecer las zonas apropiadas en el momento de diseñar los edificios y las instalaciones, por ejemplo:
 - a. flujo de material y de personal,
 - b. minimizar la contaminación,
 - c. medidas de control de plagas,
 - d. prevención de contaminaciones cruzadas,
 - e. equipos abiertos frente a equipos cerrados,



[Handwritten signature and stamp]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

- f. salas limpias frente a tecnologías de aislamiento,
- g. instalaciones y equipos dedicados o separados.

2.2 Determinar qué materiales de contacto con el producto son los apropiados para los equipos y recipientes (por ejemplo, selección del grado del acero inoxidable, juntas, lubricantes).

2.3 Determinar qué servicios son los apropiados (por ejemplo, vapor, gases, fuente de energía, aire comprimido, calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC), agua).

2.4 Determinar qué tipo de mantenimiento preventivo es el apropiado para el equipo asociado (por ejemplo: inventario de las piezas de recambio necesarias).

Aspectos sobre la higiene en las instalaciones

2.5 Proteger el producto de los peligros ambientales, entre los que se incluyen peligros químicos, microbiológicos y físicos (por ejemplo: determinar qué vestimenta y qué elementos de seguridad son los apropiados, entre otros temas relacionados a higiene).

2.6 Proteger el ambiente (por ejemplo: personal, posibilidades de una contaminación cruzada) de los peligros relacionados con la fabricación del producto.

Calificación de instalaciones/equipos/servicios

2.7 Determinar el ámbito y el grado de la calificación de las instalaciones, edificios y equipos de producción y/o instrumentos de laboratorio (incluidos los métodos de calibración apropiados).

Limpieza del equipo y control ambiental

2.8 Diferenciar los esfuerzos y las decisiones en base al uso al que va destinado (por ejemplo: finalidad múltiple frente a finalidad única, lote frente a producción continua).

2.9 Determinar cuáles deben ser los límites de la validación de limpiezas aceptables (especificados).

Calibración/mantenimiento preventivo

2.10 Establecer programas de calibración y mantenimiento apropiados.

Sistemas informáticos y equipos informáticos controlados

2.11 Seleccionar el diseño del software y del hardware informático (por ejemplo: modular, estructurado, tolerancia a los defectos).

Determinar el alcance de la validación, por ejemplo:

- a. identificación de los parámetros críticos de la ejecución,
- b. selección de los requisitos y del diseño,



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



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

- c. revisión de código,
- d. alcance del análisis y de los métodos de ensayo,
- e. fiabilidad de los registros electrónicos y de las firmas.

3. Gestión de riesgos para la calidad como parte de la gestión de materiales.

Valoración y evaluación de los proveedores y fabricantes contratados

- 3.1** Proporcionar una evaluación exhaustiva de los proveedores y de los fabricantes contratados (por ejemplo: auditoria, acuerdos de calidad con los proveedores).

Materiales de partida

- 3.2** Evaluar las diferencias y los posibles riesgos de calidad asociados con la variabilidad de los materiales de partida (por ejemplo: antigüedad, ruta de síntesis).

Utilización de los materiales

- 3.3** Determinar si es apropiado utilizar productos intermedios en cuarentena (por ejemplo: en una etapa productiva posterior).
- 3.4** Determinar si resulta apropiado realizar un reprocesado, un retrabajo, una utilización de los productos devueltos.

Almacenamiento, logística y condiciones de distribución

- 3.5** Evaluar si las medidas tomadas para asegurar el mantenimiento de unas condiciones de almacenamiento y de transporte son apropiadas (por ejemplo: temperatura, humedad, diseño de los contenedores).
- 3.6** Determinar el efecto de las discrepancias en las condiciones de almacenamiento o transporte sobre la calidad del producto (por ejemplo: gestión de la cadena de frío).
- 3.7** Disposición de infraestructura apropiada (por ejemplo: capacidad para asegurar unas condiciones de envío apropiadas, almacenamiento provisional, manipulación de materiales peligrosos y sustancias controladas, despacho de mercancías).
- 3.8** Asegurar la disponibilidad de los productos farmacéuticos (por ejemplo: clasificación de los riesgos de la cadena de suministro).

4. Gestión de riesgos para la calidad como parte de la producción.

Validación

- 4.1** Identificar el alcance y extensión de las actividades de verificación, calificación y validación (por ejemplo: métodos analíticos, procesos, equipos y métodos de limpieza).
- 4.2** Determinar la extensión de las actividades de seguimiento (por ejemplo: muestreo, monitoreo y re-validación).





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

- 4.3** Distinguir entre las etapas del proceso críticas y no críticas, para facilitar el diseño de un estudio de validación

Muestreo y ensayos durante el proceso

- 4.4** Evaluar la frecuencia y extensión de los ensayos de control realizados durante el proceso (por ejemplo: justificar una reducción del número de ensayos en condiciones en las que se demuestre que existe un control).

- 4.5** Evaluar y justificar la utilización de tecnologías analíticas de proceso (PAT) junto con la liberación paramétrica y a tiempo real.

Planificación de la producción

- 4.6** Determinar si la planificación de la producción es apropiada (por ejemplo: secuencias de procesos de producción dedicados, por campañas y concurrentes).

5. Gestión de los riesgos para la calidad como parte del control de laboratorio y de los estudios de estabilidad.

Resultados fuera de especificaciones

- 5.1** Durante la investigación de los resultados de fuera de especificaciones, identificar las causas raíces potenciales y las acciones correctivas a llevar a cabo.

Periodo de reanálisis / fecha de caducidad

- 5.2** Evaluar si el almacenamiento y el análisis de intermedios, excipientes y materiales de partida son adecuados.

6. Gestión de riesgos para la calidad como parte del acondicionamiento y del etiquetado.

Diseño del acondicionamiento

- 6.1** Diseñar el material de acondicionamiento secundario de forma que éste proteja el producto en el material de acondicionamiento primario (por ejemplo: asegurar la autenticidad del producto, la legibilidad de la etiqueta).

Selección del sistema de cierre

- 6.2** Determinar los parámetros críticos del sistema de cierre del envase.

Control del etiquetado

- 6.3** Diseñar los procedimientos de control del etiquetado, basándose en la posibilidad de que se produzcan equivocaciones que afecten a las etiquetas de diferentes productos, e incluso, a distintas versiones de la misma etiqueta



[Firma]
O.F. María Antonieta Gamboa Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

SECCIÓN II - APLICACIÓN DE LA METODOLOGÍA DE ANÁLISIS DE PELIGROS Y PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL EN LA PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS

1. INTRODUCCION

Los procedimientos (entre los que se incluyen las BPF), atienden las condiciones de operación y proveen las bases para el sistema HACCP.

El HACCP puede ser utilizado para identificar y gestionar los riesgos asociados a peligros físicos, químicos y biológicos (incluida la contaminación microbiana) El HACCP es más útil cuando el conocimiento del proceso y del producto es lo suficientemente amplio como para basar en él la identificación de los puntos críticos de control. El resultado del HACCP es la información sobre la gestión de riesgos que facilita el control de los puntos críticos no solo en el proceso de fabricación, sino en otras fases del ciclo de vida del producto.

Además, el HACCP puede extender este concepto, incluyendo un análisis de las variables críticas de la calidad al igual que una valoración de los peligros que afectan la seguridad de los trabajadores y peligros de contaminación del medio ambiente directamente relacionado a los procesos concernientes (en particular en sistemas abiertos).

Las BPF para productos farmacéuticos requieren tanto la validación de los procesos críticos como de los cambios en los procesos de manufactura que pueden afectar la calidad del producto final. La experiencia muestra que muchos procesos de manufactura contienen etapas que son críticas desde el punto de vista de la variación en la calidad final.

El HACCP es una herramienta para valorar peligros y establecer sistemas de control centrados en la prevención, en lugar de confiar en acciones correctivas basadas en el control final del producto. Todo sistema HACCP es capaz de adaptarse a cambios, tales como avances en diseño de equipos y procesos productivos u otros desarrollos tecnológicos.

2. PRINCIPIOS

El sistema HACCP se basa en siete principios. Para la aplicación de estos principios, se recomienda desarrollarlos en 14 etapas, las cuales son propuestas en la sección 5.

Algunas etapas están relacionadas con principios específicos, mientras que otras sirven como una introducción a los conceptos.

Los siete principios son:

1. Realizar un Análisis de Peligros
2. Determinar los Puntos Críticos de Control
3. Establecer los parámetros y límites críticos
4. Establecer un sistema de monitoreo de los PCC
5. Establecer las acciones correctivas a realizar cuando el monitoreo indique que un PCC no está bajo control.



[Handwritten signature]
D.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

6. Establecer documentación concerniente a todos los procesos y conservar los registros apropiados a esos principios y su aplicación.
7. Establecer procedimientos para verificar que el sistema HACCP se ha aplicado efectivamente.

3. REQUISITOS PREVIOS PARA LA APLICACION DEL SISTEMA HACCP

3.1 Los siguientes lineamientos deberían ser utilizados en la aplicación del sistema HACCP:

- Antes que el sistema HACCP sea aplicado a un determinado sector, este sector debe estar operando de acuerdo con los principios de las BPF.
- Es necesario un grupo interdisciplinario de la calidad para implementar un sistema HACCP.
- El HACCP debe ser aplicado a cada etapa específica separadamente.
- Los PCC deben ser identificados para una aplicación específica por ejemplo utilizando un árbol de decisión.
- La implementación del HACCP debe ser revisada y necesariamente cambiada cuando se realice alguna modificación en el producto, proceso o etapa.
- En la implementación del HACCP es necesario tomar en cuenta la naturaleza y el tamaño de la operación.
- El formato de cada plan HACCP puede variar, pero deben ser preferentemente específicos para cada producto, proceso u operación en particular. Los planes HACCP generales pueden servir como guías útiles en el desarrollo de planes específicos para productos o procesos; sin embargo, es esencial que las condiciones únicas dentro de cada uno de ellos sean consideradas durante el desarrollo de todos los componentes del plan HACCP.

4. ENTRENAMIENTO Y CAPACITACION

4.1 Para la efectiva implementación de un plan HACCP, se debe capacitar al personal en lo que respecta los principios y aplicación del HACCP.

4.2 En el desarrollo del entrenamiento específico para sustentar un plan HACCP, las instrucciones de trabajo y los procedimientos deben formularse por escrito para definir las tareas del personal operativo destinado a cada PCC. Los encargados de monitorear cada PCC deben recibir entrenamiento específico.

4.3 La capacitación, información y entrenamiento debe ser provista sobre el control de peligros en todas las etapas de producción y abastecimiento.

4.4 El personal debe comprender que el HACCP está implementado, y que el informarse es necesario para que este funcione de manera adecuada, y también que los materiales y equipamientos necesarios deben ser provistos para el control de los PCC.

4.5 Todo el entrenamiento y capacitación del personal que interviene en el plan HACCP debe ser registrado.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

5. APLICACION

5.1 Principio: La aplicación de los principios del HACCP debe consistir de las siguientes etapas, como una secuencia lógica para la aplicación del sistema HACCP.

5.2 Definir el alcance del Plan HACCP. Se debe definir el alcance del plan HACCP y debe describir los segmentos de la producción involucrados e identificar las clases de peligros a ser tratados.

5.3 Ensamblar un equipo HACCP. La elaboración de productos farmacéuticos debe asegurar que el conocimiento y la experiencia de productos específicos estén disponibles para el desarrollo de un efectivo plan HACCP. Esto puede ser alcanzado de mejor manera mediante la elección de un equipo multidisciplinario. Los miembros del equipo deberían provenir de todas las áreas relevantes, como ser investigación y desarrollo, producción, control de calidad, aseguramiento de calidad, microbiología, ingeniería y distribución u otras. Los miembros del equipo deben tener conocimientos específicos y experiencia relacionada a los productos y los procesos. En las áreas donde no se cuenta con experiencia, pueden ser incorporados asesores externos. Los miembros del equipo deben ser capaces de:

- (a) Realizar un análisis de peligros
 - (b) Identificar los peligros potenciales
 - (c) Identificar los peligros que deben ser controlados
 - (d) Recomendar controles y límites críticos
 - (e) Diseñar procedimientos de monitoreo y verificación
 - (f) Establecer las acciones correctivas apropiadas cuando ocurra una desviación (g)
- Verificar el plan HACCP

5.4 Describir los productos y procesos. Se debe realizar una descripción total del producto y de los procesos involucrados, incluyendo información relevante relacionada con la calidad como ser, la composición, propiedades físico - químicas, estructura, pH, temperaturas, métodos de limpieza, tratamientos bacteriológicos o bacteriostáticos (por ejemplo, esterilización por calor), secado, mezclado, combinación de fases, acondicionamiento y condiciones de almacenamiento. El método de distribución y transporte también debe ser descripto, especialmente cuando los productos son termolábiles.

5.5 Identificar de la intención de uso. La intención de uso debe estar basada en la expectativa de uso por parte del consumidor final. Deben ser considerados casos específicos como ser grupos vulnerables, por ejemplo, pacientes geriátricos, pacientes pediátricos e inmunosuprimidos.

5.6 Construir un diagrama de flujo. El diagrama de flujo debe ser construido por el equipo HACCP, y debe cubrir todas las operaciones y decisiones del proceso. Cuando el sistema HACCP es aplicado a una etapa específica, se deben considerar la etapa anterior y la posterior a esta operación. Un diagrama de flechas y cuadros puede ser suficientemente descriptivo.

5.7 Confirmar el diagrama de flujo. El equipo HACCP debe confirmar el diagrama de flujo en comparación con las operaciones de producción durante todos los estadios y



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

tiempos de operación. Las modificaciones al diagrama de flujo deben ser realizadas cuando sea apropiado, lo cual debe quedar registrado.

5.8 Realizar un listado de todos los peligros potenciales asociados a cada etapa, realizar un análisis de riesgos y considerar alguna medida de control para los peligros identificados. (Principio 1). Cuando se realiza el análisis de riesgo, los peligros relacionados con la seguridad deben ser distinguidos de los peligros concernientes a la calidad.

5.8.1 El equipo HACCP debe listar todos los peligros que pueden ser razonablemente esperados a ocurrir en cada etapa considerada de la elaboración, control, depósito y distribución.

5.8.2 Se debe realizar un análisis de peligro para identificar que, para los peligros de cada naturaleza, se elimine o reduzca su riesgo a un nivel aceptable. Se requiere un minucioso análisis de peligros para asegurar un efectivo punto de control. Se recomienda dos etapas para el análisis de peligros.

(a) Durante la primera etapa el equipo debería revisar los materiales, actividades, equipamiento, acondicionamiento, distribución e intención de uso del producto. Debe ser diseñada una lista de los potenciales peligros (biológicos, químicos y físicos) que pueden ser introducidos, incrementados o controlados en cada etapa.

Cuando sea posible, lo siguiente debe ser incluido en el análisis de peligros:

- La probable ocurrencia de peligros y la severidad de sus efectos adversos a la salud
- La evaluación cualitativa/cuantitativa de la presencia de los peligros
- La supervivencia o multiplicación de microorganismos de preocupación
- La producción o persistencia en drogas de toxinas, químicos o agentes físicos
- Las condiciones principales para lo anteriormente dicho

(b) Durante la segunda etapa, debe realizarse una evaluación de los riesgos, donde deben ser estimada la severidad de los peligros potenciales y la probabilidad de su ocurrencia. El equipo debe luego decidir que peligros potenciales deben ser tratados en el plan HACCP, y que medidas de control pueden ser aplicadas, si existe, para cada peligro. Más de una medida de control puede ser requerida para controlar un peligro específico y más de un peligro puede ser controlado mediante una medida de control específica. Deben ser considerados, como mínimo, peligros potenciales en relación a:

- Materiales e ingredientes
- Características físicas y composición del producto
- Procedimientos productivos
- Instalaciones
- Equipamiento
- Acondicionamiento
- Sanitización e higiene
- Personal
- Riesgos de explosión



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

- Confusión

5.9 Determinar los Puntos Críticos de Control. (Principio 2). Se deben determinar los Puntos de Control que sean Críticos para cada etapa, proceso o segmento de la línea productiva considerada. Un PCC en el sistema HACCP puede ser más fácilmente determinado mediante el uso de un árbol de decisiones, que facilita un abordaje lógico. El modo que un árbol de decisiones es usado podría depender de la operación involucrada, por ejemplo, producción, acondicionamiento, almacenamiento o distribución. Se debe dar entrenamiento en el uso del árbol de decisiones. Si un peligro fue identificado en una etapa donde el control es necesario para la seguridad, y la medida de control no existe en esta etapa, o en alguna otra, el producto o el proceso debe ser modificado en esta etapa, o en una etapa anterior o posterior, incluyendo en tal una medida de control.

5.10 Establecer los parámetros y límites críticos para cada PCC. (Principio 3). Los límites críticos deben ser especificados y verificados para cada punto crítico de control. Más de un límite crítico puede, algunas veces, ser establecido para una etapa en particular. Con frecuencia el criterio utilizado incluye mediciones de temperatura, tiempo, nivel de humedad, pH, y parámetros sensoriales tales como apariencia y textura. Los límites críticos deben estar basados científicamente.

5.11 Establecer un sistema de monitoreo para cada PCC. (Principio 4). El monitoreo es el proceso de mediciones u observaciones de un PCC relativo a sus límites críticos. El monitoreo debe estar establecido y ser registrado.

5.11.1 El procedimiento de monitoreo utilizado debe ser capaz de detectar una pérdida de control de un PCC, y esta información debe estar disponible en tiempo para realizar ajustes, para asegurar el control del proceso y prevenir violaciones a los límites críticos. Cuando sea posible, se debe realizar modificaciones del proceso, cuando los resultados del monitoreo indican una tendencia hacia la pérdida de control de un PCC. Estos ajustes deben ser realizados antes que ocurra la desviación.

5.11.2 Los datos derivados del monitoreo deben ser evaluados por una persona asignada, y con el conocimiento y autoridad suficiente para llevar a cabo acciones correctivas cuando lo indique.

5.11.3 Si el monitoreo es discontinuo, la cantidad o la frecuencia de las mediciones deben ser las suficientes para garantizar que el PCC está bajo control. Muchos procesos de monitoreo para PCC podrían necesitar ser realizados rápidamente porque ellos se relacionan a procesos en línea y éstos no podrían ser largos ensayos analíticos. Por esta razón, mediciones físicas y químicas son frecuentemente preferidas a ensayos microbiológicos porque ellas pueden ser realizadas rápidamente y pueden frecuentemente dar idea del estado microbiológico del producto.

5.11.4 El personal que realiza el monitoreo de PCC y las medidas de control, deben ser parte del área o departamento producción (por ej. supervisores de línea, personal de mantenimiento) y, cuando sea apropiado, personal de control de calidad. Ellos deben ser entrenados en procesos de monitoreo.

5.11.5 Cuando se utilice un monitoreo continuo, se debe establecer su frecuencia de registro y la recolección de datos debe realizarse de manera estadística o por un sistema de muestreo.



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



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

5.11.6 Todos los registros y documentos asociados con el monitoreo de PCC deben ser firmados y fechados mediante la(s) persona(s) que lleva a cabo el monitoreo y revisados por el responsable correspondiente.

5.12 Establecer acciones correctivas (Principio 5). Se deben desarrollar acciones correctivas específicas para cada PCC para ser implementadas cuando ocurre una desviación de los límites críticos.

5.12.1 Las acciones correctivas deben asegurar que el PCC vuelva a estar bajo control. Las acciones correctivas deben incluir, al menos, lo siguiente:

- (a) Determinación y corrección de la causa del incumplimiento;
- (b) Determinación del destino del producto fuera de límites;
- (c) Registro de la(s) acción(es) correctiva(s) que ha(n) sido tomada(s);

5.12.2 Las acciones correctivas específicas deben estar definidas por adelantado para cada PCC y estar incluidas en el plan de HACCP. Como mínimo, el plan HACCP debe especificar: que se debe hacer cuando ocurre una desviación, quien es responsable de ejecutar las acciones correctivas, y que el registro de las acciones tomadas sea guardado y mantenido. Se les debe asignar la responsabilidad de la aplicación de acciones correctivas a los individuos que tienen una comprensión cuidadosa del proceso, del producto y del plan de HACCP.

5.12.3 Los procedimientos de la disposición del producto y las desviaciones deben ser documentadas en los registros del plan HACCP.

5.13 Establecer un sistema de registro y documentación (Principio 6). Se debe establecer un sistema de registro y documentación eficiente y adecuado, lo cual es esencial para la aplicación de un sistema HACCP, y debe ser apropiado para la naturaleza y magnitud de la operación.

Se debe documentar, como mínimo, las siguientes actividades:

- Análisis de Riesgos;
- Determinación de los PCC;
- Plan HACCP;
- Determinación de los límites críticos;

Se debe registrar, como mínimo, las siguientes actividades:

- Monitoreo de los PCC;
- Etapas procesadas;
- Peligros asociados;
- Límites críticos;
- Procedimientos y listados de verificación;
- Desviaciones;
- Acciones correctivas asociadas;



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



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

- Modificaciones al sistema HACCP.

5.14 Revisar el plan HACCP. Se debe realizar una revisión inicial del plan de HACCP para determinar si se han sido identificados todos los peligros y, si el plan HACCP se ejecuta correctamente, estos peligros deben ser controlados con eficacia.

5.15 Establecer los procedimientos de verificación (Principio 7). Se debe establecer procedimientos para verificar que el sistema HACCP implementado es efectivo.

5.15.1 Se pueden utilizar, para determinar si el sistema de HACCP está trabajando correctamente, los métodos de verificación y auditoría, procedimientos y ensayos, incluyendo el muestreo aleatorio y su análisis. La frecuencia de la verificación debe ser suficiente para confirmar el funcionamiento apropiado del sistema HACCP. Ejemplos de las actividades de la verificación incluyen:

- Revisión del sistema de HACCP y de sus registros; • Revisión de desviaciones y las disposiciones del producto;
- Confirmación que los PCCs son mantenidos bajo control.

5.15.2 La revisión de la información para verificar el plan de HACCP debe incluir:

(a) Estudios científicos;

(b) Observaciones, mediciones y evaluaciones en planta. Por ejemplo, para la verificación del proceso de esterilización térmica por calor húmedo de inyectables estériles, debe incluir la justificación científica de una destrucción apropiada de los microorganismos patógenos y que los estudios de los tiempos de calentamiento, presión y temperaturas, son necesarios para confirmar que las condiciones de esterilización aseguren que la carga completa esté mantenida a la temperatura requerida por el tiempo requerido.

5.15.3 Las verificaciones posteriores se deben realizar y documentar por el equipo HACCP. Las verificaciones deben hacerse cuando hay un fallo inexplicable del sistema, cuando ocurre un cambio significativo en el producto, proceso o acondicionamiento, o cuando se reconocen nuevos peligros.

5.15.4 Se debe realizar una evaluación comprensiva periódica del sistema por una parte imparcial o terceros independientes del plan HACCP. Esto debe incluir una evaluación técnica del análisis de peligro y de cada elemento del plan HACCP, así como una revisión en el sitio de todos los diagramas flujo y los registros apropiados de las operaciones del plan. Esta verificación comprensiva es independiente de los otros procedimientos de verificación y se debe realizar para asegurar que el plan HACCP da como resultado el control de los todos los peligros.

5.15.5 Si los resultados de la verificación comprensiva identifican deficiencias, el equipo HACCP debe modificar el plan HACCP como sea necesario.

5.15.6 Los individuos que realicen la verificación deben tener un criterio técnico apropiado para realizar esta función. En lo posible, la verificación debe incluir acciones para confirmar la eficacia de todos los elementos del plan HACCP.



[Handwritten signature]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

SECCION III- GLOSARIO

ACCIÓN CORRECTIVA

Cualquier acción a ser tomada cuando los resultados del monitoreo de un PCC indican una pérdida de control o tendencia inadecuada.

ACEPTACIÓN DEL RIESGO

Establecimiento de un nivel de riesgo aceptable.

ANÁLISIS DE RIESGOS

En el contexto del presente apéndice, estimación del riesgo asociado con los peligros identificados.

CAPACIDAD DE DETECCIÓN

Capacidad de descubrir o determinar la existencia, presencia o circunstancias de un peligro.

CICLO DE VIDA DE UN PRODUCTO

Todas las fases de la vida de un producto, desde el desarrollo inicial pasando por su comercialización hasta el cese del producto.

COMUNICACIÓN DEL RIESGO

Intercambio de información relativa al riesgo y a la gestión del riesgo entre quienes toman las decisiones y otras partes.

CONTROL DEL RIESGO

Acción para reducir un riesgo a nivel aceptable implementando las decisiones de la gestión del riesgo.

DAÑO

Perjuicio para la salud, incluido el perjuicio que pueda derivarse de la pérdida de calidad de un producto o de su disponibilidad.

DESVIACIÓN

El no cumplimiento de un límite crítico.

EVALUACIÓN DEL RIESGO

Comparación del riesgo estimado con los criterios de riesgos establecidos, utilizando una escala cuantitativa o cualitativa, para determinar la importancia del riesgo.

GESTIÓN DEL RIESGO

Aplicación sistemática de políticas, procedimientos y prácticas de gestión de calidad para la valoración, control, comunicación y revisión de riesgos.

GESTIÓN DE RIESGOS PARA LA CALIDAD

Proceso sistemático para la valoración, control, comunicación y revisión de los riesgos asociados a la calidad de un producto (por ejemplo, medicamentos) a lo largo de su ciclo de vida.



Q. María Antonia García Mir
Jefa de Oficina General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

GRAVEDAD

Ponderación de un daño de acuerdo a las posibles consecuencias

IDENTIFICACIÓN DEL RIESGO

Utilización sistemática de la información para identificar fuentes potenciales de daño (peligros) referentes al riesgo en cuestión o a la descripción del problema.

PARTE INTERESADA

Individuo, grupo u organización afectada, que puede estar afectada o que crea que pueda estar afectada por un riesgo. Las personas que toman las decisiones también pueden ser partes. Para esta directriz, las partes más importantes son el paciente, el profesional de la salud, la autoridad reguladora y la industria.

PELIGRO

Cualquier circunstancia en la producción, control y distribución de un producto que por ejemplo por un desvío crítico de la calidad, puede causar un efecto adverso para la Salud.

PERSONA(S) QUE TOMA(N) LAS DECISIONES

Persona(s) con la competencia y autoridad necesarias para tomar las decisiones convenientes y oportunas en la gestión de los riesgos para la calidad.

PUNTO CRÍTICO DE CONTROL

Variable crítica a la cual se puede aplicar el control y que es esencial su monitoreo para prevenir o eliminar un peligro que puede afectar la calidad del producto o reducir el riesgo a un nivel aceptable.

REDUCCIÓN DEL RIESGO

Acciones realizadas para reducir tanto la probabilidad de que un peligro suceda como la gravedad de ese daño.

REVISIÓN DEL RIESGO

Revisión o control de los resultados del proceso de gestión del riesgo, teniendo en cuenta, si procede, el conocimiento nuevo y la experiencia sobre este riesgo.

RIESGO

Combinación de la probabilidad de que un daño suceda y la gravedad de dicho daño

SISTEMA DE CALIDAD

Es la suma de todos los aspectos de un sistema que implanta la política de calidad y garantiza que se cumplen los objetivos de calidad.

TENDENCIA

Término que se refiere al comportamiento de los valores de una variable registrada en un tiempo determinado. Es simplemente la dirección o el rumbo.

VALORACIÓN DEL RIESGO

Consiste en la identificación de los peligros y en el análisis y evaluación de los riesgos asociados con la exposición a dichos peligros.



[Firma manuscrita]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

VERIFICACIÓN

La aplicación de métodos, ensayos, controles y otras aplicaciones, además del monitoreo, para determinar el cumplimiento del Plan HACCP



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

APÉNDICE 8

SISTEMA DE TRATAMIENTO DE AIRE PARA AREAS DE FABRICACION DE PRODUCTOS NO ESTÉRILES

1.- INTRODUCCIÓN

El Sistema de tratamiento de aire (en inglés *Heating, ventilation and air-conditioning - HVAC*) tiene un rol importante para asegurar la calidad de los productos farmacéuticos manufacturados. Un diseño adecuado también provee condiciones de trabajo confortables para los operarios y protección para el medio ambiente. La prevención de la contaminación y de la contaminación cruzada debe ser esencial dentro de los requerimientos de usuario para un adecuado diseño del sistema HVAC.

El diseño de un sistema HVAC se relaciona estrechamente con la estructura y acabado de los edificios y ambos impactan en la funcionalidad de la instalación. Los materiales utilizados en la construcción de las áreas, la ubicación de las esclusas, pasajes, puertas y áreas no productivas pueden afectar la presión de las áreas, la cascada de diferencial de presión y el control de la contaminación y de la contaminación cruzada. En vista de estos aspectos críticos el diseño de un sistema HVAC debe llevarse a cabo en forma conjunta con la etapa de diseño de la planta farmacéutica.

La ventilación, la temperatura y humedad relativa deben asegurar la ausencia de efectos adversos sobre la calidad de los productos farmacéuticos durante la fabricación y su almacenamiento, como así también en el funcionamiento de los equipos.

Este apéndice se aplica a sistemas para fabricación de formas farmacéuticas no estériles incluyendo sólidos, líquidos y semisólidos. Aunque podría aplicarse a otras formas farmacéuticas.

2.OBJETIVO GENERAL

El objetivo de este apéndice se focaliza en los requerimientos de diseño y fabricación del sistema HVAC para las empresas que elaboran formas farmacéuticas sólidas, líquidas, semisólidas incluyendo a productos biológicos, fitoterapéuticos y etapas finales de obtención de ingredientes farmacéuticos activos- IFA 's, todas ellas no estériles.

Las formas farmacéuticas no estériles incluyen:

- Productos con baja actividad acuosa (menos susceptibles a la contaminación microbiológica) por ejemplo comprimidos, polvos para suspensión extemporánea.
- Productos con alta actividad acuosa (más susceptibles a la contaminación microbiológica) por ejemplo líquidos, gotas, cremas.

Para sistemas HVAC aplicados a la fabricación de productos farmacéuticos estériles (APÉNDICE I) y productos críticos existen otros requerimientos adicionales.

Pueden existir otros requerimientos para el diseño de un sistema HVAC no incluidos en este apéndice, ya que es casi imposible describir las necesidades para cada una de las empresas abocadas a la fabricación de productos medicinales.

3.OBJETIVOS ESPECÍFICOS



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



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

- 3.1** La protección de los productos, del personal y del medio ambiente son tres objetivos principales que deben ser considerados para el correcto diseño del sistema HVAC.
- 3.2** El fabricante debe conocer el tipo de productos que intenta elaborar antes de diseñar el sistema HVAC. *(Una empresa que intenta elaborar multi productos tendrá que incluir parámetros de diseño más exigentes, con respecto al control de la contaminación cruzada, comparada con una empresa que intenta elaborar un solo producto).*
- 3.3** El riesgo terapéutico y la susceptibilidad de degradación de los productos debe ser evaluado para definir los requerimientos ambientales de fabricación. El Análisis de riesgo debe aplicarse desde la etapa del requerimiento de usuario hasta la validación del sistema HVAC. Los protocolos de validación deben estar referidos y justificados en base al análisis de riesgo realizado.

4. INSTALACIONES

- 4.1** La selección de los materiales de construcción y acabado tienen un impacto en el grado de limpieza de las áreas y sobre el desempeño del sistema HVAC. Los materiales seleccionados para el acabado no deben desprender polvo ni liberar partículas que impacten en el grado de limpieza del área. No deben ser absorbentes y deben permitir la fácil limpieza. Para reducir la acumulación de polvo y facilitar la limpieza debe existir un mínimo de ángulos, estantes, armarios y equipos dentro del área.
- 4.2** La eficiencia del sistema de tratamiento de aire y los niveles de limpieza de las áreas (grados) están directamente relacionados con:
 - 4.2.1.** Existencia de esclusas de personal, de materiales y/o pasos de materiales, áreas de vestuarios y pasillos de circulación interna con un flujo de movimientos que eviten o limiten la contaminación cruzada y la transferencia de aire entre áreas clasificadas de diferentes grados de limpieza. Deben tener inyección y extracción de aire tratado de corresponder.
 - 4.2.2.** Exclusas, vestuarios y pasajes deben estar diseñados para garantizar la cascada de presión entre éstos y las áreas con las que se comunican.
 - 4.2.3.** Flujo de personal y materiales: Tanto el personal como los materiales no deben moverse desde zonas de alto grado de limpieza a zonas de menor grado y regresar a las primeras. En caso de ocurrir deben contar con procedimientos de cambio de vestimenta y descontaminación validados.
 - 4.2.4.** La última etapa del vestuario debe ser del mismo grado que el área a la que se accede.
 - 4.2.5.** Para evitar fugas de aire y pérdida de diferencial de presión las puertas deben estar debidamente instaladas y selladas. El diseño del sistema HVAC debe contemplar la pérdida de aire que normalmente ocurre a través de puertas correctamente instaladas. El diseño de las mismas debe evitar la existencia de huecos (bocallaves) y picaportes no sanitarios de modo de permitir una limpieza adecuada. El mantenimiento de las puertas es un factor crítico en el control de



[Handwritten signature]
DIRECCIÓN NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA



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

presión del área (*una puerta mal ajustada puede comprometer severamente el diferencial de presión*).

4.2.6. La apertura de las puertas debe realizarse hacia el área de mayor presión, de modo que facilite su cierre. Se permiten excepciones en caso de puertas de emergencia o contra incendios. En este caso las aperturas deben estar controladas y su uso registrado.

4.2.7. Las puertas de las esclusas o pasos no deben abrirse simultáneamente. Debe existir un sistema de interbloqueo y/ o un sistema de alarma visual o auditivo para prevenir la apertura de más de una puerta al mismo tiempo o que una de ellas permanezca abierta por un tiempo prolongado. Se debe realizar un análisis de riesgo para determinar cuáles son las puertas críticas que deben estar interbloqueadas.

4.3 Deben existir diferenciales de presión para separar áreas con diferentes niveles de limpieza y para prevenir la contaminación cruzada. Los diferenciales pueden ser negativos o positivos dependiendo del diseño y formas farmacéuticas a elaborar.

Los diferenciales de presión pueden ser mayores o menores dependiendo del diseño específico y las operaciones. El propósito del diferencial de presión es enfatizar la separación entre áreas de diferentes niveles de limpieza y proveer contención para la prevención de la contaminación cruzada. Donde no existen diferencias en los niveles de limpieza y no existe un potencial riesgo de contaminación cruzada un diferencial de presión igual a 0 (cero) puede ser aplicado.

5. DISEÑO DEL SISTEMA HVAC Y SUS COMPONENTES

5.1 General

5.1.1. El grado de limpieza de las áreas destinadas a sólidos no estériles incluyendo esclusas, pasos, vestuarios y pasillos de circulación interna debe cumplir como mínimo Clase o Grado D (ISO 8, según ISO 14644-1) en reposo, para partículas no viables de 0.5µm y 5µm. Para partículas viables ver **Tabla 1**.

5.1.1.1. El grado de limpieza de las áreas destinadas a líquidos y semisólidos no estériles incluyendo esclusas, pasos, vestuarios y pasillos de circulación interna debe cumplir como mínimo Grado D en reposo ó Grado C para productos susceptibles, en ambos casos para partículas no viables de 0.5µm y 5µm.

Para partículas viables ver **Tabla 1**.

Tabla 1: Calidad microbiológica de áreas de fabricación de productos no estériles

Área	Límites en operación		Límites en reposo	Frecuencia de monitoreo
	Límite alerta ⁽³⁾ ufc/m ³ ⁽²⁾	Límite acción ⁽³⁾ ufc/m ³		
Fabricación de f.f. ⁽¹⁾ semisólidas y líquidas	200	300	100	semanal



Maria Antonieta Gamarras Mir
 Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

Fabricación de f.f. de sólidos	300	400	200	mensual
---------------------------------------	-----	-----	-----	---------

⁽¹⁾ formas farmacéuticas

⁽²⁾ unidades formadoras de colonias por m³

⁽³⁾ Valores orientativos. De acuerdo a las actividades del área, y a los productos manipulados la empresa deberá establecer sus propios límites, basados en un análisis de riesgo y en los estudios de tendencia.

5.1.2. La selección del grado de limpieza de las áreas se debe basar en un análisis de riesgo evaluando, entre otros criterios, la susceptibilidad del producto a la contaminación microbiana, la vía de administración y la calidad microbiológica. Una vez definido el grado de las áreas y las condiciones ambientales se debe realizar la calificación correspondiente.

5.1.3. Deben estar instalados los sistemas de monitoreo de las condiciones ambientales y diferenciales de presión, ya sean automáticos o manuales, debidamente calificados y/o calibrados. La frecuencia del monitoreo debe estar definida de manera tal que se puedan realizar los estudios de tendencia en operación y en reposo. Deben estar definidas y planificadas las actividades de mantenimiento preventivo.
Los parámetros críticos a monitorear pueden incluir temperatura, humedad relativa, diferencial de presión, caudal de inyección de aire, etc.

5.1.4. El sistema de monitoreo debe estar preferentemente conectado a una alarma (visual o sonora), seteada con los rangos de los parámetros críticos (máximos y mínimos), que permita detectar cualquier fuera de especificación (OOS). *La falla en el caudal de aire, ya sea inyectado, de retorno o de extracción localizada de polvos, pueden causar un desbalance del sistema resultando, por ejemplo, en una alteración de las cascadas de presión o un flujo de aire inverso, incrementando el riesgo de contaminación.*

5.1.5. Debe existir un procedimiento con las acciones a seguir por el personal en caso de que se accione el sistema de alarma (por ejemplo, parar la producción, cerrar los contenedores con producto expuesto, trasladar los productos, etc.). En caso de OOS se debe realizar un análisis de riesgo e implementar un plan de CAPAs.

5.1.6. En la matriz del análisis de riesgo del funcionamiento del sistema HVAC se debe incluir la evaluación de un monitoreo de los componentes de las unidades manejadoras de aire- UMA (por ejemplo, alarmas para caudal, diferencial de presión de los filtros que las componen, paradas automáticas) ya que una falla del sistema HVAC puede causar presiones positivas o negativas excesivas resultando en un daño estructural de los componentes de la UMA. Se debe evaluar el riesgo del encendido, apagado y de reducción del gasto energético de las UMAs relacionándolo con los requerimientos de grado de limpieza de las áreas y de los productos procesados en ellas.

5.1.7. Los equipos de tratamiento de aire (UMAs) y los sistemas de extracción de aire y polvos deben instalarse de manera tal que se encuentren cercanos a las áreas que asisten (aumentando así su eficiencia). Las actividades relacionadas con el mantenimiento de los mismos deben realizarse fuera de las áreas de manufactura.



[Handwritten signature and stamp]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

5.2. Distribución de aire

De acuerdo a la naturaleza de los activos manejados y las formas farmacéuticas a elaborar puede requerirse trabajar con flujos laminares verticales, horizontales o en áreas con flujo turbulento.

5.2.1. En caso que en las áreas productivas no posean esclusas de personal y/o de materiales que permitan garantizar un diferencial de presión entre el área en donde el producto está expuesto y su entorno, la ubicación de los puntos de inyección y de retorno (rejillas) debe estar diseñada de tal manera que garantice la disminución del riesgo de contaminación o contaminación cruzadas de productos y personal.

5.2.2. La ubicación de las rejillas de inyección y de retorno o extracción de aire deben proveer una efectiva ventilación del área. Preferentemente las rejillas de retorno o extracción deben situarse en la parte inferior de las paredes. Sin embargo, cuando esto no es posible y se encuentran ubicadas en el techo (lateralmente a las de inyección) las renovaciones de aire deben ser mayores para alcanzar la condición requerida de limpieza del área. Las rejillas inferiores de extracción son ideales para suprimir polvo (por ejemplo, elaboración de sólidos) pero no son esenciales donde el polvo no es liberado (por ejemplo, elaboración de líquidos).

5.2.3. Existen dos sistemas básicos para el tratamiento de aire de las áreas productivas: un sistema con recirculación y un sistema 100% aire fresco. Para ambos sistemas se debe realizar un análisis de riesgo para determinar la eficiencia de los filtros (FN rating EN 779 y 1822: 2009), la necesidad de colocar filtros en los ductos de retorno/extracción teniendo en cuenta las características del producto, su criticidad y la carga de polvo generada en el ambiente de trabajo. Cuando se trabaja con aire recirculado además debe calcularse mediante el análisis de riesgo el porcentaje de recirculación adecuado.

5.2.4. Para productos críticos es necesario utilizar filtros de alta eficiencia (HEPA) para la inyección y el retorno o extracción. Estos filtros pueden estar ubicados en la UMA (en forma distal) o en el área (en forma terminal). En determinados casos son preferibles los filtros terminales ya que pueden ayudar a prevenir la contaminación cruzada entre áreas cuando existe una condición de falla de la ventilación.

5.2.5. Si en el ambiente laboral existen solventes o vapores inflamables no debe trabajarse con aire recirculado, se debe trabajar con 100% de aire renovado. Si el aire ambiental contiene partículas de polvo altamente tóxicas la recirculación de aire del área a la UMA solo puede realizarse si está avalada por un análisis de riesgo que demuestre que se han tomado las medidas de protección adecuadas y precauciones especiales (por ejemplo, triple filtración por HEPAs)

5.2.6. Las ruedas de recuperación de energía (entre una UMA de inyección y una de extracción, sistema de 100% aire renovado) utilizadas en empresas multi producto no deben convertirse en una fuente posible de contaminación cruzada, por lo que deben estar sujetas a un análisis de riesgo para determinar si existe la posibilidad de contaminación durante su funcionamiento.

5.2.7. En áreas productivas mono producto y en áreas en las cuales no se genera polvo, la contaminación cruzada no es posible o se reduce a su mínima expresión, el uso de filtros HEPAs queda sujeto al grado de limpieza requerido para las áreas.



Marta Antonia Domínguez Mir
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

5.3 Componentes adicionales del sistema HVAC

5.1.1. De acuerdo a la naturaleza y sensibilidad de los insumos manipulados en las áreas puede requerirse control de humedad. El dispositivo de control debe estar incluido en la unidad de tratamiento de aire. Colocar dichos dispositivos en el área productiva no es aceptable ya que puede ser una fuente de contaminación o contaminación cruzada, a menos que se demuestre lo contrario mediante un adecuado análisis de riesgo.

5.1.2. Dependiendo de la ubicación y condiciones climáticas de la región en donde se localiza la empresa, pueden requerirse por ejemplo:

- a. Bobinas para precalentar el aire que ingresa a la UMA en caso de climas muy fríos.
- b. Dispositivos de calor (calentadores) para control de la humedad.
- c. Instrumentos de control automático de volumen de aire.
- d. Atenuadores sonoros.
- e. Eliminador de nieve para prevenir su ingreso a la UMA, para evitar el bloqueo del flujo de aire.
- f. Eliminador de polvo en regiones muy secas o áridas.
- g. Eliminador de humedad en áreas muy lluviosas.
- h. Bobinas de enfriado del aire en climas muy calientes o muy húmedos.
- i. Drenaje del condensado en la UMA.

Todos los componentes necesarios para garantizar un ambiente limpio y controlado de trabajo según los requerimientos de usuario deben estar incluidos en los diagramas de las UMA's y estar sujetos a un Programa de mantenimiento preventivo y correctivo.

6. PROTECCIÓN

6.1. Productos y personal

6.1.1. Las áreas de manufactura de productos medicinales, en las cuales los materiales de partida, intermedios y productos, utensilios, materiales de acondicionamiento primario y equipamiento están expuestos al ambiente, deben estar definidas como áreas/zonas limpias, áreas controladas o segregadas.

6.1.2. Lograr un grado particular de limpieza en un área depende de un número de criterios incluidos durante el diseño y en las distintas etapas de la calificación. Solamente un balance adecuado entre los diferentes criterios permite alcanzar un eficiente grado de limpieza en el área.

6.1.3. Algunos criterios que afectan el grado de limpieza de las áreas y que deben considerarse son:

- a. estructura y acabado del área;
- b. control de polvo y contaminantes;
- c. filtración del aire;
- d. renovación/cambios de aire;
- e. flujo de aire y direccionalidad;
- f. capacidad de recuperación;
- g. presión del área;



Antonieta Guarrá Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

- h. localización de las rejillas de inyección, retorno y extracción de aire;
- i. temperatura;
- j. humedad relativa;
- k. flujo de materiales;
- l. flujo de personal;
- m. procedimientos de vestimenta;
- n. movimiento de equipos;
- o. proceso de manufactura (sistemas abiertos o cerrados);
- p. condiciones ambientales externas;
- q. ocupación;
- r. tipos de producto;
- s. métodos de limpieza (POEs de limpieza).

6.1.4. El tipo de filtros utilizados y los recambios de aire deben estar definidos para cumplir con la clase de área requerida.

6.1.5. Los cambios de aire o renovaciones deben estar basados en un análisis de riesgo considerando varios parámetros críticos teniendo como criterio primario el grado o clase requerida del área.

6.1.6. Los cambios de aire varían normalmente entre 6 a 20 renovaciones/hora. Se determinan considerando:

- a. la condición de limpieza requerida del área: si dicha condición es en reposo o en actividad;
- b. las características del producto (por ejemplo, olor, higroscópico, etc.);
- c. la calidad y filtración del aire inyectado;
- d. partículas generadas en el proceso de fabricación;
- e. partículas generadas por los operarios;
- f. configuración del área y de las ubicaciones de las rejillas de inyección/retorno y de las de extracción;
- g. suficiente caudal de aire para lograr el efecto de contención y limpieza del área;
- h. suficiente caudal de aire para controlar la carga de calor durante la operación;
- i. suficiente caudal de aire para lograr el balance con el caudal de extracción;
- j. suficiente caudal de aire para mantener la presión requerida.

6.1.7. La clasificación de las áreas (determinar la clase o grado del área) debe realizarse antes de la instalación de los equipos (*as built*), en reposo (condición donde la instalación está completa, y el equipamiento de producción ha sido instalado y está operando, pero no está presente el personal) y en operación (condición donde la instalación está funcionando en el modo operativo definido y el número de personal especificado está presente).



2021
DIRECCIÓN NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA
DIRECCIÓN GENERAL
DIRECCIÓN NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA



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

6.1.8. Teniendo en cuenta el tamaño de los equipos y que las áreas a veces se terminan de construir una vez instalado el equipamiento, la condición *as built* no siempre puede realizarse.

6.1.9. En las áreas destinadas a la elaboración de sólidos, debido al polvo generado por la manipulación de los materiales de partida, la clasificación debería realizarse en reposo.

6.1.10. La cantidad de personal y la ubicación de las posiciones de trabajo para cada área debe estar incluida en un procedimiento operativo estándar y ser respetada y registrada al momento de realizar la calificación en operación. Para evaluar el buen funcionamiento a través del tiempo del sistema HVAC, no es posible comparar resultados obtenidos sin registrar las condiciones en que dichas clasificaciones se realizaron.

6.1.11. Se debe efectuar un análisis de riesgo para determinar las áreas que están sujetas a un ensayo de recuperación. La recuperación se realiza para determinar el tiempo en que la instalación es capaz de retornar al nivel especificado de limpieza, temperatura, humedad, límites microbianos, presión, etc. El test de recuperación debe demostrar una reducción en la concentración de partículas por un factor de 100 en un tiempo determinado. (ISO 14644-3 B.12). El tiempo para la recuperación debe ser el más breve posible. Se requiere la realización del ensayo de recuperación para determinar, además, el tiempo en recuperar la condición especificada del área luego de un corte de energía eléctrica o por falla en el sistema de tratamiento de aire. *(En algunas instancias es imposible incrementar el número de partículas para determinar una reducción en un factor de 100, (por ejemplo, para Clase 8) ya que la concentración mayor de partículas necesarias puede dañar al contador utilizado. En este caso puede utilizarse el método incluido en ISO 14644-3 B.12.3.2).*

6.1.12. El nivel de protección y limpieza del área debe determinarse de acuerdo a los productos a elaborar, al proceso usado y la susceptibilidad de los productos a la degradación. Las partículas generadas y el grado de filtración son parámetros críticos para determinar el nivel de protección requerido. Ver **Tabla 2**.

6.1.13. Los contaminantes en el área deben ser diluidos por renovaciones de aire apropiadas o por utilización de rejillas que generen flujos turbulentos, con difusores por inducción, de placas perforadas o rotacionales o por estaciones de trabajo con perforaciones inferiores que garantizan no solo la adecuada eliminación de los contaminantes sino también la protección de los operadores. (Ver punto 6.2.8)

6.2. Filtración y patrones de aire

6.2.1. El tipo de filtros requeridos depende de la calidad del aire suministrado al ambiente y del retorno (si aplica) y también de la tasa de renovaciones de aire. En la **Tabla 3** se ejemplifican niveles de filtración recomendados para diferentes niveles de protección en las áreas de



Antonieta Ganarrá Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

manufactura. El titular de una autorización de manufactura es responsable de utilizar los filtros apropiados en sus áreas.

6.2.2. Las clases de filtros siempre deben estar informadas de acuerdo a un Método de ensayo estándar, ya que si solo se identifican con la eficiencia del filtro puede resultar en la selección del filtro equivocado. *(Para un mismo filtro, diferentes métodos de ensayo pueden dar resultados de eficiencia distintos para un tamaño de partículas específico).* Se debe utilizar la clasificación EN 779:2012 (para filtros G1 a F9) y EN 1822:2009 (E10 a H14) o ISO 1017 29463.

Tabla 2 Ejemplos de niveles de protección

Nivel	condición	Ejemplo de área
Nivel 1	General	Área con gestión interna y mantenimiento normal sin riesgo
		potencial de contaminación de productos por ejemplo almacenamiento /depósitos, almacenamiento de intermedios o graneles (cuando corresponda), acondicionamiento secundario.
Nivel 2	Protegida	Área en la cual se deben tomar acciones para proteger los materiales de partida o productos de una contaminación o degradación directa o indirecta, por ejemplo, lavado de utensilios o partes de equipos de productos no críticos, almacenamiento de intermedios o graneles, primera estación de cambio de vestimenta.
Nivel 3	Controlada	Área en la cual se definen condiciones ambientales específicas, controladas y monitoreadas para prevenir la contaminación o degradación de los materiales de partida o productos, por ejemplo, donde productos, materiales de partida y componentes son expuestos al ambiente, zonas de lavado de equipos o partes de equipos en contacto con producto.

Tabla 3 Niveles de protección y filtración recomendada

Nivel de protección	Filtración recomendada
Nivel 1	Filtros primarios solamente (por ejemplo EN 779 G4).
Nivel 2	Áreas protegidas que operan con aire recirculado o aire 100% renovado Filtros primarios y secundarios (por ejemplo, EN 779 G4 + F8 o F9).
Nivel 3	Áreas de producción que operan con un porcentaje de aire recirculado, con potencial riesgo de contaminación cruzada: Filtros primarios mas secundarios más terciarios (por ejemplo, EN 779 G4 + F8 + EN 1822 H13). Áreas con 100% de aire renovado, sin recirculación: por ejemplo, Filtros G4 + F8 o F9 son aceptables, dependiendo de la criticidad del producto.



[Handwritten signature and stamp]
 Directora General
 Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

6.2.3. La selección de filtros por parte del elaborador se debe basar en las condiciones ambientales de contaminación y en los requerimientos de BPF según tipos de productos.

6.2.4. Una pre-filtración correcta extiende la vida útil de los filtros más costosos de mayor eficiencia

6.2.5. La direccionalidad del flujo de aire entre las áreas de manufactura o de acondicionamiento primario debe contribuir para prevenir la contaminación. Los flujos de aire deben estar planificados en conjunto con la ubicación de los operadores para minimizar la contaminación de los productos por el operador y también para proteger al operador de la inhalación de polvos.

6.2.6. La inyección y extracción de aire en las esclusas de personal y de materiales deben estar localizadas para que el flujo de aire se dirija desde el área más limpia hacia el área de menor grado de limpieza para garantizar el grado de limpieza entre las dos áreas adjuntas.

6.2.7. Los difusores de aire deben ser seleccionados considerando los requerimientos del área y la posición del equipamiento y de los operadores. Los difusores de alta inducción como los que se usan en aire acondicionado no deben ser utilizados en las áreas en donde se genera o libera polvo. Los difusores deben introducir el aire con la menor cantidad de inducción para maximizar el efecto de lavado del ambiente. En áreas en donde se libera gran cantidad de polvo, difusores de placas perforadas o de baja inducción rotacionales (*swirl diffusers*) con localización inferior de extracción o retorno deben utilizarse para reducir a un mínimo nivel el polvo liberado.

6.2.8. El tipo de difusor usado para cada área deben ser seleccionados cuidadosamente considerando la dirección del flujo de aire y la cantidad de polvo liberado en operación. (Evitar el uso de difusores con clapetas móviles expuestas a la sala). Difusores de inducción y de rotación favorecen la dilución del aire en el área y se pueden usar cuando la liberación de polvo es mínima. Si se utilizan en un área con alta liberación de polvo su uso puede mover el polvo en la corriente de aire y esparcirlo a todo el ambiente del área incrementando el peligro de contaminación del ambiente y de los operadores.

6.3. Flujo unidireccional

6.3.1. Cabina de protección con estaciones de trabajo con perforaciones inferiores o Unidades de Flujos unidireccionales (Flujos laminares -FL) se deben usar para áreas de pesada (fraccionamiento de materiales de partida) o áreas de muestreo para proveer protección a los productos y a los operadores. El área en donde se ubica la cabina o el FL debe tener una provisión de aire para mejorar la contención. La contención de polvo en un área de pesada debe demostrarse realizando un test de humo u otro test apropiado.



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



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

6.3.2. El muestreo de materiales de partida, acondicionamiento primario, intermedios, graneles y productos debe ser realizado en las mismas condiciones ambientales requeridas para las áreas de fabricación del producto.

6.3.3. En el área de pesada y fraccionamiento la cabina o el FL debe proveer estaciones de trabajo con perforaciones inferiores para contener el polvo y proteger al operador. El entorno del área debe cumplir con las mismas condiciones ambientales requeridas para las áreas de manufactura.

6.3.4. La velocidad del flujo unidireccional no debe afectar la sensibilidad de las balanzas en el área de pesadas, aunque deben contener el polvo y proteger al operador. Por ello se prefiere utilizar el término de Cabinas de protección en lugar de Unidades de Flujo laminar (FL) para evitar la confusión de las requeridas para Grado A. Para prevenir el escape de polvo al ambiente es conveniente que exista una ligera corriente de aire desde el área lindante (entorno) hacia la zona protegida de la cabina. La cantidad de aire extraído desde la parte inferior de la cabina debe ser mayor que la cantidad de aire inyectada.

6.3.5. La ubicación del operador en relación a la fuente de liberación de polvo y el flujo de aire debe estar determinada para asegurar que el operador no se encuentra en la corriente de aire lo que puede conducir a una contaminación del producto manipulado y que evite una exposición del operador al polvo.

6.3.6. Una vez diseñada y calificada el área de pesadas, la configuración incluyendo la ubicación de operadores e insumos manipulados debe estar incluida en un POE. Cualquier cambio debe ser analizado utilizando un análisis de riesgo apropiado.

6.3.7. El elaborador debe seleccionar el uso de un flujo unidireccional vertical u horizontal para garantizar la mejor protección acorde con una actividad en particular. La selección debe estar sustentada con un análisis de riesgo.

6.3.8. Las rejillas de retorno o extracción en el área o en las cabinas de pesada o de muestreo deben ser preferentemente del tipo de rejillas perforadas que permiten una fácil limpieza. Los filtros de aire del retorno/extracción pueden estar instalados en forma distal o terminal.

6.3.9. Los Procedimientos de mantenimiento y limpieza de filtros y ductos deben estar redactados en lenguaje claro para asegurar un constante flujo de aire. Se deben llevar registros de las actividades.

6.4. Infiltración

6.4.1. La infiltración o ingreso de aire no filtrado en áreas de manufactura no debe ser una fuente de contaminación.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

6.4.2. La estructura edilicia de la planta elaboradora debe ser mantenida a una presión positiva con respecto al exterior, para limitar el ingreso de contaminantes. Si debe ser mantenida a una presión relativa negativa en relación a la presión relativa ambiente se deben adoptar medidas especiales (BPF –parte A, punto 5.21).

6.4.3. La ubicación de las áreas con presión negativa debe ser cuidadosamente diseñadas en relación a las áreas que la rodean y se debe asegurar que la estructura del edificio esté bien cerrada, sellada o contenida.

6.4.4. Las zonas negativas deben estar encapsuladas por las áreas con suplemento de aire filtrado que las rodean para que solo aire filtrado ingrese en las zonas controladas.

6.5. Contaminación cruzada y contaminación

6.5.1. Cuando se elaboran diferentes productos, al mismo tiempo, en diferentes áreas productivas, se deben tomar medidas para garantizar que el polvo generado no se traslade de un área a la otra.

6.5.2. La dirección del flujo de aire y el sistema de cascada de diferencial de presión entre áreas deben garantizar que no exista posibilidad de contaminación cruzada. La cascada de diferencial de presión debe ser tal que el flujo de aire se dirija desde el pasillo limpio hacia el área de manufactura, resultando una contención de polvo segura.

6.5.3. Para áreas donde el polvo es liberado, el pasillo debe ser mantenido a una presión más alta que el área y más alta que la presión atmosférica (por ejemplo: diseño de instalaciones con presión negativa para la manufactura de productos críticos,)

6.5.4. La contención debe alcanzarse aplicando el concepto de presión diferencial (alta presión diferencial, bajo flujo de aire) o el concepto de desplazamiento (baja presión diferencial, alto flujo de aire) o utilizando barreras físicas con esclusas de personal y materiales. El concepto de desplazamiento no puede ser aplicado en áreas que requieren segregación.

6.5.5. La cascada de presión debe ser establecida individualmente para cada línea productiva (o instalación) en relación a los productos que se elaboran y el nivel de protección requerido. El régimen de cascada de presión y la dirección del flujo de aire debe ser apropiado para los productos y procesos usados y deben proveer protección ambiental y del operador.

6.5.6. Para limitar la entrada o la salida de aire se debe asegurar que los techos, paredes, ajustes de puertas y accesorios de iluminación se encuentren debidamente sellados

6.6. Concepto de Diferencial de presión (alto diferencial de presión, bajo flujo de aire) *El concepto de diferencia de presión debe ser usado en forma conjunta*



F. María Antonieta Gamarra Mir
Aracely Baral
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

con otras técnicas o conceptos de contención como por ejemplo esclusas de doble puerta.

6.6.1. El diferencial de presión entre un área limpia hacia otra adyacente menos limpia se genera por el balance entre la cantidad del aire inyectado y del aire extraído, dando como resultado un gradiente de presión. Las fugas a través de los bordes de las puertas como resultado de la diferencia de presión son aceptables, siempre que se garantice que el área con polvo expuesto quede contenida.

6.6.2. El diferencial de presión debe ser de magnitud suficiente para asegurar la contención y la prevención de un flujo reverso, pero no tan alta para crear problemas de turbulencia.

6.6.3. En la consideración del diferencial de presión entre áreas adyacentes se debe tener en cuenta las variaciones transitorias como por ejemplo un sistema de extracción localizada.

6.6.4. Para lograr el objetivo de contención se debe establecer un diferencial de presión entre zonas adyacentes de 15Pa. Diferenciales de presión entre 5 a 20 Pa pueden ser aceptados, aunque debe garantizarse que, con la diferencia de presión demasiado baja con tolerancias en los extremos opuestos, no se pueda producir una inversión de flujo. Por ejemplo, para un área con tolerancia de presión especificada de ± 3 Pa, debe evaluarse las tolerancias especificadas para las áreas adyacentes que operan a mayor o menor presión, de manera que los límites inferiores o superiores no se superpongan. Es importante seleccionar presiones y tolerancias tal que no pueda generarse un flujo reverso o quedar anulada la direccionalidad del flujo de aire. Además, es importante especificar si los límites de tolerancia están establecidos para la presión absoluta del área o para diferencial de presión entre áreas.

6.6.5. El diferencial de presión entre áreas adyacentes debe ser considerado en un análisis de riesgo como parámetro o punto crítico de control. El límite para el diferencial de presión entre áreas adyacentes debe ser tal que no exista riesgo de superposición en el rango aceptable de operación. Por ejemplo 5 a 15 Pa en un área y de 15 a 30 Pa en el área adyacente, puede resultar en una falla de cascada de presión si la primera área trabaja en el límite máximo de tolerancia y la segunda en el límite mínimo.

6.6.6. El control y monitoreo de la presión se debe realizar utilizando instrumentos o sistemas calibrados y calificados. El cumplimiento con las especificaciones debe estar regularmente verificado y los resultados registrados. Los instrumentos para el control de la presión deben estar conectados a un sistema de alarma seteada de acuerdo a los niveles de tolerancia resultantes del análisis de riesgo aplicado.

6.6.7. Debe existir un procedimiento operativo con la descripción, calificación y límites de tolerancia definidos para el sistema de control, asociados a los procedimientos de Control de cambios y análisis de riesgo



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



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

en caso que las condiciones se modifiquen (Manual de Operación y Mantenimiento (MOM), ver punto 9.3-Calificación).

6.6.8. En áreas controladas con esclusas que actúan como sumideros o tapones/burbujas, un diferencial de presión bajo puede ser aceptable.

6.6.9. Las esclusas son importantes para el mantenimiento de los diferentes regímenes de diferencial de presión y para limitar la posibilidad de contaminación cruzada.

6.6.10. Las esclusas pueden estar diseñadas con diferentes regímenes de diferencial de presión por lo que actúan como áreas de cascada de presión, sumidero o tapón/burbuja.

- a. *cascada de presión*: mayor presión en un área adyacente de un lado y menor presión en el área adyacente del otro lado.
- b. *sumidero*: menor presión dentro de la esclusa y mayor presión en áreas adyacentes de ambos lados.
- c. *tapón o burbuja*: mayor presión dentro de la esclusa y menor presión en áreas adyacentes de ambos lados.

6.6.11. Las puertas deben abrir hacia el lado de mayor presión, para que la presión del área a la que asisten, favorezca el cierre de la puerta la cual debe además estar provista con cierre automático. Si las puertas debieran abrirse hacia el lado de baja presión, un sistema de cierre automático debe asegurar que la puerta se mantenga cerrada y que el empuje debido al diferencial de presión no permita que la misma permanezca abierta. (Ver 4.2.6 y 4.2.7)

6.6.12. Se debe hacer una evaluación de riesgos para determinar si los sistemas de extracción de polvo deben estar enclavados a los sistemas de tratamiento de aire del área. La falta de enclavamiento podría dar lugar a desequilibrios en la presión en cascada.

6.6.13. En cada área debe existir una indicación de la presión establecida con sus límites de alerta y acción, para poder verificar el correcto funcionamiento del sistema de aire. Deben estar instalados, en el pasillo de circulación central, manómetros calibrados para medir los diferenciales de presión entre áreas o las presiones de las áreas. Los valores deben registrarse para cada operación a realizar y deben verificarse con frecuencia programada como parte del mantenimiento preventivo de áreas. La verificación del cero de los instrumentos debe realizarse con frecuencia determinada y la puesta a cero debe estar protegida para evitar manipulaciones no autorizadas.

6.6.14. Los medidores de presión, análogos o digitales, deben tener una escala graduada que permitan la lectura con una precisión adecuada. Los límites del rango de funcionamiento, pueden estar marcados con un código de color en el medidor, para facilitar la lectura y su interpretación. Cualquier fuera de especificación (OOS) debe ser fácilmente identificable. Debe existir un procedimiento que describa como proceder en caso de un OOS.

6.6.15. De acuerdo a la criticidad de las áreas y productos que se elaboran, los sectores que actúan como pasaje o tránsito de materiales pueden separar también dos diferentes zonas o áreas. Estos sectores pueden ser dinámicos o pasivos. Los pasajes dinámicos



[Handwritten signature]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

deben tener inyección de aire o extracción actuando como sectores tapón, sumidero o cascada. Se debe realizar un análisis de riesgo para determinar qué sectores deben ser dinámicos.

6.7. Concepto barrero física

6.7.1. De corresponder por la criticidad de los materiales, para evitar la contaminación cruzada entre dos zonas, o la contaminación ambiental en un mismo sector, se deben utilizar sistemas cerrados de fabricación o sistemas de transferencia de materiales por presión o vacío.

6.8. Temperatura y Humedad relativa

6.8.1. De corresponder, la temperatura y/o la humedad relativa deben ser controladas y monitoreadas, para asegurar el cumplimiento de los requerimientos de materiales y productos y proveer un ambiente confortable para los operadores.

6.8.2. Deben establecerse límites máximos y mínimos de temperatura y humedad relativa apropiados para cada área de manufactura. Se deben establecer límites de alerta y acción.

6.8.3. Los límites máximos y mínimos de ambos parámetros no deben ser tan estrechos que puedan dificultar su cumplimiento o incrementar el costo de una instalación innecesaria.

6.8.4. Las áreas en las cuales se requiere trabajar con baja humedad relativa, deben estar diseñadas con paredes y techos bien sellados y separadas de un área adyacente con mayor humedad por medio de esclusas con tratamiento de aire adecuado.

6.8.5. En caso de áreas donde se requiere mantener una determinada humedad (por ejemplo, instalaciones ubicadas en climas extremadamente secos o extremadamente húmedos), los sistemas de humidificación o deshumidificación deben ser componentes del sistema de tratamiento de aire.

6.8.6. Los humidificadores deben evitarse por ser una posible fuente de contaminación (por ejemplo, crecimiento microbiológico). Cuando se requiere humidificar el ambiente laboral puede ser necesario ingresar en la corriente de aire tratado una inyección de vapor limpio. En el caso de requerir incrementar la humedad se debe realizar una evaluación del riesgo de contaminación del producto para determinar si debe utilizarse agua purificada o vapor limpio.

6.8.7. Los sistemas de humidificación deben tener drenaje, el condensado no debe acumularse en el sistema HVAC.

6.8.8. Sistemas de humidificación, como por ejemplo por evaporación, atomización o *spray* de agua en forma de niebla, no son aceptables por su potencial riesgo de contaminación microbiana.

6.8.9. El material de los ductos cercanos al sistema humidificador no debe agregar contaminantes al aire que no podrán ser removidos por los filtros finales del sistema HVAC.



Marta Eugenia Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

6.8.10. Los filtros de aire no deben estar ubicados inmediatamente después del humidificador (aguas abajo), la humedad en los filtros puede generar crecimiento bacteriano.

6.8.11. Las superficies frías deben estar aisladas para prevenir condensación dentro del área limpia o en los componentes del sistema HVAC.

6.8.12. El uso de secadores con silica gel o cloruro de litio cumple requerimientos de BPF ya que está demostrado que no son fuentes de contaminación.

6.8.13. Cuando se especifica un rango aceptable de humedad relativa debe también estar definido el rango de temperatura.

7. CONTROL DE POLVO

7.1. Los contaminantes como polvo o vapor deben ser eliminados en el punto en donde se generan. Se debe utilizar un sistema de extracción localizada. El sistema HVAC no es apto como mecanismo primario de control de polvo.

7.2. La extracción en el punto de uso puede ser realizada con un dispositivo fijo (campana de captura) con alta velocidad de extracción o con un brazo articulado móvil o fijo con boquillas. Deben estar diseñados y posicionados en los puntos críticos de generación para prevenir la contaminación por diseminación de polvo en el ambiente. *(Si se observa polvo sobre la superficie de equipos, piso o paredes es indicación de que el sistema seleccionado de extracción no es efectivo).*

7.3. El sistema de extracción debe poseer la suficiente velocidad de transferencia para asegurar que el polvo no queda retenido en el interior de los ductos. Se deben planificar revisiones periódicas de funcionamiento para asegurar que el polvo ha sido eliminado de los ductos.

7.4. La velocidad requerida de transferencia debe estar determinada evaluando por ejemplo la densidad del polvo liberado. *(Generalmente, a mayor densidad mayor velocidad de transferencia, dicha velocidad oscila entre 15-20m/s.)*

7.5. Generalmente un punto de extracción no es suficiente para capturar todos los contaminantes, debe proveerse un flujo de aire direccional para asistir a la remoción completa de polvo y/o vapores de las áreas.

7.6. En un área que opera con flujo turbulento el aire filtrado debe ser introducido por difusores ubicados en el techo y cercanos a las puertas de entrada al área y la extracción/retorno ubicada en la parte inferior más lejana del ingreso al área, para garantizar el efecto de lavado (*flushing*) Este efecto debe ser verificado por medio de un análisis de visualización con humo.

7.7. Deben ser utilizados pasos adicionales tal como manipular productos en sistemas cerrados como aisladores, cuando se manejan productos críticos.



8. PROTECCION DEL MEDIO AMBIENTE

8.1. General

Maria Antonia Gamarrá Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

8.1.1. Este apéndice no pretende ser una guía para la protección del medio ambiente y la descarga de aire a la atmosfera. El aire descargado al medio ambiente debe cumplir los requerimientos de las regulaciones nacionales relacionadas.

8.1.2. Los sistemas para extracción de gases, vapores, polvos y efluentes deben diseñarse, instalarse y operarse, de tal manera, que no se conviertan en una posible fuente de contaminación y contaminación cruzada. Deben tomarse precauciones para determinar la ubicación de los puntos de ingreso de aire al sistema HVAC y los puntos de descarga de la extracción.

8.2. Partículas de Polvos en el aire descargado

8.2.1. Los puntos de descarga de aire al ambiente de los equipos y áreas, como del secador de lecho fluido, recubrimiento de comprimidos, y de los sistemas de extracción, tienen carga importante de polvo por lo que deben estar equipados con filtros para prevenir la contaminación ambiental.

8.2.2. Si se trata de polvos generados por productos no críticos, los filtros finales en los puntos de descarga deben ser al menos clase F9 de acuerdo a la norma EN 779. Para productos críticos se requiere una filtración final adicional con filtros H13.

8.2.3. Cuando se utilizan equipos para la aspiración localizada de polvos con limpieza por pulsos de aire comprimido a contracorriente, deben estar equipados con filtros cartucho que permitan la inyección de aire comprimido y deben ser capaces de continuar la operación sin interrumpir el flujo de aire.

8.2.4. Los colectores de polvo alternativos (tales como aquellos que operan con agitación mecánica que requiere que el ventilador se apague cuando se activa la vibración) pueden usarse si se demuestra que no representan un riesgo de contaminación cruzada. No debe existir interrupción de aire durante una producción ya que la pérdida de flujo de aire podría alterar la cascada de presión.

8.2.5. Cuando se requiere un flujo de aire continuo, para prevenir fluctuaciones en la presión del área, los colectores con agitación o vibración mecánica no deben ser usados, excepto que la presión del área se controle automáticamente.

8.2.6. Si se utilizan depuradores húmedos, el polvo escurrido debe ser removido de una manera segura como por ejemplo por un sistema de drenaje o por remoción de los residuos por empresa contratada debidamente autorizada.

8.2.7. La calidad del aire eliminado debe ser determinada para verificar la eficiencia de la filtración para todos los tipos de polvos generados en las áreas.

8.3. Remoción de vapores y gases

8.3.1. Los vapores deben ser extraídos en los puntos de generación. Cuando se selecciona un sistema de extracción de vapores residuales, la densidad del vapor debe ser tomada en cuenta. Si el vapor es más liviano que el aire, las rejillas de extracción deben ubicarse en un nivel elevado y de ser posible también a un nivel bajo.



Maria Antonieta Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

- 8.3.2.** Los vapores y gases pueden ser removidos por medio de un sistema húmedo o por medio de tratamiento químico en seco.
- 8.3.3.** Los lavadores húmedos requieren agregados de varios químicos para el agua de manera de incrementar la eficiencia de adsorción. Se debe describir detalladamente el proceso y registrar cada agregado realizado.
- 8.3.4.** Los dispositivos para realizar un tratamiento químico en seco deben incluir filtros de carbono activado o medios de adsorción granular. Estos deben estar especificados y controlados con un tratamiento de efluente apropiado.
- 8.3.5.** El tipo y la cantidad de vapor a ser removido debe conocerse para proveer el medio filtrante apropiado incluyendo su volumen.

9. PUESTA EN MARCHA (COMMISSIONING), CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN

9.1. General

- 9.1.1.** El sistema HVAC tiene un papel preponderante en la protección de los productos, personal y medio ambiente.
- 9.1.2.** Los componentes, subsistemas y parámetros, parámetros críticos y no críticos, deben estar determinados.

9.2. Puesta en Marcha (Commissioning)

- 9.2.1.** Los objetivos de la puesta en marcha de un determinado sistema HVAC (*Commissioning*) debe involucrar todos los componentes, balance, ajustes y controles de todo el sistema para asegurar que cumpla con los requerimientos de usuario y la capacidad especificada por el proveedor. El plan de puesta en marcha debe comenzar desde las primeras etapas del proyecto, de manera que la documentación correspondiente pueda integrarse con los procedimientos de calificación y verificación.
- 9.2.2.** Se deben especificar límites de tolerancia aceptables para todos los parámetros del sistema. Estas tolerancias deben estar especificadas en los requerimientos de usuario antes de la instalación del sistema.
- 9.2.3.** Todos los parámetros medidos deben estar en el rango de tolerancias especificadas.
- 9.2.4.** Los registros de instalación del sistema deben proveer evidencia de la capacidad del sistema.
- 9.2.5.** Los registros de instalación deben incluir ítems como mediciones de flujos de aire, flujo de agua, sistema de presiones, amperajes requeridos, etc. Todos estos ítems deben incluirse en el Manual de Operación y Mantenimiento (MOM).
- 9.2.6.** El MOM debe contener la siguiente información:
 - a. descripción del sistema;
 - b. instrucciones operativas;



[Handwritten signature]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

- c. solución de problemas;
- d. instrucciones de mantenimiento;
- e. listado de proveedores de servicios y equipamiento relacionados
- f. listado de las piezas que componen el sistema;
- g. capacidad de los equipos;
- h. manual del proveedor;
- i. operación del sistema de Control;
- j. diagramas eléctricos;
- k. diagramas o esquemas del sistema HVAC instalado;
- l. registros de mantenimiento.

Nota: para los puntos e, h y j puede indicarse en el MOM la referencia donde la información se encuentra.

9.2.7. El MOM, diagramas esquemáticos, protocolos y reportes deben ser mantenidos y deben referenciarse al procedimiento de Control de Cambios para cualquier modificación o actualización futura del sistema HVAC. Cualquier cambio del sistema debe evaluarse realizando un análisis de riesgo.

9.2.8. Se debe entrenar al personal después de la instalación del sistema incluyendo como llevar a cabo la operación y el mantenimiento.

9.3. Calificación

9.3.1. Se debe calificar el sistema HVAC usando un análisis de riesgo. Los conceptos básicos de la calificación deben estar incluidos en un protocolo de calificación que incluya todas las unidades manejadoras de aire que conforman un determinado sistema de tratamiento para cada línea de manufactura.

9.3.2. La calificación del sistema HVAC debe estar incluida en el Plan Maestro de Validación (PMV).

9.3.3. El PMV debe definir la naturaleza y extensión de la calificación y hacer referencia a los protocolos a ser utilizados incluyendo controles y desafíos, cambios y recalificación.

9.3.4. Las etapas de la calificación incluyen calificación de diseño (DQ), instalación (IQ) operación (OQ) y funcionamiento (PQ). También puede incluir registro de FAT (controles realizados en el proveedor del sistema) y SAT (controles realizados en el sitio)

9.3.5. Los parámetros críticos y no críticos del sistema HVAC, subsistemas y todos sus componentes deben estar determinados por medio de un análisis de riesgo.

9.3.6. Cualquier parámetro que pueda afectar la calidad de los productos medicinales debe ser considerado como parámetro crítico.

9.3.7. Todos los parámetros críticos deben estar incluidos en el proceso de calificación. Los sistemas y componentes no críticos deben estar sujetos a una verificación y no necesariamente requieren una calificación completa.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

(Un enfoque real debe diferenciar entre parámetros críticos y no críticos de los sistemas y sus componentes para evitar realizar un proceso de calificación y validación innecesariamente complejo. Por ejemplo:

- *La humedad en un área donde el producto está expuesto debe ser considerada como parámetro crítico cuando el producto a ser manufacturado es sensible a la humedad. Los sensores y el sistema de monitoreo de la humedad por lo tanto deben estar calibrados y calificados. Los componentes del sistema HVAC tales como sistema de transferencia de calor, desecadores químicos o humidificadores, no requieren OQ, solo mantenimiento programado.*
- *Si la clasificación de un área es un parámetro crítico, las renovaciones horarias y la eficiencia de los filtros de aire (HEPA) deben ser considerados parámetros críticos por lo que requieren calificación. Los componentes como ventiladores que generan el flujo de aire, y los filtros primarios y secundarios son considerados componentes no críticos por lo que no requieren OQ, solo mantenimiento y recambios programados.)*

9.3.8. El procedimiento de Control de Cambios debe aplicarse cuando se programan cambios en el sistema HVAC, sus componentes y controles que pueden afectar a los parámetros críticos.

9.3.9. La condición de diseño, rangos operacionales normales y límites de alerta y acción deben estar definidos y coincidir con la realidad de las áreas de manufactura y del sistema HVAC. Los límites de alerta deben estar basados en la capacidad del sistema.

9.3.10. Todos los parámetros deben estar dentro del rango establecido en DQ durante el proceso de OQ. Las condiciones durante un proceso normal de elaboración pueden estar fuera del rango (límite de alerta o acción) pero los parámetros deben permanecer en el rango operacional. Ver

Figura 1

9.3.11. Los resultados fuera de especificación (OOS) (desviaciones del límite de alerta o acción) deben registrarse y formar parte de la documentación de lote y su impacto debe ser investigado. Tales incidentes deben ser manejados de acuerdo al procedimiento de desvíos.

9.3.12. Las acciones a llevarse a cabo en caso que se alcancen los límites de alerta o acción deben estar incluidas en el SOP correspondiente.

9.3.13. Los rangos operacionales y sus límites de alerta y acción deben ser establecidos considerando si los parámetros están relacionados entre sí. Por ejemplo, un rango estrecho de humedad relativa no es aceptable si el rango de temperaturas es amplio, ya que cambios en la temperatura automáticamente varían la humedad relativa.

9.3.14. Algunos de los parámetros críticos de un sistema HVAC que deben ser calificados se encuentran en el siguiente listado, siempre aplicados a un área determinada:

- a. temperatura;
- b. humedad relativa;
- c. caudal de aire inyectado en cada difusor;
- d. caudal de aire de retorno o de extracción;



Maria Antonia Gamarré Mir
Directora Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

- e. renovaciones de aire;
- f. presión del área (presión diferencial);
- g. sentido de Flujo de aire;
- h. velocidad del flujo unidireccional;
- i. sistema de contención para velocidades;
- j. test de Penetración y hermeticidad en filtros HEPA;
- k. recuento de partículas;
- l. tiempo de recuperación;
- m. test de pérdida de ductos;
- n. materiales de construcción;
- o. recuentos microbiológicos de aire y superficies;
- p. sistema de eliminación del polvo;
- q. sistema de alerta y alarma, de corresponder.

9.3.15. El tiempo máximo entre los controles realizados y la recalificación debe estar definido. El tipo de instalaciones y el nivel de protección de los productos fabricados deben ser determinantes para fijar dicho tiempo.

9.3.16. El tiempo para realizar una recalificación completa para productos no estériles como así también para mapeos térmicos de depósitos debe ser fijado por el titular de la autorización de fabricación conforme a un análisis de riesgo.

9.3.17. Cualquier cambio en el sistema HVAC debe ser manejado de acuerdo al procedimiento de Control de Cambios y la recalificación debe ser considerada. Un análisis de riesgo debe fundamentar si los cambios afectan el funcionamiento (PQ) del sistema. Se debe justificar racionalmente si la recalificación no se lleva a cabo.

9.3.18. En caso de considerar reducir el gasto energético, como por ejemplo reducción del flujo de aire durante las horas en las cuales las áreas no están operativas, debe existir procedimientos, los cuales deben incluir precauciones a tomar para asegurar que el sistema mantiene las condiciones ambientales dentro de los rangos operativos prefijados.

9.3.18.1. Las precauciones adoptadas deben estar fundamentadas con un análisis de riesgo para asegurar que no existe un impacto negativo en la clasificación de las áreas ni en la calidad de los productos. Se deben realizar controles durante la calificación para asegurar que no se produce un flujo reverso, pérdida de cascada de presión, excursiones de temperatura, humedad, etc.

9.3.19. Se deben incluir otros documentos adicionales a los correspondientes a la calificación como esquemas o diagramas de: flujo de aire, cascada de presión, zonificación, ubicación de las rejillas de inyección /retorno/ extracción, identificación de áreas según clasificación, flujo de materiales, de personal y rutas de desechos productivos, etc. Todos ellos deben coincidir con el diseño de áreas aprobado y deben estar sujetos a revisión frente a cambios.

10. Mantenimiento

10.1. Los registros de mantenimiento, los procedimientos relacionados y el manual MOM deben asegurar que la empresa tiene control sobre el sistema de HVAC. Deben estar disponibles los procedimientos, programas y registros de mantenimiento preventivo los



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



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

que deben detallar todos los componentes y sistemas HVAC. El tiempo de mantenimiento de los registros debe definirse considerando que los mismos serán requeridos ante cualquier defecto de calidad de los productos manufacturados.

- 10.2.** El personal de mantenimiento debe recibir la capacitación relacionada y los registros deben ser mantenidos.
- 10.3.** Los filtros HEPA's deben ser cambiados por un especialista o persona cualificada y luego de instalados se debe realizar un control de hermeticidad.
- 10.4.** Cualquier actividad de mantenimiento debe ser analizada para determinar su impacto en la calidad de los productos y la posible contaminación.
- 10.5.** Las actividades de mantenimiento deben estar normalmente programadas para su realización fuera del horario de producción y cualquier paralización del sistema debe ser registrada y evaluada para determinar la necesidad de una recalificación del área como resultado de la interrupción del servicio.

11. Procedimiento de controles para la calificación

11.1. Se deben seguir los requerimientos de ISO 14644 -3 aunque para recuentos de partículas se debe considerar:

11.1.1. El certificado debe describir bajo qué condiciones se realizaron los ensayos en reposo o en operación. La condición de operación debe estar claramente definida para cada área incluyendo número de personas presentes, ubicaciones del personal, condiciones de operación de los equipos.

11.1.2. El número de puntos de muestreo debe estar basado en la superficie del área según Tabla A1 en ISO 14644-1: 2015. La ubicación de los puntos de muestreo debe ser establecida para que sea representativa teniendo en cuenta el grado de limpieza del área a clasificar, la posición de los equipos y del personal (de corresponder) y el sistema de flujo de aire.

11.1.3. Además de determinar el número de puntos de muestreo basados en la superficie del área limpia, un análisis de riesgo debería determinar si son requeridos más sitios de muestreo teniendo en cuenta el diseño del área (flujos de aire, ubicación de rejillas de inyección, retorno o extracción, puntos muertos, ubicación de equipos, etc.)

11.1.4. El esquema o diagrama del área con la ubicación de los puntos de muestreo debe incluirse en la documentación de calificación, así como la ubicación del personal presente y este esquema debe ser respetado en las futuras calificaciones con el propósito de comparar resultados y evaluar funcionamiento del sistema HVAC a través del tiempo.

12. GLOSARIO

Las definiciones recogidas a continuación se aplican a las palabras según se utilizan en este apéndice, pero pueden tener sentidos diferentes en otros contextos.



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



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

Aire extraído: Aire eliminado de un espacio ya sea por retorno de aire o extracción. Retorno de aire implica que retorna a la unidad manejadora de aire (UMA) y extracción implica que se ventea a la atmósfera.

Área controlada - clasificada: una zona o área con parámetros ambientales específicos, condiciones y procedimientos definidos, controlada y monitoreada para prevenir la degradación o la contaminación cruzada de los productos.

Área controlada - no clasificada: una zona o área con algunas condiciones ambientales controladas (por ejemplo, temperatura) pero que no posee requerimiento de clasificación de limpieza.

Área limpia: un área o zona con un definido nivel de control ambiental para partículas no viables y viables, construida y usada de manera tal que se asegure la reducción de introducción, generación y retención de contaminantes en la misma.

As built: Condición donde la instalación está completa con todos los servicios conectados y funcionando pero sin equipos, materiales y personal presentes.

Atributo de calidad crítico: una propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que debe cumplir con un apropiado límite o rango o distribución para asegurar la calidad deseada del producto.

Cabinas de protección: una campana o cámara con filtros HEPA típicamente usada con propósitos de muestreo o pesada en orden de proveer contención y protección a los operarios.

Calificación: Acción documentada por la que se comprueba que un área, sistema o equipo funciona correctamente y produce realmente los resultados previstos. El término calificación se amplía a veces para incluir el concepto de validación.

Calificación de diseño: documento para controlar que la documentación de planificación y las especificaciones técnicas de diseño cumplen con los procesos, actividades de manufactura, buenas prácticas de manufactura y requerimientos regulatorios.

Calificación de instalación: es una verificación documentada que las áreas, sistemas, servicios y equipos han sido diseñados e instalados cumpliendo con las especificaciones aprobadas.

Calificación de operación: evidencia documentada de la verificación de que un equipo opera cumpliendo las especificaciones de diseño en un rango de operación normal y funciona dentro del rango de operación esperado.

Calificación de funcionamiento: evidencia documentada de la verificación que un proceso y /o de procesos relacionados a un sistema funcionan dentro del rango operativo esperado.

Cambios o renovaciones de aire /hora: el volumen de aire inyectado en un área en m^3/hr , dividido por el volumen del área en m^3 .

Clase de área o grado de área: área con un requerimiento de limpieza específico determinado por la cantidad de partículas viables y no viables presentes.



Maria Antonia Gamarra Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

Condición de diseño: una condición relacionada a un rango específico o exactitud de una variable controlada usada por el diseñador como una base para determinar los requerimientos de funcionamiento de un sistema de ingeniería.

Contaminación: una introducción indeseada de impurezas de naturaleza química o microbiológica o de sustancias extrañas en o dentro de un material de partida o intermedio durante la producción, muestreo, acondicionamiento o reacondicionamiento, almacenamiento o transporte.

Contaminación cruzada: Contaminación de un material de partida, producto intermedio, granel o terminado con otro material de partida o producto durante el proceso de fabricación.

Contención: un proceso o sistema para contener el producto, polvo o contaminantes en una determinada zona o área previniendo su escape a otra zona o área.

Control de Cambios: Un sistema formal por medio del cual un grupo de profesionales calificados y representativos de una empresa revisan los cambios actuales o propuestos que pueden afectar un estado validado. El objetivo es determinar la necesidad de tomar acciones para asegurar que el sistema mantiene su estado validado.

Esclusa: un espacio delimitado con dos o más puertas, el cual se ubica entre dos o más áreas con diferentes clases o grados de limpieza con el propósito de controlar el flujo de aire, entre las áreas, cuando es necesario ingresar o egresar de las mismas. Una esclusa puede estar diseñada para personas o para materiales.

En reposo: Condición donde la instalación está completa con servicios y equipos instalados, pero sin personal presente.

Filtro HEPA: Filtros de alta eficiencia capaces de capturar al menos 99,97% de las partículas que pasan a través de ellos que tengan un tamaño superior a los 0.3 micrómetros

Flujo turbulento: Es un flujo no unidireccional de la distribución de aire que se introduce en un área controlada y que se mezcla con el aire del área por medio de inducción.

Flujo unidireccional: Es un flujo de aire direccionado sobre una sección de un área limpia con velocidad constante y aproximadamente en líneas de corrientes paralelas

Infiltración: es el ingreso de aire de una zona externa dentro de un área controlada.

ISO 14644: set de estándares para la clasificación y control de ambientes limpios desarrollado por *International Standards Organization* (ISO) Los estándares se encuentran separados en diferentes partes. En este apéndice se incluye la última revisión (2015) para la clasificación de las áreas.

Parámetro o componente crítico: un parámetro de proceso (por ejemplo, temperatura, humedad relativa) que puede afectar la calidad del producto o un componente que puede tener un impacto directo en la calidad del producto.



[Handwritten signature]
Director Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

Parámetro o componente no crítico un parámetro de proceso o componente de un sistema que durante la operación, contacto, control, alarma o falla no tendrá impacto en la calidad del producto.

Parámetro crítico de proceso: es un parámetro de proceso que tiene un impacto directo en los atributos de calidad del producto

Pasajes o pasos de materiales: Un área con dos o más puertas para el pasaje de equipos materiales o productos. Puede ser un paso sin tratamiento de aire (pasivo) o con tratamiento (dinámico).

Plan Maestro de Validación: Es un documento de alto nivel el cual establece el paraguas marco de los planes de validación para todos los procesos de la empresa y que se utiliza para que el equipo responsable pueda llevar a cabo la programación de las actividades teniendo en tiempo y forma los recursos necesarios.

Presión diferencial: La diferencia de presión entre dos puntos como ser la presión de un espacio definido y un punto de referencia independiente o entre dos espacios definidos.

Procedimiento Operativo Estándar (POE) En ingles *SOP (standard operating procedure)*. 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, validación, control ambiental, muestreo e inspección). Ciertos POEs pueden ser usados para complementar las especificaciones maestras del producto y la documentación de producción del lote.

Productos críticos

Producto de Alto riesgo: cualquier producto crítico que puede ocasionar un riesgo en la salud aun en bajos niveles. Productos que son altamente susceptibles a la contaminación (microbiológica o química) durante el proceso de manufactura, incluyendo su estabilidad. Se entenderá como Producto crítico aquel que cumple cualquiera de los siguientes criterios:

1. Estrecha ventana terapéutica
2. Alta toxicidad
3. Productos estériles llenado aséptico
4. Productos biológicos /Biotecnológicos
5. Procesos de manufactura complejos: aquellos que pequeñas desviaciones en los parámetros de control pueden resultar en un producto no uniforme o fuera de especificación, Por ejemplo: mezcla o granulación de formas farmacéuticas sólidas con concentración muy baja de activo.

Puesta en marcha - Commissioning: es un proceso documentado de verificación que los equipos, sistemas están instalados de acuerdo a las especificaciones o requerimientos, poniendo el equipo en servicio activo y verificando su correcto funcionamiento. La puesta en marcha o *commissioning* se lleva a cabo al final del proyecto de construcción/instalación, pero antes de la calificación o validación.

Recuperación: test realizado para determinar si la instalación es capaz de retornar a un especificado grado o nivel de limpieza en un tiempo finito luego de ser desafiada o expuesta a una fuente de aire con carga de partículas conocida.



Maria Antonieta Gamarras Mir
Directora Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

Resultado fuera de especificación (OOS- Out of specification). En relación al sistema HVAC se refiere a cualquier condición ambiental fuera de los límites establecidos por ejemplo valor fuera del límite de alerta o de acción.

Sistema cerrado: Un sistema en el cual el producto o material no está expuesto al ambiente del área de manufactura.

Sistema de impacto directo: Un sistema del cual se espera tenga un impacto directo en la calidad de un producto. Este sistema debe estar diseñado y puesto en marcha siguiendo lineamientos de buenas prácticas de ingeniería y en adición estar sujeto a prácticas de calificación.

Sistema de impacto indirecto: Un sistema del cual se espera que no tenga un impacto directo en la calidad de un producto. Este sistema debe estar diseñado y puesto en marcha siguiendo lineamientos de buenas prácticas de ingeniería solamente.

Unidad manejadora de aire (UMA): un equipo integrado por uno o varios sets de filtrosque provee aire filtrado con un movimiento requerido dentro de una instalación.

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).

Ver Figura 1 para las siguientes definiciones:

Criterio de aceptación: término mensurable bajo el cual el resultado de un control es considerado aceptable.

Límite de acción: el límite de acción es el valor máximo de un criterio de aceptación de un parámetro crítico. Resultados fuera de este límite requieren acciones específicas e investigación.

Límite de alerta el límite de alerta es alcanzado cuando el valor máximo del rango normal de operación de un parámetro crítico se ha excedido indicando que puede ser necesario tomar medidas para evitar que el límite de acción sea alcanzado.

Rango operativo normal: Es un rango que el usuario selecciona como valores aceptables de un parámetro durante la operación normal. Este rango debe estar dentro del rango de operación.

Rango de operación u operativo: Es un rango de un parámetro crítico validado que asegura que se cumple con los requerimientos relacionados con calidad y seguridad del producto durante la manufactura.

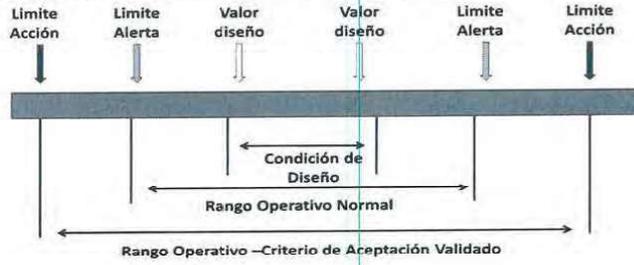


[Handwritten signature]
D. F. I. O. A. Antieta Gamarra Miró
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

Figura 1: Rangos de operación del sistema HVAC



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



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

APÉNDICE 9

LIBERACIÓN PARAMÉTRICA

1. PRINCIPIO

1.1. Se entiende por liberación paramétrica a “Un sistema de liberación por el que se tiene la garantía de que el producto es de la calidad deseada basado en la información recogida durante el proceso de fabricación y en el cumplimiento con los requerimientos específicos de las Buenas Prácticas de Fabricación relativas al Sistema de Garantía de Esterilidad” (ver glosario en este apéndice).

1.2. La liberación paramétrica debe cumplir las exigencias básicas de las Normas de Buenas Prácticas de Fabricación, un sistema de análisis de peligros y puntos críticos de control (HACCP) implementado, los apéndices aplicables y las directrices que se incluyen a continuación.

2. LIBERACIÓN PARAMÉTRICA

2.1. Es reconocido que un conjunto completo de controles y pruebas en proceso puede proporcionar una mayor confianza de cumplimiento con las especificaciones en el producto terminado que aquellos ensayos realizados solo en el producto terminado.

2.2. La liberación paramétrica puede ser autorizada para determinados parámetros específicos como alternativa a los ensayos habituales de los productos terminados. La autorización de la liberación paramétrica se concederá, denegará o retirará por la Autoridad Sanitaria Nacional previa auditoría de Buena Prácticas de Fabricación realizada por los inspectores del organismo oficial.

3. LIBERACIÓN PARAMÉTRICA PARA PRODUCTOS ESTÉRILES

3.1. Esta sección solamente trata la parte de la liberación paramétrica relacionada con la liberación habitual de productos terminados sin llevar a cabo un ensayo de esterilidad. La eliminación del ensayo de esterilidad solamente es válida si se demuestra satisfactoriamente que las condiciones predeterminadas y validadas de esterilización se han alcanzado, y para ello, el número de lotes sujetos al ensayo de esterilidad debe estar sustentado por un análisis de riesgo.

3.2. Un ensayo de esterilidad permite detectar fallos importantes del sistema de garantía de la esterilidad, debido a las limitaciones estadísticas del método, no asegura la esterilidad de todas las unidades que conforma un lote.

3.3. La liberación paramétrica se podrá autorizar si los datos que demuestran la correcta fabricación del lote aportan, por sí solos, garantía suficiente de que se ha llevado a cabo el proceso de producción diseñado y validado para garantizar la esterilidad del producto.

3.4. Actualmente, la liberación paramétrica solamente es aceptable para productos esterilizados mediante esterilización terminal en su envase final.



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



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

3.5. Los métodos de esterilización que utilicen vapor, calor seco y radiación ionizante pueden tenerse en cuenta para la liberación paramétrica.

3.6. Es poco probable que un producto completamente nuevo se considere adecuado para la liberación paramétrica, ya que los criterios de aceptación deben incluir un historial con suficiente cantidad de resultados satisfactorios del ensayo de esterilidad/lote que permitan inferir el cumplimiento de esterilidad a lo largo del tiempo.

3.6.1. En caso de haber obtenido resultados de No Cumplimiento de esterilidad se debe llevar a cabo una investigación de la causa raíz y se debe hacer una revalidación del proceso para garantizar la esterilidad de los lotes del producto.

3.6.2. Puede darse el caso de que un producto nuevo no sea más que una variación menor, desde el punto de vista de garantía de la esterilidad, de otros productos, por tanto, se pueden considerar aplicables los datos existentes sobre el ensayo de esterilidad de dichos productos.

3.7. Debe estar implementado, como parte del análisis de riesgo, un sistema de Análisis de Peligro y Puntos Críticos de Control (HACCP) en el sistema de garantía de la esterilidad centrado en una evaluación de la aprobación como si se tratara de productos no esterilizados

3.8. El fabricante debe contar con un historial de cumplimiento adecuado de las Buenas Prácticas de Fabricación.

3.9. Al evaluar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación, debe tenerse en cuenta el historial de no esterilidad de los productos y los resultados de los ensayos de esterilidad llevados a cabo sobre el producto en cuestión, junto con los productos procesados mediante el mismo sistema de garantía de la esterilidad o un sistema similar.

3.10. En el lugar de producción y de esterilización deben estar normalmente presentes un ingeniero u otro profesional cualificado con experiencia en garantía de esterilidad y un microbiólogo cualificado.

3.11. El diseño y la validación original del producto deben garantizar que se mantiene su integridad en todas las condiciones operativas.

3.12. El sistema de control de cambios debe garantizar la revisión de los cambios por parte del personal de garantía de la esterilidad.

3.13. Debe existir un sistema para controlar la contaminación microbiológica en el producto antes de la esterilización.

3.14. Se debe garantizar mediante barreras físicas o sistemas electrónicos validados que no existe la posibilidad de que se mezclen productos esterilizados con productos no esterilizados.

3.15. Se debe verificar que los registros de esterilización cumplen las especificaciones mediante dos sistemas independientes, como mínimo. Estos sistemas pueden constar de dos personas o un sistema informático validado más una persona.



Antonio Gamarrera Mir
Director General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

3.16. Antes de la liberación de cada lote de producto se deben confirmar los siguientes puntos adicionales:

- En el esterilizador utilizado se han realizado todas las tareas de mantenimiento planificadas y las verificaciones habituales.
- Todas las reparaciones y modificaciones han sido aprobadas por el ingeniero o profesional cualificado de garantía de esterilidad y el microbiólogo.
- Todo el instrumental está calibrado.
- El esterilizador posee una validación actualizada para la carga de producto procesada.

3.17. Una vez concedida la liberación paramétrica, las decisiones sobre aprobación o rechazo de un lote se deben basar en las especificaciones aprobadas. El incumplimiento de las especificaciones de la liberación paramétrica no puede compensarse por haber superado un ensayo de esterilidad.

4. GLOSARIO

SISTEMA DE GARANTÍA DE ESTERILIDAD

La suma de todas las medidas adoptadas para garantizar la esterilidad de los productos. Para los productos de esterilización terminal, típicamente este sistema incluye las siguientes fases:

- (a) El diseño del producto
- (b) El conocimiento y, si es posible, el control microbiológico de las condiciones de los materiales de partida y coadyuvantes del proceso (por ejemplo, los gases y los lubricantes).
- (c) El control de la contaminación del proceso de fabricación para evitar la entrada de microorganismos y su multiplicación en el producto. Generalmente esto se consigue mediante la limpieza e higienización de las superficies en contacto con el producto, mediante la prevención de la contaminación aérea por manejo en zonas limpias, mediante controles en proceso sobre límites de tiempos, y si es el caso, por etapas de filtración.
- (d) La prevención de la confusión entre los flujos de productos estériles y no estériles.
- (e) El mantenimiento de la integridad del producto.
- (f) El proceso de esterilización.

El sistema de calidad en su totalidad incluye además del sistema de garantía de esterilidad, control de cambios, formación, procedimientos escritos, verificaciones para la liberación, mantenimientos preventivos planificados, análisis del modo de fallos, prevención del error humano, validación, calibración, etc.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

APÉNDICE 10

FABRICACIÓN DE LÍQUIDOS Y SEMISÓLIDOS

Principio

Los líquidos y semisólidos pueden ser especialmente susceptibles a la contaminación microbiana y de otro tipo durante la fabricación. Por ello deben tomarse medidas especiales para evitar cualquier contaminación.

Instalaciones y equipos

1. Se recomienda utilizar sistemas cerrados de fabricación y transferencia a fin de proteger el producto de la contaminación. Las zonas de producción en las que se encuentran expuestos los productos o envases limpios abiertos se ventilarán de forma efectiva con aire filtrado. En este caso el grado de limpieza de las áreas destinadas a la elaboración de líquidos no estériles incluyendo esclusas, pasos, vestuarios y pasillos de circulación interna debe cumplir como mínimo Clase o Grado D (ISO 8, según ISO 14644-1) y para productos susceptibles Grado C, en reposo, para partículas no viables de 0.5um y 5um. La selección del grado de limpieza de las áreas se debe basar en un análisis de riesgo evaluando, entre otros criterios, la susceptibilidad y criticidad del producto a la contaminación microbiana, la vía de administración y la calidad microbiológica.
2. Los tanques, recipientes, ductos y bombas deben estar diseñados e instalados de forma que puedan limpiarse fácilmente, secarse y desinfectarse si es necesario. En especial, el diseño de los equipos debe incluir un mínimo de espacios muertos o de sitios en los que puedan acumularse los residuos y así evitar la proliferación microbiana.
3. Se debe evitar, siempre que sea posible, el uso de recipientes y accesorios de vidrio. El acero inoxidable de alta calidad es muchas veces el material de elección para aquellas partes que están en contacto con el producto.

Producción

4. Se debe especificar y controlar la calidad química y microbiológica del agua usada en la producción, prestando atención al mantenimiento de los sistemas de agua a fin de evitar el riesgo de proliferación microbiana. Se deben llevar registros. (APÉNDICE VI)
5. Los materiales recibidos a granel en camiones cisterna, deberán ser muestreados e identificados antes de ser transferidos a tanques de almacenamiento.
6. Cuando se transfieran materiales por medio de ductos/tuberías se deben extremar los cuidados a fin de garantizar que se dirigen a su destino correcto.
7. No debe haber, en las zonas donde se encuentren expuestos productos o recipientes limpios, materiales que puedan desprender fibras u otros contaminantes, como el cartón o los pallets de madera.
8. Se debe asegurar el mantenimiento de la homogeneidad de las mezclas, suspensiones, etc. en los tanques de almacenamiento o durante el llenado. Los procesos de mezcla y llenado deben estar validados. Se debe prestar especial atención al comienzo de un proceso de llenado, después de las paradas, y al final del proceso a fin de garantizar que se mantiene la homogeneidad.



[Handwritten signature]
Director Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

APÉNDICE 11

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS EN AEROSOL PRESURIZADO CON DOSIFICADOR, PARA INHALACIÓN

Principio

La fabricación de medicamentos en aerosoles presurizados para inhalación con válvulas dosificadoras exige algunas precauciones especiales debido a la naturaleza particular de esta forma farmacéutica. Debe hacerse en condiciones que reduzcan al mínimo la contaminación microbiana y por partículas. Tiene también una importancia especial la calidad de los componentes de la válvula y, en el caso de suspensiones, la uniformidad.

General

1. Actualmente hay entre otros, dos métodos comunes de fabricación y llenado, que son los siguientes:

a) **Sistema de llenado a presión:** en una fase, se hace una suspensión/solución del principio activo en el excipiente (cosolvente y propelente) a temperatura ambiente. Se ajusta la válvula al envase y se inyecta la preparación a través de la válvula. En dos fases, se hace una solución/suspensión en el cosolvente. Se dosifica en el envase y se ajusta la válvula. Se inyecta el propelente a través de la válvula.

b) **Sistema de llenado en frío:** Se suspende/disuelve el principio activo en el excipiente (cosolvente y propelente) a baja temperatura. Se dosifica la preparación y se fija la válvula.

Instalaciones y equipos

2. La fabricación y el llenado deben realizarse, en la medida de lo posible, en un sistema cerrado. El área debe cumplir los requisitos de al menos grado D según ISO 14644.

3. Cuando se encuentren expuestos los productos o componentes limpios y éstos sean susceptibles de contaminación, se debe suministrar a la zona aire filtrado. Para las áreas se debe cumplir al menos grado C según ISO 14644. El ingreso se realizará mediante esclusas de aire, del mismo grado que el área a la que se ingresa.

4. El control de humedad y temperatura de las áreas es de gran importancia por lo que debe monitorearse en forma continua. Debe existir un sistema de alarma sobre todo para la humedad.

Producción y control de calidad

5. Las válvulas dosificadoras de los aerosoles son un dispositivo de ingeniería más complejo que la mayoría de los componentes farmacéuticos. Las especificaciones, la toma de muestras y los ensayos deben tener esta consideración presente. Es de especial importancia la auditoría del sistema de garantía de calidad del fabricante de la válvula.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

- 6.** Todos los fluidos (por ejemplo, propelentes líquidos o gaseosos) se deben filtrar para eliminar las partículas de un tamaño superior a 0,2 μ . Es recomendable una filtración adicional, cuando sea posible, inmediatamente antes del llenado.
- 7.** Los recipientes y las válvulas deben limpiarse utilizando un procedimiento validado adecuado al uso del producto a fin de garantizar la ausencia de cualquier contaminante como los adyuvantes del proceso de fabricación (p.ej. lubricantes) o contaminantes microbiológicos indebidos. Tras la limpieza, se deben mantener las válvulas en recipientes cerrados y limpios y se deben tomar precauciones para no introducir contaminación durante el manejo subsiguiente, por ejemplo, a la hora de tomar muestras. Los recipientes deben ingresar a la línea de llenado en condiciones apropiadas de limpieza, o se deben limpiar en la línea inmediatamente antes del llenado.
- 8.** Se deben tomar precauciones para garantizar la uniformidad de las suspensiones en el punto de llenado durante todo el proceso de llenado.
- 9.** Cuando se utilice un proceso de llenado en dos fases, es necesario garantizar que ambas fases tienen el peso correcto para conseguir la composición adecuada. A este fin, es conveniente controlar el 100% del peso en cada etapa.
- 10.** Los controles después del llenado deben garantizar la ausencia de fugas indebidas. Todo ensayo de fugas se debe realizar de forma que se evite la contaminación microbiana y la humedad residual.





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

APÉNDICE 12

GASES MEDICINALES

PRINCIPIO

Los gases que cumplen la definición de medicamento están sujetos a los requisitos de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) solicitados en esta normativa, incluyendo los requisitos de autorización de fabricación. En este sentido, el presente apéndice trata de la fabricación de sustancias activas de los gases y de la fabricación del gas medicinal.

En cada expediente de autorización de comercialización debe definirse claramente la fabricación de la sustancia activa y la del medicamento. En general, los pasos de la producción y la purificación del gas forman parte de la fabricación de las sustancias activas.

A partir del primer almacenamiento del gas para uso medicinal (Tanque estático del elaborador), comienza la fase farmacéutica. La fabricación de la sustancia activa del gas debe cumplir los requisitos básicos de la Parte B de esta guía, junto con las partes relevantes de este apéndice y con otros apéndices aplicables de la misma.

La fabricación de los gases medicinales debe cumplir los requisitos básicos de la Parte A de la presente guía, junto con las partes relevantes de este apéndice y con otros apéndices aplicables de la guía.

En casos excepcionales de procesos continuos en los cuales no es posible el almacenamiento intermedio del gas entre la fabricación de la sustancia activa y la fabricación del medicamento, el conjunto del proceso (desde los materiales de partida de la sustancia activa hasta el medicamento terminado) debe considerarse perteneciente al ámbito farmacéutico. Este aspecto debe quedar expresado claramente en el expediente de autorización de comercialización.

Este apéndice no cubre la fabricación y manejo de gases medicinales en hospitales, como así tampoco comprende el llenado de termos en el domicilio del paciente. Sin embargo, las partes relevantes de este apéndice se pueden usar como recomendación para estas actividades.

FABRICACIÓN DE LAS SUSTANCIAS ACTIVAS DE GASES

Las sustancias activas de gases pueden prepararse por síntesis química (tamiz molecular) u obtenerse de fuentes naturales (aire), tras una etapa de purificación (como, por ejemplo, en una planta de separación de aire).

1. Los procesos correspondientes a estos dos métodos de fabricación de sustancias activas de gases medicinales deben cumplir con la Parte B de los requisitos básicos. No obstante:

1.1. Los requisitos relativos a materiales de partida de sustancias activas (Capítulo 7 de la Parte B de la guía de BPF) no son aplicables a la producción de sustancias activas de gases mediante separación de aire. Sin embargo, el fabricante debe asegurar que la calidad del aire ambiental es adecuada para el proceso establecido y que cualquier





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

cambio en la calidad del aire ambiental no afecta a la calidad de la sustancia activa del gas.

- 1.2.** Los requisitos relativos a los estudios de estabilidad en curso (Capítulo 11.5 de la Parte B de la guía de BPF) que se utilizan para confirmar las condiciones de almacenamiento y las fechas de caducidad/re-análisis (Capítulo 11.6 de la Parte B de la guía de BPF), no son aplicables cuando los estudios iniciales de estabilidad se hayan reemplazado por datos bibliográficos sólidos y consistentes que confirmen las condiciones de almacenamiento y las fechas de caducidad.
- 1.3.** Los requerimientos relativos a las muestras de referencia/retención (Capítulo 11.7 de la Parte B de la guía de BPF) no son aplicables a las sustancias activas, salvo que se especifique lo contrario.
- 2.** La producción de la sustancia activa del gas a través de un proceso continuo (por ejemplo, separación de aire) debe controlarse continuamente para garantizar la calidad. Los registros de este monitoreo deben conservarse de manera que permitan la evaluación de tendencias.
- 3.** Los trasvases y distribución de sustancias activas de gas a granel deben cumplir con los mismos requisitos que se establecen posteriormente para los gases medicinales (secciones 17 a 19 de este apéndice)
 - 3.1.** El llenado de sustancias activas de gases en cilindros o en recipientes criogénicos móviles debe cumplir con los mismos requisitos que se establecen posteriormente para los gases medicinales en las secciones 20 a 37 de este apéndice, así como con el Capítulo 9 de la Parte B.

FABRICACIÓN DE GASES MEDICINALES

La fabricación de gases medicinales se lleva a cabo, generalmente, en circuitos cerrados. Por ello, la contaminación ambiental del producto por el entorno es mínima. Sin embargo, los riesgos de contaminación (o contaminación cruzada con otros gases) pueden aparecer, en particular debido a la reutilización de los recipientes.

- 4.** Los requisitos aplicables a los cilindros y termos deben aplicarse también a las baterías de cilindros.

Personal

- 5.** Todo el personal implicado en la fabricación y comercialización de los gases medicinales recibirá una formación específica sobre las exigencias de las BPF aplicables a los gases medicinales y será consciente de los aspectos de importancia crítica y de los riesgos potenciales de estos medicamentos para los pacientes. Los programas de formación deben de incluir a los conductores de los camiones cisterna.
- 6.** El personal contratado que pudiera influir en la calidad del gas medicinal (por ejemplo, el personal a cargo del mantenimiento de cilindros o válvulas) debe ser entrenado adecuadamente.





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

Instalaciones y equipos

Instalaciones

7. Los cilindros y recipientes criogénicos móviles (termos hospitalarios y/o domiciliarios) deben analizarse, acondicionarse, llenarse y almacenarse en zonas separadas de los gases no medicinales y no se producirá ningún intercambio de cilindros y/o recipientes criogénicos móviles entre ambas zonas. No obstante, podría ser aceptable, analizar, acondicionar, llenar y almacenar otros gases en las mismas áreas, siempre y cuando éstos cumplan como mínimo con las especificaciones para gases medicinales o superiores, y que las operaciones de fabricación se realicen de acuerdo con los estándares de las BPF.
8. Las instalaciones proporcionarán espacio suficiente para las operaciones de producción, control y almacenamiento de forma que se evite el riesgo de mezcla. Las instalaciones se diseñarán para proporcionar:
 - 8.1. Áreas físicamente separadas para los diferentes gases.
 - 8.2. Identificación y segregación claras de los cilindros/recipientes criogénicos móviles en distintos estados del proceso (p. ej. «vacío», «lleno», «en cuarentena», «aprobado», «rechazado»).
 - 8.2.1. El método utilizado para conseguir estos diferentes niveles de segregación dependerá de la naturaleza, magnitud y complejidad de toda la operación en su conjunto, pero se podrían usar marcas en el suelo, separaciones físicas, letreros, etiquetas, u otros medios adecuados.
9. Los cilindros/recipientes criogénicos domiciliarios y/u hospitalarios vacíos, después de una clasificación o mantenimiento, y los cilindros/recipientes criogénicos domiciliarios y/o hospitalarios llenos, deben almacenarse protegidos de las condiciones meteorológicas adversas y de manera que se asegure su distribución en estado limpio.
10. Se deben asegurar las condiciones específicas de almacenamiento requeridas por la autorización de comercialización (por ejemplo, en el caso de mezclas de gases donde ocurre separación de fase a temperaturas por debajo de cero).

Equipos

11. Los equipos deben diseñarse de manera de garantizar que se introduce el gas correcto en el recipiente adecuado. No deberá haber interconexiones entre conducciones por las que circulen gases diferentes. Si se necesitaran interconexiones entre conducciones (por ejemplo, equipos de llenado de mezclas), la calificación debe asegurar que no hay riesgo de contaminación cruzada entre diferentes gases. Además, las válvulas distribuidoras (o “*manifolds*”) estarán provistas de conexiones específicas. Dichas conexiones pueden estar reguladas por normativas nacionales o internacionales. Debe controlarse cuidadosamente el uso de conexiones que cumplan diferentes normas en el mismo lugar de llenado, así como el uso de adaptadores que se necesitan en ciertas situaciones para acoplar los sistemas específicos de conexión de llenado.



[Firma]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

- 12.** Sólo es aceptable un sistema común de suministro de gas desde un reservorio conteniendo gas medicinal a válvulas distribuidoras de gas medicinal y no medicinal, si hay un método adecuado de prevención del retorno desde una línea de gas no medicinal a una línea de gas medicinal.
- 13.** Las válvulas distribuidoras de llenado deben dedicarse a un único gas medicinal o a una mezcla determinada de gases medicinales (ej. Aire sintético). En casos excepcionales, los gases de llenado usados con otros fines médicos en válvulas distribuidoras dedicadas a gases medicinales pueden ser aceptables si se justifica y realiza bajo control. En estos casos, la calidad del gas no medicinal debe ser al menos igual a la calidad requerida al gas medicinal o superior y los estándares de las BPF deben mantenerse. El llenado se realizará por campañas.
- 14.** Para evitar la eventual contaminación por fisura de cañerías (equipos) se deberán realizar pruebas periódicas de estanqueidad en las líneas de abastecimiento.
- 15.** Las operaciones de reparación y/o mantenimiento (incluyendo la limpieza y el purgado) de los equipos, no deben afectar negativamente a la calidad del gas medicinal. En concreto, deberán contar con procedimientos que describan las medidas a tomar después de las reparaciones y/o de las operaciones de mantenimiento que supongan un peligro para la integridad del sistema. Específicamente, antes de la liberación del producto para ser usado debe demostrarse que éste está libre de toda contaminación que pudiera afectar negativamente a la calidad del producto terminado. Se considera una buena práctica que, en el caso de cilindros, el reparado y/o mantenido sea el elegido para el análisis de lote. Deben mantenerse registros.

Documentación

- 16.** Los datos incluidos en los registros de cada lote de cilindros/recipientes criogénicos móviles, tienen que garantizar, que puedan seguirse todos los aspectos significativos de las operaciones de llenado (trazabilidad), correspondientes a cada envase lleno. Según corresponda, deberá indicarse lo siguiente:
 - (a) denominación del producto
 - (b) número de lote
 - (c) fecha y hora de la operación de llenado
 - (d) identificación de los operarios en cada etapa significativa (por ejemplo, liberación de línea, recepción de envase, preparación de envases para el llenado, llenado, etc.)
 - (e) referencia(s) al lote(s) de gas(es) usado(s) para el llenado, según sección 20, incluyendo el estado
 - (f) equipo/s utilizado/s (por ejemplo, N° de rampa de llenado)
 - (g) cantidad de cilindros /recipientes criogénicos móviles antes del llenado, incluyendo las referencias individuales de identificación, el volumen y presión de llenado
 - (h) operaciones efectuadas previas al llenado (ver sección 30)
 - (i) parámetros clave que son necesarios para garantizar el llenado correcto en condiciones normales (por ejemplo, tabla de presión y temperatura)



[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

- (j) resultados de las comprobaciones apropiadas para garantizar que los cilindros /recipientes criogénicos móviles se han llenado
 - (k) una muestra de la etiqueta del lote
 - (l) verificación por parte del Supervisor y/o Jefe de Producción, con firma y fecha
 - (m) las especificaciones del producto terminado y los resultados de los ensayos de control de calidad (incluyendo la referencia al estado de calibración del equipo/s analítico/s utilizados)
 - (n) cantidad de cilindros / recipientes criogénicos móviles rechazados, con las referencias individuales de identificación y las razones del rechazo
 - (o) detalles sobre cualquier problema o suceso inusual (desvío) y autorización firmada de cualquier desviación de las instrucciones de llenado, y
 - (p) aprobación por la persona calificada, con firma y fecha
- 17.** Deben mantenerse registros de cada lote de gas que está destinado a distribuirse mediante cisternas móviles. Estos registros incluirán, según sea apropiado, lo siguiente (los puntos a registrar pueden variar dependiendo de la legislación local):
- (a) denominación del producto
 - (b) número de lote
 - (c) referencias de identificación del reservorio (cisterna móvil) en el que el lote se certifica
 - (d) fecha y hora de las operaciones de llenado
 - (e) identificación de la persona(s) que realiza(n) el llenado del reservorio (cisterna estática)
 - (f) referencia del proveedor de la cisterna móvil, referencia al tipo de gas, según sea aplicable
 - (g) detalles relevantes acerca de la operación de llenado
 - (h) verificación por parte del Supervisor y/o Jefe de Producción, con firma y fecha. (i) las especificaciones del producto terminado y los resultados de los ensayos de control de calidad (incluyendo la referencia al estado de calibración del equipo/s analítico/s) (j) detalles sobre cualquier problema o suceso inusual (desvío) y autorización firmada de cualquier desviación de las instrucciones de llenado y,
 - (k) Aprobación por la persona calificada, con firma y fecha.

Producción

Trasvases y suministros de gases criogénicos y licuados.

- 18.** Los trasvases de gases criogénicos o licuados desde el almacenamiento primario, incluyendo los controles antes del trasvase, deben hacerse de acuerdo con procedimientos escritos diseñados para evitar la posible contaminación. Las líneas de trasvase deben estar equipadas con válvulas anti-retorno u otro tipo de alternativas adecuadas. Las conexiones flexibles, mangueras de conexión y conectores deben purgarse con el gas correspondiente, antes de su uso.



[Firma]
Dra. *[Nombre]* Gamarrá Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

19. Las mangueras de trasvase usadas para llenar los reservorios y las cisternas deben equiparse con conexiones específicas por producto. Los adaptadores, que permitan la conexión de envases y cisternas no dedicados a los mismos gases, deberán acondicionarse y controlarse adecuadamente.
20. Podrá añadirse un gas a una cisterna estática que contenga ese mismo gas de la misma calidad definida, siempre y cuando se analice una muestra para asegurar que la calidad del gas suministrado es aceptable. La muestra deberá tomarse del gas suministrado previo al llenado y del envase receptor después del trasvase.

Llenado y etiquetado de cilindros y recipientes criogénicos móviles

21. Antes del llenado de cilindros y recipientes criogénicos móviles, deberá determinarse un número de lote(s) de producto que deberá ser controlado de acuerdo con las especificaciones y aprobarlo para el llenado.
 22. En el caso de procesos continuos, deberán establecerse controles en proceso adecuados para garantizar que el gas cumple con las especificaciones.
 23. Los cilindros, los recipientes criogénicos móviles y las válvulas deben cumplir las especificaciones técnicas apropiadas y cualquier requisito pertinente de la autorización de comercialización. Deberán dedicarse a un único gas medicinal o a una mezcla determinada de gases medicinales.
 24. Los envases deberán ser pintados del color correspondiente de acuerdo al código de colores establecido por las normas vigentes. Se deberá verificar que cada envase sea del color apropiado y esté correctamente rotulado y pintado. Deberán estar equipados preferentemente con válvulas de presión residual con mecanismos anti-retorno, con el fin de proporcionar una protección adecuada frente a la contaminación.
 25. Los cilindros, los recipientes criogénicos móviles y las válvulas deben comprobarse antes de su utilización en producción, y deben mantenerse adecuadamente. Cuando se usen dispositivos médicos, el mantenimiento debe realizarse de acuerdo a las instrucciones del fabricante del producto médico.
 26. Las operaciones de control y mantenimiento no deben afectar la calidad y la seguridad del gas medicinal. El agua utilizada para realizar la prueba de presión hidrostática (prueba hidráulica <PH>) en los cilindros, deberá ser al menos de calidad potable.
 27. Como parte de las operaciones de control y mantenimiento, los cilindros deben someterse a una inspección visual interna antes de ajustar la válvula, asegurándose que no están contaminados con agua u otros contaminantes. Esto deberá realizarse:
 - (a) Cuando sean nuevas y se pongan inicialmente en servicio de gas medicinal
 - (b) Después de una prueba reglamentaria de PH o prueba equivalente en la que se retire la válvula
- (c) Siempre que la válvula se sustituya.





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

- 27.1.** Después del ajuste, la válvula debe mantenerse cerrada para prevenir que entre cualquier contaminación en el cilindro. Si hay alguna duda sobre el estado interno del cilindro, la válvula debe retirarse e inspeccionarse internamente el mismo para garantizar que no se haya contaminado. Todo lo antedicho deberá quedar debidamente registrado.
- 28.** Las operaciones de mantenimiento y reparación de los cilindros, recipientes criogénicos móviles y válvulas, son responsabilidad del fabricante del gas medicinal. Si estas operaciones se contratan, sólo deberán llevarse a cabo por terceros autorizados por la Autoridad Oficial competente, y se establecerán acuerdos técnicos en los contratos. Los terceristas deben ser auditados por el contratante para asegurar que se mantienen los niveles adecuados de calidad.
- 29.** Deberá existir un sistema que asegure la trazabilidad de los cilindros, de los recipientes criogénicos móviles y de las válvulas. En especial aquellos que se adquieren por importación.
- 30.** Los análisis a realizar antes del llenado incluirán:
- (a) en el caso de cilindros, un análisis, realizado de acuerdo a un procedimiento escrito definido, para asegurar que hay una presión residual positiva en cada cilindro:
 - (i) Si el cilindro está equipado con una válvula de presión residual, cuando no haya señal indicando que hay presión residual positiva, debe comprobarse el correcto funcionamiento de la válvula y si la válvula demuestra no estar funcionando correctamente, el cilindro deberá enviarse a mantenimiento,
 - (ii) Si el cilindro no está equipado con una válvula de presión residual, cuando no haya presión residual positiva, el cilindro debe separarse para tomar medidas adicionales, con el fin de asegurar que no está contaminado con agua o con otros contaminantes (aceite o grasa); las medidas adicionales pueden consistir en la inspección visual interna seguida de una limpieza, según un método validado
 - (b) una verificación para asegurar que se han retirado todas las etiquetas de lotes anteriores
 - (c) una verificación de que cualquier etiqueta de producto dañada se ha retirado o reemplazado
 - (d) una inspección visual externa de cada cilindro, recipiente criogénico móvil o válvula para descartar abolladuras, soldaduras (quemaduras por arco), residuos, otros daños y contaminación con aceite o grasa; deberán limpiarse si es necesario;
 - (e) una verificación de cada conexión de salida, del cilindro o del recipiente criogénico móvil, para determinar si es del tipo adecuado al gas medicinal de que se trate
 - (f) la verificación de la fecha de la próxima prueba a realizar en la válvula (en el caso de válvulas que necesiten comprobación periódica)
 - (g) una verificación de los cilindros o recipientes criogénicos móviles para asegurar que se han realizado cualquiera de las pruebas requeridas a nivel de normativa nacional o internacional (por ejemplo, PH o equivalente, para cilindros) y que son vigentes, y
 - (h) Comprobación de que cada cilindro o recipiente criogénico móvil lleva su código de color, tal y como se especifica en su autorización de comercialización (código de color de acuerdo con la normativa vigente).





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

31. Se debe definir un número de lote para cada operación de llenado. En el caso de fabricación continua, el n° de lote de producto terminado deberá establecer dicha correspondencia con registros relevantes que aseguren su trazabilidad.
32. Los cilindros que se hayan devuelto para ser rellenados, deben prepararse cuidadosamente de manera que se minimice el riesgo de contaminación, de acuerdo con los procedimientos definidos en la autorización de comercialización. Estos procedimientos, incluidas las operaciones de barrido y/o purga, deben validarse.
33. Los recipientes criogénicos móviles que hayan sido devueltos para ser rellenados, deben prepararse cuidadosamente de manera que se minimice el riesgo de contaminación, de acuerdo con los procedimientos definidos en la autorización de comercialización. En particular, los recipientes móviles sin presión residual deben prepararse usando un método validado.
34. Deben realizarse las pruebas apropiadas para asegurar que cada cilindro y/o recipiente criogénico móvil se ha llenado adecuadamente.
35. Después del llenado, las válvulas de los cilindros deben cubrirse con elementos que protejan la salida del gas de la contaminación. Los cilindros y los recipientes criogénicos móviles deben llevar precintos de inviolabilidad. (termo contraíble o equivalente).
36. Antes de incorporar el precinto de inviolabilidad (termo contraíble o equivalente), debe hacerse el ensayo adecuado de fugas de cada cilindro y/o recipiente criogénico lleno. El método de prueba no debe introducir ningún contaminante en la salida de la válvula y, si es aplicable, debe realizarse después de que se tome cualquier muestra de calidad.
37. Cada cilindro o recipiente criogénico móvil debe etiquetarse. El número de lote y la fecha de vencimiento pueden estar en una etiqueta aparte.
38. En el caso de los gases medicinales producidos por la mezcla de dos o más gases diferentes (en línea antes del llenado o directamente en los cilindros), se debe validar el proceso de mezcla para asegurar que los gases se mezclan adecuadamente en cada cilindro y que la mezcla es homogénea.

Control de Calidad

39. Cada lote de gas medicinal (cilindros, recipientes criogénicos móviles o estáticos) debe analizarse y aprobarse de acuerdo con los requisitos de la autorización de comercialización, que deberá estar en concordancia con la Farmacopea Argentina vigente o con especificaciones de Farmacopeas Internacionales.
40. Salvo que por la autorización de comercialización se requieran otras disposiciones, el plan de muestreo y análisis que se realice debe cumplir, en el caso de los cilindros con los siguientes requisitos:
 - (a) Si se trata de un solo gas medicinal envasado por medio de una válvula distribuidora múltiple, se comprobará identidad, pureza e impurezas al menos en un cilindro de cada lote.



[Handwritten signature]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

- (b) Si se trata de un gas medicinal producido por la mezcla de dos o más gases diferentes en un cilindro, desde la misma válvula distribuidora múltiple, se comprobará la identidad se cuantificará cada uno de los gases componentes de la mezcla, así como el tenor de sus impurezas. Para los excipientes, si hay alguno, la identidad puede comprobarse en un solo cilindro, de cada ciclo de llenado por válvula distribuidora múltiple (o por ciclo ininterrumpido de llenado, en el caso de cilindros que se llenan uno a uno).
- (c) Los gases premezclados deben seguir los mismos principios que los gases individuales, cuando se realiza el análisis continuo en línea, de la mezcla a llenar. Cuando no hay análisis continuo en línea de la mezcla a llenar, los gases premezclados deben seguir los mismos principios que los gases medicinales producidos por mezcla de gases, en los cilindros.
41. Salvo que en la autorización de comercialización se requieran disposiciones diferentes, el análisis final de los recipientes criogénicos móviles deberá incluir una prueba de identidad, pureza e impurezas en cada recipiente.
42. Salvo que se especifique lo contrario, no se requieren muestras de referencia y retención.
43. La empresa titular podrá sustituir los estudios de estabilidad, por datos bibliográficos sólidos y consistentes que confirmen las condiciones de almacenamiento y las fechas de caducidad.

Transporte de gases envasados

44. Los cilindros llenos y los recipientes criogénicos hospitalarios y/o domiciliarios deben protegerse durante el transporte, para que, en particular, se suministren a los usuarios en un estado de limpieza compatible con el entorno en el que van a ser utilizados.

GLOSARIO

Batería: Conjunto de cilindros, que se mantienen juntos mediante una estructura, se vinculan entre sí y que se Intercomunican por una válvula distribuidora (“*manifold*”), se transportan y usan como una unidad.

Cilindro o tubo: Recipiente cilíndrico metálico sin costura destinado a contener gases comprimidos, licuados o disueltos, provisto de un dispositivo para regular la salida espontánea de gas a presión atmosférica y a temperatura ambiente.

Cisterna móvil: contenedor o recipiente aislado térmicamente fijado a un vehículo para el transporte de un gas licuado o un gas criogénico.

Gas: todo producto constituido por uno o más componentes que es completamente gaseoso, a una presión de 1,013 bares y a una temperatura de + 20°C, o que, tiene una presión de vapor que excede los 3 bares a una temperatura de + 50°C.



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



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

Gas comprimido: Gas que acondicionado bajo presión se almacena totalmente gaseoso a cualquier temperatura por encima de -50°C.

Gas licuado: Líquido en equilibrio con su vapor que una vez envasado, es parcialmente líquido a una temperatura por encima de -50°C.

Gas Medicinal: Todo producto constituido por uno o más componentes gaseosos destinado a entrar en contacto directo con el organismo humano, de concentración y tenor de impurezas conocido y acotado de acuerdo a especificaciones. Los gases medicinales, actuando principalmente por medios farmacológicos, inmunológicos, o metabólicos, presentan propiedades de prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias. Se consideran gases medicinales los utilizados en terapia de inhalación, anestesia, diagnóstico "in vivo" o para conservar o transportar órganos, tejidos y células destinados a la práctica médica.

Líquido criogénico: El gas, que se licua a presión de 1,013 bares y a una temperatura por debajo de -150°C.

Reservorio criogénico domiciliario de oxígeno: Recipiente criogénico móvil diseñado para mantener oxígeno líquido y administrarlo como oxígeno gaseoso ó utilizarlo para reabastecimiento de un reservorio de oxígeno líquido portátil (mochila) en el domicilio del paciente.

Reservorio criogénico hospitalario: Recipiente aislado térmicamente que permite ser transportado, diseñado para mantener su contenido de gas licuado o líquido criogénico.

Revisión periódica/Prueba Hidráulica (PH): Es la verificación en cumplimiento de las normas reconocidas que se le realiza a un cilindro metálico con el fin de asegurar que se encuentra en condiciones de utilización según sus condiciones de diseño y construcción. Este proceso incluye el test de prueba hidráulica.

Sustancia activa gaseosa: Cualquier gas destinado a ser la sustancia activa de un medicamento.

Tanque estático: Recipiente estático aislado térmicamente diseñado para contener un gas licuado o un líquido criogénico.

Vacío: Acción de extraer el gas residual de un cilindro y/o línea de llenado mediante un sistema de vacío a un valor de presión absoluta inferior a 150 mbar (equivalentes a un grado de vacío de 25 pulgadas de mercurio)

Válvula: Dispositivo que permite la correcta apertura y cierre de un recipiente.

Válvula anti-retorno: Válvula que asegura el flujo del gas en una única dirección

Venteo: Acción de despresurizar un cilindro o línea de llenado hasta la presión atmosférica.





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

APÉNDICE 13

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS FITOTERAPÉUTICOS

Principio.

Debido a la naturaleza compleja y variable de los medicamentos a base de plantas - Medicamentos fitoterapéuticos - el control de los materiales de partida, el almacenamiento y el procesado son operaciones que presentan una particular importancia en la fabricación de dichos medicamentos.

El “material de partida” en la fabricación de los medicamentos fitoterapéuticos puede ser una droga vegetal o un preparado vegetal. La materia prima vegetal deberá ser de la calidad adecuada, y deberán proporcionarse los datos que avalen esa calidad al fabricante de la droga vegetal, el preparado vegetal / medicamento fitoterapéutico. Para garantizar una calidad reproducible del material vegetal se debe disponer de información detallada sobre su producción agrícola. Tanto la selección de semillas, como las condiciones de cultivo y de cosecha, representan aspectos importantes de la calidad de la materia prima vegetal que pueden influir en la consistencia del producto terminado.

Este apéndice es de aplicación a todos los materiales de partida drogas vegetales o preparados vegetales y a los requerimientos de BPF para la elaboración de medicamentos fitoterapéuticos que deberán cumplir la Parte A de BPF y las consideraciones particulares de este apéndice.

Tabla - Aplicación de BPF en medicamentos fitoterapéuticos según las etapas de su fabricación

(señaladas en gris claro).

Actividad	Buenas Prácticas Agrícolas	Parte B Guía BPF+	Parte A Guía BPF+
Cultivo, recolección y cosecha de plantas, algas, hongos y líquenes, y recolección de exudados.			
Corte y secado de plantas, algas, hongos, líquenes y exudados. *			
Prensado de las plantas y destilación. **			
Corte fino, procesamiento de exudados, extracción de las drogas vegetales, fraccionamiento, purificación, concentración o fermentación de drogas vegetales.			



[Handwritten signature and stamp]



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

Procesados posteriores para obtener una forma farmacéutica (incluyendo el acondicionamiento del medicamento).				
---	--	--	--	--

Notas explicativas.

La clasificación conforme a las BPF (Buenas Prácticas de Fabricación) de un material vegetal dependerá del uso que dé el titular de la autorización de fabricación a dicho material. El material puede ser clasificado como materia prima vegetal, producto intermedio o producto terminado. Es responsabilidad del fabricante del medicamento garantizar que se aplica la clasificación adecuada de las BPF.

**Los fabricantes deberán garantizar que estos pasos se lleven a cabo de acuerdo con lo establecido en la autorización de comercialización/registro. Para aquellos pasos iniciales que tengan lugar sobre el terreno, la certificación del origen, tipo de cosecha, declaración de químicos usados, lugar y época de recolección debe estar provista por el proveedor del material de partida. De corresponder la certificación de Buenas Prácticas de Agricultura para los materiales de partida deberán ser solicitadas. Las BPF son de aplicación para los sucesivos pasos de corte y secado.*

*** Si fuera necesario, las actividades de prensado de plantas y la destilación podrán formar parte integral de la cosecha para mantener la calidad del producto dentro de las especificaciones aprobadas. Dichas actividades se podrán llevar a cabo sobre el terreno. Estas circunstancias serán en todo caso excepcionales y deberán justificarse en la documentación de autorización de comercialización / registro pertinente. En cuanto a las actividades llevadas a cabo sobre el terreno deberá garantizarse la existencia de documentación, control y validación apropiados conforme con los principios de las BPF. Las autoridades reguladoras podrán llevar a cabo inspecciones de BPF de estas actividades con el fin de evaluar su cumplimiento.*

Instalaciones y equipos

Áreas de almacenamiento

1. Las drogas vegetales deberán almacenarse en áreas separadas. El área de almacenamiento deberá estar equipada de manera que esté protegido frente a la entrada de insectos y otros animales, especialmente roedores. Se adoptarán medidas efectivas para prevenir la diseminación de dichos animales y microorganismos que hayan podido ser recogidos al mismo tiempo que la droga vegetal durante su cosecha, para prevenir la fermentación o el crecimiento de moho y para prevenir la contaminación cruzada. Deberán usarse áreas cerradas diferentes para la cuarentena de sustancias vegetales entrantes y para las sustancias vegetales aprobadas.
2. El área de almacenamiento estará bien ventilado y los recipientes se situarán de forma que permitan la libre circulación de aire.
3. Se prestará especial atención a la limpieza y buen mantenimiento de las áreas de almacenamiento, en particular cuando se produzca polvo.





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

4. El almacenamiento de drogas vegetales y preparados vegetales puede requerir condiciones especiales de humedad, temperatura o de protección frente a la luz. Se proporcionarán y vigilarán estas condiciones.

Área de producción

5. Se tomarán precauciones específicas durante el muestreo, la pesada, la mezcla y las operaciones de procesado de las drogas vegetales y preparados vegetales siempre que se produzca polvo, para facilitar la limpieza y evitar la contaminación cruzada, como, por ejemplo, extracción del polvo, instalaciones dedicadas, entre otros.

Equipos

6. Los equipos, los materiales empleados en las filtraciones y todos los instrumentos utilizados en el proceso de fabricación deberán ser compatibles con el solvente de extracción, con el fin de prevenir la liberación o la absorción no deseada de sustancias que puedan afectar al producto.

Documentación

Especificaciones de los materiales de partida.

7. Los fabricantes de medicamentos fitoterapéuticos deberán asegurar que sólo emplean materiales de partida vegetales fabricados de acuerdo con las BPF y con la autorización de comercialización.

7.1 Deberá estar disponible la documentación relativa a las auditorías a los proveedores de materiales de partida vegetales llevadas a cabo por los fabricantes del medicamento a base de plantas. Los registros de las auditorías de las sustancias activas son fundamentales para garantizar la calidad de las materias primas vegetales. El fabricante deberá asegurar que los proveedores de drogas/preparados vegetales cumplen las con las especificaciones oficialmente aceptadas a nivel nacional o internacional.

8. Para cumplir las exigencias referentes a las especificaciones, que se encuentran descritas en los requisitos básicos de la Guía, la documentación sobre drogas/preparados vegetales deberán incluir:

- a) nombre científico botánico de acuerdo al sistema binomial (género, especie, subespecie/variedad y autor, p. ej. *Linnaeus*); cuando se considere apropiado deberá proporcionarse otra información relevante como el nombre de la variedad cultivada y el quimiotipo;
- b) detalles sobre la fuente de la que procede la planta (país o región de origen y, cuando proceda, cultivo, momento de la cosecha, procedimientos de recolección, posibles plaguicidas utilizados, posible contaminación radiactiva, entre otras);
- c) qué parte/s de la planta es/son utilizada/s;
- d) cuando se utilice una planta seca, se especificará el sistema de secado;
- e) descripción de las sustancias vegetales, con su examen macroscópico y/o microscópico;



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

- f) pruebas de identificación adecuadas que incluyan, cuando sea apropiado, pruebas de identificación de constituyentes con actividad terapéutica conocida o de marcadores;
- g) contenido en agua de las sustancias vegetales, determinado de conformidad con Farmacopeas reconocidas;
- h) ensayo de valoración, cuando sea adecuado, de los constituyentes que tengan una actividad terapéutica conocida o de los marcadores;
- i) en el caso de sustancias vegetales susceptibles de ser adulteradas/sustituidas se requerirán pruebas específicas distintivas. Se deberá disponer de un espécimen auténtico de referencia con fines de identificación;
- j) los métodos adecuados para determinar la posible contaminación con plaguicidas y los límites aceptados, de conformidad con los métodos de Farmacopeas reconocidas o, en su defecto, con un método validado apropiado, a menos que se justifique de otro modo;
- k) ensayos para determinar la contaminación fúngica y/o microbiana, incluyendo aflatoxinas, otras micotoxinas, infestaciones por plagas y límites aceptados, cuando sea adecuado; ensayos de metales tóxicos y de posibles contaminantes y adulterantes, cuando proceda;
- l) ensayos para materiales extraños, cuando proceda;
- m) cualquier otro ensayo adicional de acuerdo a la monografía general sobre materia prima vegetal de la Farmacopea reconocida o a la monografía específica de la sustancia vegetal, cuando corresponda.

8.1 Se deberá documentar cualquier tratamiento utilizado para reducir la contaminación fúngica/ microbiana u otro tipo de infestación. Las especificaciones y los procedimientos deberán estar disponibles e incluirán detalles del proceso, ensayos y límites de residuos.

8.2 Los lotes de materias primas provenientes de diferentes zonas geográficas pueden ser mezclados para ser utilizado como material de partida, siempre y cuando se demuestre que la mezcla será homogénea microscópicamente, macroscópicamente y que el intervalo de concentración de los componentes activos o marcadores se corresponden a los valores internacionales aceptados para esa materia prima vegetal. Este procedimiento debe estar documentado.

Instrucciones de elaboración

9. Las instrucciones de elaboración describirán las diferentes operaciones llevadas a cabo en la droga vegetal, tales como la limpieza, secado, prensado y tamizado e incluirán el tiempo y las temperaturas de secado, así como los métodos utilizados para controlar el tamaño de corte o tamaño de las partículas.

10. En particular, deberán existir instrucciones escritas y registros que aseguren que cada recipiente de drogas vegetales se examina cuidadosamente para detectar cualquier adulteración/sustitución o la presencia de materias extrañas, como piezas de metal o





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

vidrio, partes o excrementos animales, piedras, arena, entre otros, o raíces o signos de descomposición.

11. Las instrucciones de elaboración deberán describir la seguridad del tamizado u otros métodos para retirar materiales extraños y los procedimientos para la limpieza/selección del material vegetal antes del almacenamiento de la droga vegetal aprobada o antes del inicio de la fabricación.

12. Respecto a la producción de un preparado vegetal, las instrucciones incluirán detalles sobre el solvente, el tiempo y la temperatura de extracción, detalles de todas las etapas de concentración y métodos utilizados.

Control de calidad

Toma de muestras

13. Debido al hecho de que las drogas vegetales son heterogéneas por naturaleza, la toma de muestras tendrá que hacerse con especial cuidado por personal cualificado y con una particular experiencia para ello. Cada lote se identificará con su propia documentación.

14. Deberán tomarse muestras de referencia del material vegetal, especialmente en aquellos casos en los que la droga vegetal no está descrita en la Farmacopea Argentina o en otra Farmacopea reconocida. Si se emplean polvos, se requerirán muestras del material vegetal sin moler.

15. El personal de control de calidad deberá contar con experiencia en drogas vegetales, preparados vegetales y/o medicamentos fitoterapéuticos, en particular, de forma que pueda realizar las pruebas de identificación y reconocer adulteraciones, presencia de crecimiento micótico, infestaciones, falta de uniformidad dentro de una misma entrega de material sin procesar, entre otros.

16. La identidad y calidad de las drogas vegetales, preparados vegetales y medicamentos fitoterapéuticos se determinará conforme a la Guía de Buenas Prácticas de Fabricación vigente, relativa a la calidad y especificaciones de los medicamentos fitoterapéuticos y medicamentos tradicionales fitoterapéuticos y, cuando proceda, conforme a las monografías específicas en la Farmacopeas reconocidas.

16.1 Para cumplir las exigencias referentes a las especificaciones, que se encuentran descritas en los requisitos básicos de la Guía, la documentación sobre productos terminados deberá incluir:

- a) ensayos para determinar la contaminación fúngica y/o microbiana, incluyendo aflatoxinas, otras micotoxinas, cuando sea adecuado; ensayos de metales tóxicos y de posibles contaminantes y adulterantes, cuando proceda;
- b) la determinación cualitativa / cuantitativa de los ingredientes activos. Si se conoce la actividad terapéutica de los componentes, éstos deben especificarse y determinarse. Cuando esto no es posible, las especificaciones deben estar basadas en la determinación de los marcadores por medio de métodos espectrofotométricos, perfiles cromatográficos u otros ensayos.
- c) si el producto terminado contiene varias materias primas vegetales y la determinación de los componentes activos individuales no es posible, puede ser



[Handwritten signature and stamp]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

determinado el contenido combinado de varios componentes activos. Debe justificarse la necesidad de tal procedimiento.

- n) uniformidad de peso, desintegración, dureza, friabilidad (para comprimidos y cápsulas), viscosidad (para fluidos), humedad (en caso de formas farmacéuticas sólidas), características organolépticas y/o cualquier otro ensayo adicional de acuerdo a la monografía general sobre medicamento fitoterapéutico de Farmacopea reconocida, cuando corresponda.

Calificación y validación

17. La calificación de equipamiento crítico, la validación de procesos y el control de cambios son particularmente importantes en la producción de medicamentos fitoterapéuticos, de los cuales a menudo no se conocen los constituyentes responsables de la actividad terapéutica. En este caso, la homogeneidad del proceso de producción asegura constancia de calidad, eficacia y seguridad de lote a lote.

18. Los procedimientos operativos estándar deben especificar los pasos y factores críticos de los procesos (por ejemplo, tiempo de extracción, temperatura y pureza de los solventes) y los criterios de aceptación, así como el tipo de validación realizada (por ejemplo, prospectiva o concurrente - APÉNDICE 4 y el número de lotes involucrados.

19. Se debe establecer un sistema de Control de Cambios para evaluar el efecto potencial de cualquier cambio en la calidad de las drogas vegetales particularmente en el contenido de ingredientes activos. Los controles adicionales y los estudios de validación realizados deben científicamente demostrar que el proceso continúa validado.

GLOSARIO

CONSTITUYENTES CON ACTIVIDAD TERAPÉUTICA CONOCIDA

Sustancias químicamente definidas o grupo de sustancias químicamente caracterizadas (ej: alcaloides, flavonoides u otros) de las cuales se considera que son responsables, total o parcialmente de la actividad terapéutica de drogas vegetales, preparados de drogas vegetales o medicamento fitoterapéutico.

DROGA VEGETAL

Plantas enteras y/o sus partes, fragmentadas o trozadas, no procesadas, secas o frescas, empleadas con fines medicinales. También se incluyen exudados (gomas, resinas, mucílagos, látex y ceras) que no hayan sido sometidas a un tratamiento específico. La droga vegetal se define por la parte usada y el nombre científico de la especie (género, especie y sigla del/los autor/es), incluyendo familia y variedad cuando corresponda. A los fines del registro, las algas, hongos y líquenes serán considerados drogas vegetales.

EXCIPIENTES DE CORRECCIÓN

Son excipientes utilizados para estandarizar la droga vegetal o el preparado de droga vegetal, en forma exclusiva.

MARCADOR

Componente químicamente definido o grupo de constituyentes químicamente caracterizados que forman parte de la droga vegetal o del preparado de droga vegetal o del medicamento fitoterapéutico, seleccionado/s como referencia en el control de calidad,





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

independientemente de si posee/n actividad terapéutica o no. Si en la materia prima vegetal se conocen constituyentes con actividad terapéutica, éstos serán los marcadores de elección.

MATERIALES DE PARTIDA VEGETAL

Droga vegetal o preparado de droga vegetal.

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.

PREPARADO DE DROGA VEGETAL

Preparaciones obtenidas sometiendo las drogas vegetales a tratamientos tales como molienda, extracción, destilación, prensado, fraccionamiento, purificación, concentración o fermentación (polvos de drogas vegetales, extractos, aceites fijos o esenciales, jugos y exudados procesados).

PRINCIPIO ACTIVO

Sustancias químicamente definidas o grupo de sustancias químicamente caracterizadas (ej: alcaloides, flavonoides u otros), de las cuales se considera que son responsables, total o parcialmente de la actividad terapéutica de drogas vegetales, preparados de drogas vegetales o medicamentos fitoterapéuticos.

RELACION DROGA VEGETAL: PREPARADO DE DROGA VEGETAL (RDP)

Expresión que relaciona la cantidad de droga vegetal empleada en la manufactura de un preparado de droga vegetal y la cantidad final obtenida de preparado de droga vegetal. El número declarado en primer lugar, especificado en un intervalo, define la cantidad de droga vegetal usada: el número declarado luego de los dos puntos, corresponde a la cantidad final obtenida de preparado de droga vegetal.



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



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

APÉNDICE 14

FABRICACION DE PRODUCTOS MEDICINALES DE ORIGEN BIOLÓGICO

Alcance

Los métodos empleados en la fabricación de sustancias biológicas activas y de medicamentos biológicos para uso humano son un factor crítico para configurar el control reglamentario adecuado.

Las sustancias biológicas activas y los medicamentos de origen biológico se pueden definir en gran medida haciendo referencia a su método de fabricación. Este apéndice proporciona los lineamientos aplicables a todo el rango de ingredientes farmacéuticos activos y medicamentos definidos como biológicos.

Este apéndice, debe considerarse complementario a los requerimientos generales de la norma de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos de uso humano de la presente disposición, resultando de cumplimiento obligatorio.

Este apéndice se encuentra dividido en dos partes principales:

a) La parte A contiene lineamientos aplicables a la fabricación de ingredientes farmacéuticos activos y medicamentos de origen biológico, (desde el control de los lotes semilla y los bancos de células hasta las actividades productivas finales y los ensayos). Los mismos constituyen, como fuera expresado en el párrafo anterior, requerimientos específicos y complementarios a la “Guía de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos de Uso Humano” de la presente disposición.

b) La parte B establece lineamientos adicionales para determinados tipos de ingredientes farmacéuticos activos y medicamentos de origen biológico.

Por tratarse de requerimientos complementarios específicos para este tipo de productos deberá tenerse en cuenta que, de existir una potencial contraposición entre un requerimiento general y uno específico, prevalecerá el requerimiento específico complementario.

En el ámbito de este apéndice se consideran dos aspectos:

Fase de fabricación. La norma primaria de referencia para las sustancias biológicas activas hasta el punto inmediatamente anterior a su esterilización es la Parte B “Requisitos básicos para Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA’s) usados como materiales de partida” de la presente norma. Para las fases subsiguientes de fabricación de los medicamentos biológicos, la referencia primaria es la Parte A “Requerimientos Básicos para la Fabricación, Importación/Exportación de Medicamentos” de la presente norma”.

Tipo de producto. Este apéndice proporciona orientaciones sobre el rango completo de medicamentos definidos como biológicos.

Ambos aspectos se muestran en la Tabla 1, debiendo considerar que la misma es de carácter ilustrativo no describiéndose el alcance preciso.

Resulta claro de la misma que, si bien el nivel de exigencia de las Buenas Prácticas de Fabricación va aumentando desde etapas iniciales de producción del ingrediente farmacéutico activo hasta las posteriores, los principios Buenas Prácticas 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

en todos los casos deben ser siempre respetados. La inclusión de algunas etapas tempranas de fabricación en el ámbito de aplicación del presente apéndice no implica que dichas etapas deban ser objeto de inspecciones rutinarias por parte de la ANMAT.

Los antibióticos, si bien no están definidos o incluidos como productos biológicos, en aquellos casos en los que en alguna etapa de la fabricación tenga lugar un proceso biológico deben usarse los lineamientos de este apéndice.

Los lineamientos para productos medicinales derivados del fraccionamiento de la sangre y plasma humano se encuentran establecidos en su apéndice correspondiente de la presente norma, mientras que para productos obtenidos de plantas no transgénicas los lineamientos se encuentran en el apéndice específico de la norma general de Buenas Prácticas de Fabricación vigente.

En ciertos casos resultan aplicables otras regulaciones para los materiales de partida de origen biológico. A modo de ejemplo:

(a) Tejidos y células utilizados para productos fabricados industrialmente. La donación, la obtención, el análisis, el procesamiento, la conservación, el almacenamiento y la distribución de tejidos y células humanas se encuentra cubierto por la normativa nacional vigente para dichos procesos. Dichos tejidos y células cuando se conviertan en las sustancias biológicas activas de diferentes medicamentos biológicos (por ejemplo, medicamentos de terapias avanzadas), en ese caso les serán de aplicación los Requerimientos Básicos para la Fabricación, Importación/Exportación de Medicamentos y la legislación y reglamentación aplicable a medicamentos.

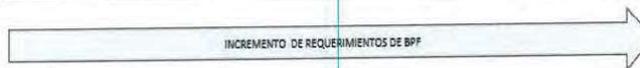
TABLA I

PASOS PRODUCTIVOS AFECTADOS A LOS REQUERIMIENTOS DE BPM CONTENIDOS EN LA PRESENTE NORMA (EN GRIS)

Tipo y Naturaleza del material	Ejemplo	PASOS PRODUCTIVOS AFECTADOS A LOS REQUERIMIENTOS DE BPM CONTENIDOS EN LA PRESENTE NORMA (EN GRIS)			
Origen: animal o plantas no transgénicas	Heparina, insulina, enzimas, proteínas, extractos alergénicos, medicamentos de terapia de avanzada, inmunoseros	Colecta de planta, órgano, tejidos, fluidos	Corte, mezcla y procesamiento inicial	Aislamiento y purificación	Formulación y llenado
Virus/ bacteria, fermentación/ cultivo celular	Vacunas virales o bacterianas, enzimas, proteínas	Establecimiento del MCB, WCB, MSL, WSL	Cultivo celular y/o fermentación	Inactivación (cuando resulte aplicable), aislamiento y purificación	Formulación, llenado
Biotecnológico: fermentación / cultivo celular	Proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, vacunas de terapia génica (vectores virales y no virales, plásmidos)	Establecimiento del MCB, WCB, MSL, WSL	Cultivo celular y/o fermentación	Aislamiento, purificación y modificación	Formulación, llenado
Origen: animales transgénicos	Proteínas recombinantes, medicamentos de terapias de avanzada	Banco transgénico maestro y de trabajo	Corte, mezcla y procesamiento inicial	Aislamiento, purificación y modificación	Formulación, llenado
Origen: plantas transgénicas	Proteínas recombinantes, vacunas, alérgenos	Banco transgénico maestro y de trabajo	Crecimiento y cosecha	Extracción inicial, aislamiento, purificación y modificación	Formulación, llenado
Origen: humano	Enzimas, hormonas o proteínas derivadas de orina humana	Colecta de fluidos	Mezcla y/o procesamiento inicial	Aislamiento y purificación	Formulación, llenado
Origen: humano y/o animal	Terapia génica: células modificadas genéticamente	Donación, provisión y ensayo de los tejidos/ células de partida	Producción del vector, purificación y procesamiento de las células	Modificación ex vivo de células, establecimientos del MCB, WCB o lote de célula primaria	Formulación, llenado
	Terapia con células somáticas	Donación, provisión y ensayo de los tejidos/ células de partida	Establecimiento del MCB, WCB, lote de células primario o pool de células	Aislamiento de células, cultivo, purificación, combinación con componentes no celulares	Formulación, combinación, llenado
	Productos obtenidos por ingeniería de tejidos	Donación, provisión y ensayo de los tejidos/ células de partida	Procesamiento inicial, aislamiento y purificación, Establecimiento del MCB, WCB, lote de células primario o pool de células	Aislamiento de células, cultivo, purificación, combinación con componentes no celulares	Formulación, combinación, llenado



[Firma manuscrita]
 Directora General
 Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria





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

(b) Cuando la sangre o los componentes sanguíneos se utilicen como materias primas para los medicamentos, la reglamentación nacional será la que provea los requerimientos técnicos para la selección de donantes, la extracción/obtención, el análisis, procesamiento, almacenamiento y distribución de la sangre y componentes sanguíneos y la aplicable a medicamentos.

(c) La fabricación y el control de organismos genéticamente modificados deben cumplir con los requisitos locales y nacionales. Deben establecerse y mantenerse medidas apropiadas de confinamiento, así también como otras medidas preventivas en las instalaciones donde se manejen microorganismos genéticamente modificados.

Debe obtenerse asesoramiento conforme a la legislación nacional, para establecer y mantener el nivel adecuado de seguridad biológica incluyendo medidas para prevenir la contaminación cruzada. En ese sentido, dichas medidas no deben entrar en conflicto con los requisitos de las Buenas Prácticas de Fabricación.

Principios

La fabricación de sustancias biológicas activas y productos medicinales biológicos activos implica ciertas consideraciones específicas que surgen de la naturaleza de los productos y de los procesos. Las formas en que los productos medicinales biológicos se producen fabrican, controlan y administran hacen necesarias algunas precauciones particulares.

A diferencia de los medicamentos convencionales, fabricados mediante técnicas químicas y físicas con un alto grado de consistencia, la fabricación de sustancias biológicas activas y medicamentos biológicos implica procesos y materiales biológicos, tales como el cultivo de células o la extracción de organismos vivos. Estos procesos biológicos pueden presentar una variabilidad inherente, de manera que el rango y la naturaleza de los subproductos que se obtienen también pueden ser variables. Como consecuencia, los principios de gestión de riesgos para la calidad (del inglés Quality Risk Management, QRM) son especialmente importantes para esta clase de materiales y deben aplicarse en el desarrollo de la estrategia de control a lo largo de las diferentes etapas de todo el proceso de fabricación a fin de minimizar la variabilidad y reducir la oportunidad de contaminación y contaminación cruzada.

Dado que los materiales y las condiciones de procesamiento utilizados en los procesos de cultivo están diseñados para favorecer las condiciones para el crecimiento de células y microorganismos específicos, esto proporciona la oportunidad de que crezcan los contaminantes microbianos extraños.

Además, muchos productos tienen una capacidad limitada para soportar un amplio rango de técnicas de purificación particularmente aquellas destinadas a inactivar o eliminar contaminantes virales adventicios. El diseño de los procesos, equipos, instalaciones, servicios, las condiciones de preparación y adición de buffers y reactivos, el muestreo y la formación de los operarios son puntos clave a tener en cuenta para minimizar el riesgo de contaminaciones.

Las especificaciones relacionadas con los productos (tales como las contenidas en las monografías de Farmacopea, la Autorizaciones de Comercialización (AC) y Autorizaciones de Ensayos Clínicos (AEC)) determinarán cuando y en qué etapa las sustancias y materiales pueden tener un nivel definido de carga microbiana o deben ser estériles. De manera similar, la fabricación debe ser coherente con otras especificaciones establecidas en la AC o AEC (por ejemplo, número de generaciones, duplicaciones, pasajes) entre el lote semilla o el banco de células).





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

Para materiales biológicos que no pueden ser esterilizados (por ejemplo, por filtración), el proceso debe llevarse a cabo asépticamente para minimizar la introducción de contaminantes. La aplicación de controles y el monitoreo ambiental adecuados y, cuando sea posible, la limpieza in-situ y los sistemas de esterilización, junto con el uso de sistemas cerrados, puede reducir de forma significativa el riesgo de contaminación accidental y de contaminaciones cruzadas.

El control implica habitualmente técnicas analíticas biológicas, que normalmente presentan una mayor variabilidad que las determinaciones fisicoquímicas. Por lo tanto, resulta crucial que el proceso de fabricación sea robusto y los controles en proceso cobran una importancia particular en la fabricación de sustancias biológicas activas y medicamentos biológicos.

Los medicamentos biológicos que incorporan tejidos o células humanas, como algunos Medicamentos de Terapias Avanzadas, deben cumplir los requerimientos nacionales para las etapas de donación, obtención y análisis. La colecta y el análisis del material debe ser realizada conforme a un sistema de calidad.

Además, los requisitos de trazabilidad, notificación de reacciones adversas serias y eventos y ciertos requisitos técnicos para la codificación, el procesado, la conservación, el almacenamiento y la distribución de tejidos y células humana, son de aplicación desde el donante (mientras se mantenga la confidencialidad de este), hasta las fases aplicables a los centros de tejidos, y continuando hasta la institución donde el producto es usado, bajo la legislación sobre medicamentos.

Las sustancias biológicas activas y los medicamentos biológicos deben cumplir la última versión de los lineamientos nacionales sobre la reducción del riesgo de transmisión de agentes de encefalopatía espongiiforme animal (EET) a través de medicamentos humanos.

Parte A - GUÍA GENERAL

1. Personal

1.1 El personal (incluidos los encargados de la limpieza, el mantenimiento o el control de calidad) empleado en las áreas en las que se fabriquen y analicen sustancias biológicas activas y productos medicinales biológicos debe recibir formación específica y periódicamente formación continua, relativa a los productos que se fabrican y al tipo de trabajo que realizan, incluyendo cualquier medida específica de seguridad para la protección del producto, del personal y del medio ambiente.

1.2 Debe tenerse en cuenta el estado de salud del personal para la seguridad del producto. Si fuera necesario, el personal relacionado con la producción, mantenimiento, análisis y cuidado de animales (e inspecciones) debería vacunarse con vacunas específicas adecuadas y ser sometidos a controles médicos regulares.

1.3 Cualquier cambio en el estado de salud del personal, que pueda adversamente afectar la calidad del producto, debe ser apartado de actividades de producción y mantener los registros adecuados. La producción de la vacuna BCG y de los productos de la tuberculina debe estar restringida a personal que esté cuidadosamente monitorizado mediante controles regulares de su estado inmunológico o radiografías torácicas. El control del estado de salud del personal debe ser acorde con el riesgo, debiendo solicitarse consejo médico para el personal que trabaje con organismos peligrosos.

1.4 Cuando sea necesario minimizar el riesgo de contaminación cruzada, se debe restringir el flujo de todo el personal (incluyendo control de calidad, mantenimiento y personal de limpieza) a efectos de minimizar el riesgo de contaminación cruzada, en base a los principios de la gestión de riesgos para la calidad (GRC).



[Handwritten signature]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

1.5 En general, el personal no debe pasar de zonas de exposición a microorganismos vivos, organismos modificados genéticamente, toxinas o animales, a zonas donde se manejen otros productos, productos inactivados u organismos diferentes. Si dicho tránsito fuera inevitable, las medidas de control de la contaminación deberán basarse en los principios de Gestión de Riesgos para la Calidad.

2. Instalaciones y Equipos

2.1 Como parte de la estrategia de control, el grado de control ambiental de partículas y contaminación microbiana de las instalaciones de fabricación debe adaptarse a la sustancia biológicamente activa, al intermedio o al producto final y a la etapa de fabricación, teniendo en cuenta el nivel de contaminación de los materiales de partida y los riesgos asociados al producto. El programa de monitoreo ambiental debe complementarse con la inclusión de métodos para la detección de la presencia de microorganismos específicos (es decir, organismos hospedadores, hongos, levaduras, anaerobios, etc.) cuando así lo indique el proceso de la gestión de riesgos para la calidad.

2.2 Las instalaciones de fabricación y almacenamiento, los procesos y las clasificaciones ambientales deben diseñarse para prevenir la contaminación externa de los productos. La prevención de la contaminación es más apropiada que la detección y eliminación, aunque es probable que la contaminación se haga evidente durante procesos como la fermentación y el cultivo celular. Cuando los procesos no sean cerrados y, por lo tanto, existe exposición del producto al ambiente (por ejemplo, durante la adición de suplementos, medios, buffers, gases, manipulación durante la fabricación de medicamentos de terapia avanzada) deben establecerse medidas de control, incluyendo controles de ingeniería y ambientales, conformes a los principios de la gestión de riesgos para la calidad (GRC). Estos principios de GRC deben tener en cuenta los principios y requerimientos contenidos en el apéndice correspondiente a la norma general de Buenas Prácticas de Fabricación vigentes, al momento de seleccionar las cascadas de clasificación ambiental y los controles asociados.

2.3 Deben usarse áreas de producción dedicadas para el manejo de células vivas capaces de persistir en el ambiente de fabricación, hasta su inactivación. Deben usarse áreas de producción dedicadas para la fabricación de organismos patógenos capaces de causar enfermedades humanas severas (es decir, nivel de bioseguridad 3 ó 4).

2.4 Podrán aceptarse instalaciones multi-producto siempre que las siguientes consideraciones y medidas, o equivalentes (apropiadas a los tipos de productos implicados), sean parte de una estrategia efectiva de control para prevenir la contaminación cruzada utilizando principios de la gestión de riesgos para la calidad.

(a) Conocimiento de las características clave de todas las células, organismos y cualquier agente adventicio (por ejemplo, patogenicidad, detectabilidad, persistencia, susceptibilidad a la inactivación) dentro de la misma instalación.

(b) Cuando la producción consista en múltiples lotes de pequeño tamaño a partir de diferentes materiales de partida (por ejemplo, productos de origen celular), y se acepte la fabricación simultánea de dichos lotes, deben tenerse en cuenta para el desarrollo de la estrategia de control, factores como el estado de salud de los donantes y el riesgo de la pérdida total de producto de o para pacientes específicos.

(c) Debe evitarse la entrada de organismos vivos y esporas en áreas y equipos no relacionados con el proceso mediante la definición de todas las rutas potencialmente contaminantes, y utilizando materiales de un solo uso, y medidas



[Handwritten signature]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

de ingeniería, como el uso de sistemas cerrados. Las medidas de control para la eliminación de organismos y esporas antes de la siguiente fabricación de otros productos deben tener en cuenta el sistema de aire (del inglés, heating, ventilation and air conditioning, HVAC). La limpieza y la descontaminación de organismos y esporas debe validarse.

(d) Cuando los microorganismos tengan la capacidad de persistir en el ambiente de fabricación y se disponga de los métodos de detección adecuados, debe realizarse un control ambiental específico para el microorganismo implicado en la fabricación. El control se ha de realizar en las zonas adyacentes, durante la fabricación y después de la realización de la limpieza y la descontaminación. Debe ponerse especial atención al riesgo del uso de determinados equipos de monitorización (por ejemplo, para monitorizar partículas en el aire) en las áreas donde se manejen organismos vivos y/o esporoformadores.

(e) Los productos, equipos, equipos auxiliares (por ejemplo, para validaciones y calibraciones) y los materiales desechables sólo deben trasladarse, o sacarse de las zonas, de forma tal que se evite la contaminación de otras zonas, otros productos y diferentes fases de la fabricación (por ejemplo, para prevenir la contaminación de productos inactivados o atenuados con productos no inactivados).

(f) Fabricación en campaña, seguida de validación de limpieza y procedimientos de decontaminación.

2.5 La necesidad de utilizar áreas dedicadas para la realización de las operaciones de acabado (secundarias) dependerá de todo lo dicho anteriormente, además de tener en cuenta otras consideraciones, como las necesidades específicas de los medicamentos biológicos, y las características de los demás productos, incluyendo los no biológicos, que se manejen en las mismas instalaciones. Otras medidas de control para estas operaciones secundarias pueden incluir la necesidad de establecer secuencias específicas para la adición de componentes, control de la velocidad de mezcla, tiempos y temperaturas, límite de exposición a la luz, y procedimientos de contención y limpieza en caso de derrames.

2.6 Las medidas y procedimientos de contención necesarios (por ejemplo, de seguridad para los operarios y para el medioambiente) no deben ser incompatibles con aquellos para la seguridad y la calidad del producto.

2.7 Las unidades de tratamiento del aire deben estar diseñadas, fabricadas y mantenidas de forma que se minimice el riesgo de contaminación cruzada entre las distintas áreas de producción y pueden necesitar ser específicas de un área. Debe considerarse, en base a los principios de la gestión de riesgos para la calidad, el uso de sistemas de aire de un solo paso.

2.8 La fabricación de productos estériles debe realizarse en áreas de presión positiva, pero puede ser aceptable el uso de áreas específicas con presión negativa en el punto de exposición a patógenos, por razones de contención. En caso de usarse áreas de presión negativa, o cabinas de seguridad, para el procesado aséptico de materiales que entrañen un riesgo específico (por ejemplo, patógenos) dichas áreas deben estar rodeadas por zonas limpias de presión positiva de grado adecuado. Estas cascadas de presión deben estar claramente definidas y monitorizadas de forma continua, y contar con un sistema de alarmas adecuado.

2.9 Los equipos utilizados en el manejo de células y organismos vivos, incluyendo los utilizados para el muestreo, deben estar diseñados para evitar cualquier contaminación durante el proceso.



[Firma manuscrita]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

2.10 Los sistemas de contención primarios deben estar diseñados y ser revisados periódicamente para asegurar que previenen un escape de agentes biológicos en el entorno inmediato de trabajo.

2.11 Siempre que sea posible, deben usarse los sistemas de “limpieza in-situ” y “vapor in situ” (“esterilización in-situ”). Las válvulas de los tanques de fermentación deben ser completamente esterilizables por vapor.

2.12 Los filtros de venteo deben ser hidrófobos y estar validados para su vida útil prevista, realizando el test de integridad a intervalos adecuados, basados en los principios de la Gestión de Riesgos para la Calidad.

2.13 Los sistemas de drenaje deben ser diseñados de forma que los efluentes puedan ser neutralizados o descontaminados de forma efectiva para minimizar el riesgo de contaminación cruzada. También deben cumplirse las regulaciones locales para minimizar el riesgo de contaminación del medioambiente exterior, según el riesgo asociado a la naturaleza biopeligrosa de las sustancias de desecho.

2.14 Debido a la variabilidad de los productos o los procesos de fabricación biológicos, puede tener que medirse o pesarse las materias primas relevantes/críticas (tales como medios de cultivo o buffers) durante el proceso de producción. En estos casos, pueden mantenerse en la zona de producción por un periodo de tiempo determinado pequeños stocks de estas materias primas basándose en criterios definidos, tal como la duración de la fabricación del lote o de la campaña. Los materiales deben almacenarse adecuadamente.

3. Animales

3.1 En la fabricación de un gran número de medicamentos biológicos se utiliza un amplio rango de especies animales. Éstos se pueden dividir en dos grandes tipos de fuentes:

- (a) Grupos vivos, rebaños, manadas: ejemplos de vacunas contra la poliomielitis (monos), inmunoseros contra venenos de serpientes y tétanos (caballos, ovinos y caprinos), alérgenos (gatos), vacunas contra la rabia (conejos, ratones y hámsters), productos transgénicos (ganado caprino, bovino).
- (b) Tejidos y células animales derivados post mortem de células y tejidos y animales y de establecimientos como mataderos: por ejemplo, células xenogénicas de tejidos y células de animales, células sustentadoras para favorecer el crecimiento de algunos medicamentos de terapias avanzadas

Además, también se pueden utilizar animales en el control de calidad en ensayos genéricos, ensayo de pirogénos o ensayos específicos de potencia, p.ej. Vacuna contra la tos ferina (ratones), pirogénos (conejos), o en la vacuna BCG (cobayos).

3.2 Además del cumplimiento de las regulaciones sobre la encefalopatía espongiforme transmisible, hay que monitorizar otros agentes adventicios relevantes (zoonosis, enfermedades de origen animal) mediante programas de salud continuos y registrados. Debe contarse con el asesoramiento de especialistas para definir estos programas. En caso de aparecer casos de enfermedad en animales de origen/donantes, éstos deben investigarse para determinar la idoneidad, así como la de los animales en contacto para continuar con su uso (en fabricación, como origen de materiales de partida y materias primas, en control de calidad y en ensayos de seguridad), las decisiones deben quedar documentadas. Debe existir un procedimiento de revisión retrospectiva que describa el



[Firma]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

proceso de toma de decisiones sobre la idoneidad de la sustancia activa o medicamento biológico en los que los materiales de partida o materias primas de origen animal se han utilizado o incorporado. El proceso para la toma de decisiones puede incluir el reanálisis de las muestras de retención de extracciones anteriores del mismo donante animal (cuando sea posible) para determinar cuál fue la última donación negativa. El tiempo de espera para los agentes terapéuticos usados en el tratamiento de los animales de origen /donantes tiene que estar documentado y usarse para determinar cuándo apartar del programa a dichos animales por periodos de tiempo definidos.

3.3 Hay que poner especial atención en la prevención y monitoreo de infecciones en los animales de origen o donantes. Las medidas deben incluir la procedencia, instalaciones, cría de animales, procedimientos de bioseguridad, frecuencia de los análisis, control de animalarios y de la alimentación. Esto es de especial relevancia en los animales libres de patógenos específicos donde los requisitos de la monografía de la Farmacopea Europea tienen que cumplirse. También deben definirse el alojamiento y los programas de salud para otras categorías de animales (por ejemplo, manadas o rebaños sanos).

3.4 Para todos los productos fabricados a partir de animales transgénicos, la trazabilidad debe mantenerse desde la fuente animal original a la creación del transgénico.

3.5 Deben tenerse en cuenta los requisitos las leyes, reglamentos y disposiciones nacionales en relación a la protección de los animales usados para propósitos experimentales u otros científicos respecto a los requisitos de los alojamientos de animales, cuidados y cuarentena. Las áreas para albergar animales usados en la fabricación y control de sustancias biológicas activas y medicamentos biológicos deben separarse de las zonas de producción y control.

3.6 Deben definirse, monitorizarse y registrarse criterios clave para diferentes especies de animales. Estos criterios pueden incluir edad, peso y estado de salud de los animales.

3.7 Los animales, agentes biológicos y los ensayos realizados deben ser objeto de un sistema de identificación para prevenir cualquier riesgo de confusión y para controlar todos los peligros identificados.

4. Documentación

4.1 Las especificaciones para materiales de partida de origen biológico y las materias primas pueden requerir documentación adicional sobre su fuente, el origen, cadena de distribución, el método de fabricación y los controles realizados, para asegurar un nivel adecuado de control, incluyendo su calidad microbiológica.

4.2 Algunos tipos de productos pueden requerir una definición específica de qué materiales constituyen un lote, en particular las células somáticas en el contexto de los medicamentos de terapias avanzadas. Para las situaciones autólogas y las de los donantes compatibles, los productos fabricados deben ser considerados como un lote.

4.3 Cuando se usen donantes de células o tejidos humanos, se requiere una trazabilidad completa de los materiales de partida y materias primas incluyendo todas aquellas sustancias que entran en contacto con las células o los tejidos hasta la confirmación de la recepción de los productos en el punto de uso, manteniendo la privacidad de los individuos y la confidencialidad de la información relacionada con su estado de salud. Los registros de trazabilidad deben conservarse durante 30 años a partir de la fecha de caducidad del medicamento. Debe tenerse especial cuidado en el mantenimiento de la trazabilidad de los medicamentos para casos de uso especial, como las células de donantes compatibles. Para los componentes de la sangre, cuando sean utilizados como material de partida o como materias primas en el proceso productivo de



[Handwritten signature]
Director Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

medicamentos deben cumplimentarse los requerimientos nacionales, incluyendo los relativos a los requisitos de trazabilidad, notificación de reacciones adversas serias y eventos. Para medicamentos de terapias de avanzada, los requisitos de trazabilidad para células humanas, incluidas las células hematopoyéticas, deben ser cumplimentados. Las medidas necesarias para asegurar la trazabilidad y el periodo de retención deben incorporarse en los acuerdos técnicos entre las partes responsables.

5. Producción

5.1 Dada la variabilidad inherente a muchas sustancias biológicas activas y medicamentos biológicos, en las revisiones de calidad del producto (del inglés Product Quality Review, PQR) deberían reevaluarse los pasos para aumentar la robustez del proceso y por tanto reducir su variabilidad y asegurar su reproducibilidad en las diferentes fases del ciclo de vida del producto tales como el diseño del proceso.

5.2 Dado que las condiciones, medios y reactivos de los cultivos están diseñados para promover el crecimiento de células o microorganismos generalmente en estado axénico, debe prestarse especial atención a la estrategia de control para asegurar que hay pasos robustos para prevenir o minimizar la aparición de cargas microbianas no deseadas y metabolitos y endotoxinas asociados. Para productos de terapias avanzadas de origen celular en los que los lotes de producción suelen ser pequeños, el riesgo de contaminación cruzada entre preparados celulares de diferentes donantes con diferentes estados de salud debe estar controlado mediante especificaciones y procedimientos definidos.

6. Materiales de partida y materias primas

6.1 Debe definirse claramente la procedencia, origen e idoneidad de los materiales de partida y materias primas biológicas (por ejemplo, crioprotectores, células sustentadoras, reactivos, medios de cultivo, tampones, sueros, enzimas, citoquinas, factores de crecimiento). En los casos en que los análisis requeridos sean largos, puede permitirse el procesado del material de partida antes de que los resultados de los análisis estén disponibles, el riesgo de utilizar un material potencialmente rechazado y su impacto potencial en otros lotes debe estar claramente explicado y definido según los principios de la gestión de riesgos para la calidad. En estos casos, la liberación del producto final quedará condicionada a los resultados satisfactorios de estos análisis. La identificación de todos los materiales de partida debe ser conforme a los requisitos apropiados a su fase de fabricación. Para medicamentos biológicos puede encontrarse información adicional en la Parte A y apéndice correspondiente, y en la Parte B para sustancias biológicas.

6.2 Debe evaluarse el riesgo de contaminación de los materiales de partida durante su paso por la cadena de suministro, con especial énfasis en las encefalopatías espongiiformes transmisibles. Deben también tenerse en cuenta los materiales que entran en contacto directo con los equipos de fabricación o con el producto (como los medios que se utilizan en las pruebas de llenado con medios de cultivo y lubricantes que pueden entrar en contacto con el producto).

6.3 Dado que los riesgos de la introducción de contaminación y sus consecuencias en el producto final son independientes de la fase de fabricación, el establecimiento de una estrategia de control para proteger al producto y la preparación de soluciones, tampones y otros aditivos, debe basarse en los principios y guías contenidos en las secciones pertinentes de la norma general de Buenas Prácticas de Fabricación Vigentes. Adquieren una mayor importancia los controles de calidad para los materiales de partida y las materias primas y para el proceso aséptico, en particular para productos de origen celular,



[Handwritten signature]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

en los que generalmente no es posible la esterilización terminal y la capacidad de eliminar subproductos microbianos es limitada. Cuando la Autorización de Comercialización o la Autorización del Estudio de Farmacología Clínica prevean un tipo y un nivel admisible de carga microbiana, por ejemplo, en la fase de sustancia activa, la estrategia de control debe dirigirse a establecer los medios por los cuales se asegura que se mantiene dentro de los límites especificados.

6.4 Cuando se requiere la esterilización de los materiales de partida y las materias primas, ésta debería realizarse por calor, siempre que sea posible. Si fuera necesario podrían utilizarse otros métodos apropiados para la inactivación de materiales biológicos (por ejemplo, irradiación y filtración).

6.5 La reducción de la carga microbiana asociada a la obtención de células y tejidos vivos puede necesitar el uso de otras medidas, tales como antibióticos, en fases tempranas de la fabricación. Esta medida debe evitarse, pero si fuera necesario su uso debe justificarse y debe eliminarse del proceso de fabricación en la fase especificada en la Autorización de Comercialización o la Autorización del Estudio de Farmacología Clínica.

6.6 En el caso de células y tejidos humanos usados como materiales de partida para medicamentos biológicos:

(a) Su obtención, donación y análisis debe cumplir la reglamentación vigente. Dichos lugares de suministro deben contar con las autorizaciones adecuadas de la(s) autoridad(es) nacional(es) competente(s) debiendo verificarse como parte de un sistema de gestión de proveedores de materiales de partida.

(b) Cuando las células o tejidos humanos sean importados de terceros países tienen que cumplir estándares equivalentes nacionales en cuanto a calidad y equivalentes en seguridad. Los requisitos de trazabilidad, la notificación de las reacciones y los efectos adversos graves deberán cumplir la reglamentación nacional vigente.

(c) Puede haber casos en los que el procesado de células y tejidos usados como materiales de partida para medicamentos biológicos se lleve a cabo en centros de tejidos, por ejemplo, para derivar bancos o líneas celulares tempranas antes del establecimiento de un banco de células maestro.

(d) Los tejidos y las células son liberados por la Persona Responsable en el centro de tejidos antes de su envío al fabricante del medicamento, después de lo cual se le aplican los controles habituales de materiales de partida de medicamentos. Los resultados de los análisis de todos los tejidos y células suministrados por el centro de tejidos deben estar a disposición del fabricante del medicamento. Dicha información tiene que usarse para tomar decisiones acerca de la segregación del material y su almacenaje.

En los casos en que sea necesario comenzar la fabricación antes de haber recibido los resultados de los análisis del centro de tejidos, los tejidos y las células pueden enviarse al fabricante del medicamento siempre que existan controles para prevenir la contaminación cruzada con tejidos y células que ya han sido liberadas por la Persona Responsable en el centro de tejidos.

(e) El transporte de células y tejidos humanos al lugar de fabricación debe estar controlado mediante un acuerdo escrito entre las partes responsables. Las plantas de fabricación deben contar con la evidencia documental de la adherencia al cumplimiento de las condiciones de transporte y almacenamiento especificadas.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

- (f) Debe mantenerse la continuidad de los requisitos de trazabilidad iniciados en el centro de tejidos hasta el/ los receptor/es y viceversa, incluyendo los materiales en contacto con otras células o tejidos.
- (g) Debe existir un acuerdo técnico entre las partes responsables (por ejemplo, fabricantes, centros de tejidos, promotores, titulares de la autorización de comercialización) que defina las responsabilidades de cada parte, incluida la Persona Responsable.

En relación a la terapia génica

- (a) Para los productos constituidos por vectores virales, los materiales de partida son los componentes a partir de los cuales se obtiene el vector viral, es decir, el virus de siembra maestro o los plásmidos para la transfección de las células empaquetadoras y los bancos de células maestro de la línea de células empaquetadoras.
- (b) Para los productos constituidos por plásmidos, vectores no virales y microorganismos genéticamente modificados distintos a virus o vectores virales, los materiales de partida son los componentes usados para generar las células productoras, es decir, los plásmidos, las bacterias hospedadoras y el banco de células maestro de las células microbianas recombinantes.
- (c) Para las células genéticamente modificadas, los materiales de partida son los componentes usados en la obtención de las células genéticamente modificadas, es decir, los materiales de partida usados en la fabricación de vectores y las preparaciones de células humanas o animales.
- (d) Los principios de Buenas Prácticas Fabricación son aplicables desde el sistema de banco utilizado hasta la fabricación del vector o plásmido usado en la transferencia génica.

6.7 Cuando se usen células humanas o animales como células sustentadoras en el proceso de fabricación, deben existir controles apropiados sobre la obtención, análisis, transporte y almacenamiento, incluyendo el control del cumplimiento con los requerimientos nacionales para células humanas.

Lotes semilla y sistema de banco de células

6.8 Con objeto de prevenir desviaciones no deseadas de propiedades que puede originarse debido a la repetición de subcultivos o generaciones múltiples, la fabricación de sustancias biológicas activas y productos biológicos obtenidos por cultivos microbianos, cultivos celulares o propagación en embriones y en animales debe basarse en un sistema de lotes de virus de siembra maestro y de trabajo y/o sistemas de bancos de células. Dicho sistema puede no ser aplicable a todos los tipos de medicamentos de terapia avanzada.

6.9 El número de generaciones (duplicaciones, pases) entre el lote de siembra o banco de células, la sustancia activa biológica y el producto terminado, debe ser coherente con las especificaciones contenidas en la Autorización de Comercialización o en la Autorización del Ensayo de Farmacología Clínica.

6.10 Como parte de la gestión del ciclo de vida del producto, el establecimiento de lotes de siembra y bancos de células, incluidas las generaciones del maestro y del de trabajo, debe realizarse bajo circunstancias que sean adecuadas de forma demostrable. Esto debe incluir un ambiente debidamente controlado para proteger el lote de siembra, el banco de células y el personal que lo maneja. Durante el establecimiento del lote de siembra y el banco de células, no debe manejarse de forma simultánea en la misma área o por las



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



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

mismas personas ningún otro material vivo o infeccioso (es decir, virus, líneas celulares o cepas celulares). En las etapas anteriores a la generación de la siembra maestro o banco de células, en las que sólo se aplicarían los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación, la documentación que evidencie la trazabilidad debe estar disponible, incluyendo todo evento con impacto potencial en la seguridad del producto, relacionado con los componentes usados durante el desarrollo (por ejemplo, reactivos de origen biológico), desde la fuente inicial y el desarrollo genético, si aplica. Para las vacunas se aplicarán los requisitos contenidos en las monografías farmacopeicas correspondientes

6.11 A continuación del establecimiento de los bancos de células maestro y de trabajo y los lotes de siembra maestro y de trabajo, deben seguirse los procedimientos de cuarentena y liberación. Esto debe incluir la adecuada caracterización y análisis de contaminantes. La idoneidad continua para su uso debe además demostrarse por la consistencia de las características y calidad de los lotes sucesivos de producto. Debe documentarse la evidencia de la estabilidad y la recuperación de las siembras y bancos, y los registros se deben guardar de forma que permitan un análisis de tendencias.

6.12 Los lotes de siembra y bancos de células deben almacenarse y utilizarse de forma que se minimicen los riesgos de contaminación o alteración (por ejemplo, almacenados en fase de vapor de nitrógeno líquido en contenedores sellados). Las medidas de control para el almacenamiento de diferentes siembras y/o células en la misma zona o equipo deben prevenir mezclas y tener en cuenta la naturaleza infecciosa de los materiales para prevenir la contaminación cruzada.

6.13 Los medicamentos a base de células se generan a menudo desde un stock de células obtenidas a partir de un número limitado de pases. A diferencia con el sistema de dos etapas, bancos de células maestro y de trabajo, el número de pases desde un stock de células está limitado por el número de alícuotas obtenidas después de la expansión y no cubre el ciclo de vida completo del producto. Los cambios en el stock de células deben cubrirse mediante un protocolo de validación.

6.14 Los contenedores para el almacenamiento deben estar sellados, claramente etiquetados y conservados a la temperatura adecuada. Debe mantenerse un inventario de las existencias. La temperatura de almacenamiento debe registrarse de forma continua, y el nivel de nitrógeno líquido, cuando se use, debe monitorizarse. Las desviaciones respecto a los límites y las acciones correctivas y preventivas tomadas deben registrarse.

6.15 Es deseable dividir los stocks, y almacenarlos en diferentes ubicaciones (siempre que sea posible), para minimizar el riesgo de pérdida total. Los controles en las distintas localizaciones deben aportar las garantías explicadas en los párrafos anteriores.

6.16 Las condiciones de almacenamiento y manejo de las existencias deben gestionarse conforme a los mismos procedimientos y parámetros. Una vez que los recipientes salen del sistema de gestión de los lotes de siembra y bancos de células, no deben ser devueltos a su depósito de existencias.

7. Principios de operación

7.1 La gestión de cambios debe considerar, de forma periódica, el impacto sobre la calidad, seguridad y eficacia del producto final, incluidos los efectos acumulativos de los cambios (por ejemplo, en el proceso).

7.2 Los parámetros críticos del proceso, u otros parámetros adicionales que afecten a la calidad del producto, tienen que estar identificados, validados, documentados y demostrar que se mantienen dentro de las especificaciones y requerimientos



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

7.3 La estrategia de control para la entrada de materiales y artículos en las áreas de producción debe basarse en los principios de la Gestión de Riesgos para la Calidad para minimizar el riesgo de contaminación. En procesos asépticos, los artículos y materiales termoestables que entren en un área limpia o limpia/confinada, deben hacerlo preferentemente a través de un autoclave u horno de doble entrada. Los artículos y materiales termolábiles deben entrar a través de una esclusa con puertas enclavadas donde puedan someterse a procedimientos efectivos de sanitización de superficies. Se acepta la esterilización de artículos y materiales en otros lugares, siempre que estén provistos de múltiples envolturas, de acuerdo al número de pasos hasta la entrada al área limpia, y que entren a través de una esclusa donde se tomen las precauciones de sanitización de superficie adecuadas.

7.4 Se debe demostrar que las propiedades de promoción del crecimiento de los medios de cultivo son adecuadas al uso al que están destinadas. Si es posible, los medios se esterilizarán in-situ. Cuando sea posible, deben utilizarse filtros de esterilización en línea para la adición rutinaria de gases, medios, ácidos o alcalinos, agentes anti-espumantes, etc. a los fermentadores.

7.5 La adición de materiales o cultivos a los fermentadores y a otros recipientes y la toma de muestras se llevarán a cabo en condiciones cuidadosamente controladas para prevenir la contaminación. Deberá asegurarse la conexión correcta de los recipientes entre sí cuando se hagan adiciones o tomas de muestras.

7.6 Puede ser necesaria la monitorización continua de algunos procesos de producción (Ej. fermentación), los datos resultantes deben formar parte del expediente del lote. Cuando se utilice el cultivo continuo, debe prestarse especial atención a los requisitos de control de calidad a que da lugar este tipo de método de producción.

7.7 La centrifugación y la mezcla de productos pueden dar lugar a la formación de aerosol, resultando necesario confinar estas actividades para minimizar la contaminación cruzada.

7.8 Los derrames accidentales, especialmente de organismos vivos, se tratarán de forma rápida y segura. Debe disponerse de medidas de descontaminación validadas para cada organismo o grupo de organismos relacionados. Cuando estén implicadas diferentes cepas de una misma especie bacteriana o virus muy similares, el proceso de descontaminación tendrá que validarse con una cepa representativa, a menos que haya razones para creer que éstos pueden variar de forma significativa en su resistencia al agente(s) implicado(s).

7.9 Los materiales de producción y control, incluidos los documentos en papel, se desinfectarán adecuadamente, o bien se transferirá la información por otros medios, en casos de contaminación obvia como por derrames o aerosoles o si estuviera involucrado un organismo potencialmente peligroso.

7.10 Los métodos utilizados para esterilización, desinfección, eliminación o inactivación de virus deben estar validados.

7.11 En el caso de que se lleve a cabo durante la fabricación un proceso de inactivación o eliminación de virus, se deberán tomar medidas para evitar el riesgo de recontaminación de productos tratados con productos no tratados.

7.12 Para los productos inactivados por la adición de un reactivo (ej. microorganismos en el curso de fabricación de una vacuna) el proceso debe asegurar la inactivación completa del organismo vivo. Además de la mezcla minuciosa de cultivos e inactivante, se prestará atención a todas las superficies en contacto que estén expuestas al producto con cultivo vivo y, cuando proceda, se transferirá a un segundo recipiente.





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

7.13 En cromatografía se usa una amplia variedad de equipos. Se deben seguir los principios de la Gestión de Riesgos para la Calidad para diseñar la estrategia de control de las matrices, los equipos propios y asociados, cuando se utilizan en la producción en campañas y en ambientes multi- producto. Se desaconseja la reutilización de la misma matriz en diferentes etapas del proceso. Deben definirse los criterios de aceptación, las condiciones de trabajo, los métodos de regeneración, el tiempo de vida y los métodos de sanitización o esterilización de las columnas.

Cuando se utilicen equipos y materiales irradiados, se deberá consultar el apéndice correspondiente de la norma general de Buenas Prácticas de Fabricación vigente para mayor información.

Debe haber un sistema para asegurar la integridad y el cierre de los envases después del llenado cuando los productos finales o los productos intermedios representen un riesgo especial, debiendo existir procedimientos para abordar cualquier fuga o derrame. Las operaciones de llenado y acondicionado requieren de la disponibilidad de procedimientos in situ para mantener el producto dentro de los límites especificados, ej., tiempo y/o temperatura

7.14 Las actividades de manipulación de viales que contienen agentes biológicos vivos tienen que llevarse a cabo de forma que se prevenga la contaminación de otros productos o la introducción del agente vivo en el ambiente de trabajo o en el ambiente externo. Como parte de la gestión de riesgos se debe tener en cuenta la viabilidad de dichos organismos y su clasificación biológica.

7.15 Se debe tener cuidado en la preparación, impresión, almacenamiento y aplicación de etiquetas, incluyendo cualquier texto específico en productos para pacientes específicos o indicando el uso de ingeniería genética del contenido en el acondicionamiento primario y secundario. En el caso de productos de terapias avanzadas de uso autólogo, debe estar indicado en el acondicionamiento secundario la identificación única del paciente y la declaración “solo para uso autólogo”, o si no hubiese acondicionamiento secundario, en el acondicionamiento primario

7.16 Se debe verificar la compatibilidad de las etiquetas con temperaturas de almacenaje ultra bajas, cuando se apliquen esas temperaturas.

7.17 Cuando la información del estado de salud del donante (humano o animal) esté disponible después de la obtención, y afecte a la calidad del producto, ésta debe tenerse en cuenta en los procedimientos de retiro.

8. Control de calidad

8.1 Los controles en proceso desempeñan un rol más importante para garantizar la consistencia de la calidad de las sustancias biológicas activas y los medicamentos biológicos que para los productos convencionales. Estos controles en proceso deben hacerse en la etapa adecuada de producción para controlar aquellas condiciones que son importantes para la calidad del producto final.

8.2 Cuando los productos intermedios puedan almacenarse durante largos periodos de tiempo (días, semanas o periodos más largos), debe considerarse la inclusión en el programa de estabilidad *on-going* de los productos terminados fabricados con intermedios almacenados durante el periodo máximo.

8.3 Ciertos tipos de células (ej. células autólogas usadas en medicamentos de terapias avanzadas), pueden estar disponibles en cantidades limitadas y, cuando esté permitido en



[Handwritten signature]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

la Autorización de Comercialización, se puede desarrollar y documentar una estrategia modificada de ensayo y conservación de muestras.

8.4 Para medicamentos de terapias avanzadas basados en células, se deben llevar a cabo ensayos de esterilidad en cultivos de células o bancos de células libres de antibiótico para dejar evidencia de la ausencia de contaminación bacteriana y por hongos y para poder detectar organismos perjudiciales cuando proceda.

8.5 Para medicamentos biológicos con un tiempo de vida corto, que para los propósitos de este apéndice se entendería un periodo de 14 días o menos, y que necesitan la certificación del lote antes de completar todos los ensayos de control de calidad del producto terminado (ej. ensayo de esterilidad), se tiene que establecer una estrategia adecuada de control. Esos controles deben estar basados en el profundo conocimiento del producto y del desarrollo del proceso y deben tener en cuenta los controles y propiedades de los materiales de partida y materias primas. Es esencial la descripción exacta y detallada de todo el proceso de liberación, incluida las responsabilidades de todo el personal involucrado en la evaluación de los datos de producción y datos analíticos. Tiene que haber un sistema de evaluación continua de la efectividad del sistema de garantía de calidad, incluyendo el mantenimiento de registros para permitir una evaluación de tendencias. Cuando no sea posible realizar los ensayos en el producto terminado debido a su corto periodo de vida, se deben considerar métodos alternativos de obtención de datos equivalentes (ej. métodos microbiológicos rápidos). El procedimiento de certificación y liberación de lotes se puede llevar a cabo en dos o más etapas antes y después de que los resultados de los ensayos analíticos de la finalización completa del proceso se encuentren disponibles:

- (a) Evaluación por parte de la(s) persona(s) designada(s) de los registros de procesamiento del lote, los resultados de los controles ambientales (cuando estén disponibles) que deben cubrir las condiciones de producción, todos los desvíos que se hayan producido con respecto a los procedimientos normales y los resultados analíticos disponibles para su revisión en la preparación para la certificación inicial por parte de la Persona Responsable.
- (b) Evaluación de los ensayos analíticos finales y de otra información disponible antes del despacho del producto para su certificación final por parte de la Persona Responsable.
- (c) Debe disponerse de un procedimiento para describir las medidas que deben tomarse (incluida la coordinación con el personal clínico) cuando se obtienen resultados fuera de especificaciones. Estos hechos deben ser investigados minuciosamente y deben documentarse las medidas correctivas y preventivas tomadas para evitar la recurrencia. El procedimiento debe describir aquellas medidas adoptadas por la persona responsable si se han obtenido resultados insatisfactorios luego de haber sido despachado el producto.

Parte B - LINEAMIENTOS ESPECÍFICOS APLICABLES A TIPOS DE PRODUCTOS SELECCIONADOS

B1. Productos procedentes de animales

Estos lineamientos aplican a los materiales de origen animal que incluyen materiales provenientes de establecimientos tales como mataderos. Dado que las cadenas de suministro pueden ser extensas y complejas, es necesario aplicar controles basados en los principios Gestión de Riesgos para la Calidad, véanse también los requisitos de las monografías de Farmacopea, incluyendo la necesidad de realizar ensayos específicos en etapas definidas.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

La documentación para demostrar la trazabilidad de la cadena de suministro y los roles claros de los participantes en la cadena de suministro, incluyendo normalmente un mapa de procesos suficientemente detallado, establecido y actualizado.

1. Se debe disponer de programas de control de las enfermedades animales que puedan afectar a la salud humana. Las organizaciones deben tener en cuenta los informes procedentes de fuentes fidedignas sobre la prevalencia de las enfermedades a nivel nacional para la evaluación de los factores de riesgo y mitigación. Esas organizaciones incluyen la Organización Mundial de Salud Animal (OIE, Oficina Internacional de Epizootias). Esto debe complementarse con información sobre monitorización y programa(s) de control a nivel nacional y local, éstos últimos para incluir las fuentes (Ej. granjas o explotaciones intensivas) a partir de las que se obtienen los animales, y las medidas de control establecidas durante el transporte a los mataderos.
2. Cuando se utilicen mataderos como fuente de tejidos de origen animal, se deberá demostrar que funcionan bajo normas estrictas de funcionamiento. Debe tenerse en cuenta los informes de organizaciones reguladoras nacionales que verifican el cumplimiento con los requerimientos de seguridad alimentaria y calidad y con la legislación de salud veterinaria de plantas.
3. Las medidas de control para los materiales de partida y las materias primas en establecimientos tales como mataderos deben incluir elementos apropiados de un Sistema de Gestión de Calidad para asegurar un nivel satisfactorio de formación de operarios, trazabilidad de materiales, control y consistencia. Estas medidas pueden conseguirse con aplicación de normativas diferentes a las Buenas prácticas de fabricación, pero debe demostrarse que proporcionan niveles equivalentes de control.
4. Se debe disponer de medidas de control para materiales de partida y materias primas para prevenir intervenciones que puedan afectar a la calidad de los materiales, o que al menos proporcionen evidencia de tales actividades, durante su paso a través de la cadena de fabricación y suministro. Esto incluye el movimiento de material entre los lugares de recogida inicial, la purificación parcial y final, los lugares de almacenamiento, concentradores y *brokers*. Deben registrarse los detalles de esos acuerdos dentro del sistema de trazabilidad, así como cualquier incidencia registrada, investigada, y las acciones tomadas.
5. Se deben llevar a cabo auditorias periódicas de los proveedores de los materiales de partida y de materias primas para verificar el cumplimiento de los controles de los materiales en las diferentes etapas del proceso de fabricación. Las desviaciones se deben investigar de acuerdo con su importancia y se debe disponer de información completa de las mismas. Se deben establecer sistemas para asegurar que se llevan a cabo acciones correctivas y preventivas efectivas.
6. Las células, tejidos y órganos destinados a ser usados para la fabricación de medicamentos celulares xenogénicos deben obtenerse sólo de animales que hayan sido alimentados en cautiverio (instalación con barrera) específicamente para este propósito y no deben utilizarse en ninguna circunstancia células, tejidos y órganos procedentes de animales salvajes o de mataderos. De modo similar, no deben emplearse tejidos de animales fundadores. Se debe monitorear y documentar el estado de salud de los animales.

7. Para productos de terapia celular xenogénica se deben seguir los lineamientos apropiados en relación con la obtención y ensayos de células animales.





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

B2 Productos Alérgicos

Los materiales pueden ser fabricados mediante extracción a partir de fuentes naturales o fabricarse mediante tecnología de ADN recombinante.

1. Las fuentes de materiales deben ser descritos con suficiente detalle para asegurar la consistencia en su suministro, Nombre común y científico, origen, naturaleza, límites de contaminación, método de recogida. Los derivados de animales deben provenir de fuentes saludables. Deben establecerse controles de bioseguridad apropiados para las colonias (por ejemplo, ácaros, animales) utilizadas para la extracción de alérgenos. Los productos alérgicos deben almacenarse en condiciones definidas para minimizar el deterioro.
2. Las etapas del proceso de productivo incluyendo el pretratamiento, la extracción, filtración, diálisis, concentración o liofilización deben describirse en detalle y estar validados
3. Los procesos de modificación para fabricar extractos alérgicos modificados (p.ej. Alérgoides, conjugados) deben encontrarse descritos. Los intermedios en el proceso de fabricación deben estar identificados y controlados.
4. Las mezclas de extractos de alérgenos deben ser preparadas a partir de extractos individuales provenientes de un único material de partida. Cada extracto individual debe ser considerado una sustancia biológica activa.

B3 Productos derivados de inmunosueros de origen animal

1. Debe tenerse especial cuidado en el control de antígenos de origen biológico para asegurar su calidad, consistencia y ausencia de agentes adventicios. La preparación de materiales usados para inmunizar las fuentes animales (ej. antígenos, transportadores de haptenos, adyuvantes, agentes estabilizadores) y el almacenamiento de esos materiales inmediatamente antes de la inmunización deben realizarse de acuerdo a procedimientos documentados
2. Los calendarios de inmunización, test sanguíneo y extracción de sangre deben ajustarse a los aprobados en la en la Autorización del estudio de farmacología clínica o en la Autorización de comercialización
3. Las condiciones de fabricación para la preparación de sub-fragmentos de anticuerpos (Ej. Fab or F(ab')₂) y cualquier modificación adicional deben ser conformes con los parámetros validados y aprobados. Cuando dichos enzimas estén formados por varios componentes, se debe asegurar su consistencia.

B4 Vacunas

1. Cuando se usen huevos, se debe asegurar el estado de salud de todas las fuentes animales utilizadas en su producción (animales libres de patógenos específicos o animales sanos).
2. La integridad de los recipientes usados para el almacenamiento de producto intermedio y los tiempos de espera (del inglés “holding times”) deben estar validados.
3. Los envases que contienen producto inactivado no deben abrirse ni muestrearse en áreas que contengan agentes biológicos vivos.
4. La secuencia de adición de ingredientes activos, adyuvantes y excipientes durante la formulación de un producto intermedio o un producto final debe ser conforme con las especificaciones.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

5. Cuando en los procesos de fabricación o control se usen organismos con un nivel superior de seguridad biológica (Ej. cepas de vacuna pandémica), se tienen que establecer medidas de confinamiento adecuadas. La aprobación de esas medidas se debe obtener de la (s) autoridad (es) nacional (es) apropiada (s) y los documentos de aprobación deben estar disponibles para su verificación.

B5 Productos recombinantes

1. Las condiciones del proceso durante el crecimiento celular, la expresión de proteínas y la purificación se tienen que mantener dentro de los parámetros validados para asegurar un producto consistente con un rango definido de impurezas que esté dentro de la capacidad del proceso para reducirlo a niveles aceptables. El tipo de célula usada en la producción puede requerir tomar medidas adicionales para asegurar la ausencia de virus. Para producciones que impliquen múltiples cosechas, el periodo de cultivo continuo debe estar dentro de los límites especificados.
2. El proceso de purificación para eliminar proteínas de células huésped, ácidos nucleicos, carbohidratos, virus y otras impurezas no deseadas, debe estar dentro de unos límites validados definidos.

B6 Anticuerpos Monoclonales

1. Los anticuerpos monoclonales pueden fabricarse a partir de hibridomas murinos, hibridomas humanas o mediante tecnología de ADN recombinante. Las medidas de control apropiadas para las diferentes fuentes celulares (incluyendo las células sustentadoras si se usan) y para los materiales usados para establecer el hibridoma / línea celular deben encontrarse establecidos para asegurar la seguridad y calidad del producto. Debe comprobarse que estos se encuentran dentro de los límites aprobados.
Debe darse especial importancia a la ausencia de virus. Cabe señalar que los datos procedentes de productos generados por la misma plataforma tecnológica de fabricación pueden ser aceptables para demostrar su idoneidad.
2. Se debe verificar que los criterios que se controlan al final de un ciclo de producción y para la interrupción temprana del ciclo de producción, se encuentran dentro de los límites aprobados.
3. Las condiciones de fabricación para la preparación de sub-fragmentos de anticuerpos (ej. Fab, F(ab)₂, scFv) y cualquier modificación adicional (ej. radiomarcado, conjugación, enlaces químicos) deben estar de acuerdo con los parámetros validados.

B7 Productos obtenidos de animales transgénicos

La consistencia del material de partida de fuentes transgénicas sea probablemente más problemática de lo que normalmente es en el caso de fuentes biotecnológicas no transgénicas.

Consecuentemente, existen más requisitos para demostrar la consistencia entre lotes de producto

1. Puede utilizarse una gama de especies para producir medicamentos biológicos, que pueden expresarse en fluidos corporales (por ejemplo, leche) para su recolección y purificación. Los animales deben estar claramente identificados de forma unívoca y se debe disponer de medidas suplementarias en caso de pérdida del marcador principal.



[Handwritten signature]
Director Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

2. Las disposiciones para el alojamiento y cuidado de los animales deben estar definidas de forma que se minimice la exposición de los animales a agentes patógenos y zoonóticos. Se deben establecer medidas adecuadas para proteger el ambiente externo. Se debe establecer un programa de control de salud y todos los resultados deben estar documentados, debe investigarse cualquier incidencia y se debe determinar su impacto en la continuación del animal y en lotes previos de producto. Se deben tomar precauciones para asegurar que ningún producto terapéutico usado para tratar a los animales contamine el producto.
3. La genealogía desde los animales fundadores a los animales de producción tiene que documentarse. Dado que una línea transgénica deriva de un único animal fundador modificado genéticamente los materiales procedentes de diferentes líneas transgénicas no deben mezclarse.
4. Las condiciones bajo las que el producto es recogido deben ser conformes a las descritas en la autorización de comercialización o en la autorización del estudio de farmacología clínica. El esquema de recogida y las condiciones bajo las que los animales pueden ser apartados de la producción deben llevarse a cabo según procedimientos y límites de aceptación aprobados.

B8 Productos obtenidos de plantas transgénicas

La consistencia de los materiales de partida procedentes de fuentes transgénicas es probablemente más problemática de lo que normalmente es en el caso de fuentes biotecnológicas no transgénicas. Consecuentemente, en todos los aspectos hay más requisitos para demostrar la consistencia entre lotes de producto.

1. Pueden requerirse medidas adicionales a aquellas proporcionadas en la Parte A para prevenir la contaminación de los bancos transgénicos maestros y de los bancos transgénicos de trabajo por materiales externos de plantas y agentes adventicios relevantes. Se debe monitorear la estabilidad del gen dentro de un número de generaciones definido.
2. Las plantas deben estar identificadas de forma clara y unívoca, y la presencia de rasgos clave de la planta, incluido el estado de salud, se debe verificar a intervalos definidos durante el periodo de cultivo para asegurar la consistencia del rendimiento entre cultivos.
3. Se deben definir planes de seguridad para la protección de cultivos, siempre que sea posible, para minimizar la exposición a contaminación por agentes microbiológicos y contaminación cruzada con plantas no relacionadas. Se deben tomar medidas para prevenir la contaminación del producto con plaguicidas y fertilizantes. Se debe establecer un programa de monitorización y se deben documentar todos los resultados, se debe investigar cualquier incidencia y se debe determinar su impacto en la continuación del cultivo en el programa de producción.
4. Se deben definir las condiciones bajo las cuales las plantas pueden ser retiradas de la producción. Se deben establecer límites de aceptación para materiales (ej.: proteínas del hospedador) que puedan interferir en el proceso de purificación. Se debe verificar que los resultados están dentro de los límites aprobados.
5. Las condiciones ambientales (temperatura, lluvia) que puedan afectar a los atributos de calidad y al rendimiento de la proteína recombinante desde el momento de la siembra, durante el cultivo hasta la recolección y el almacenamiento provisional de los materiales recolectados, deberán ser documentadas. Se deberán tener en cuenta los principios incluidos en documentos guía tales como la guía internacional sobre “Buenas Prácticas Agrícolas y de





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

Recolección para materiales de partida de origen vegetal” para establecer tales criterios.

B9 Productos de terapia génica (TG)

Existen varios tipos de medicamentos de Terapia Génica (aquellos que contienen secuencia(s) de ácidos nucleicos recombinantes u organismo(s) genéticamente modificados o virus y aquellos que contienen células modificadas genéticamente) y todos están dentro del alcance de esta sección. Para productos de Terapia Génica basados en células, pueden ser aplicables algunos aspectos de la sección B10 de la parte B del presente apéndice.

1. Dado que las células utilizadas en la fabricación de productos de terapia génica se obtienen de seres humanos (autólogos o alogénicos) como de animales (xenogénicos), existe un riesgo potencial de contaminación por agentes adventicios. Se debe tener en cuenta de forma especial, la segregación de los materiales autólogos obtenidos a partir de donantes infectados. La robustez de las medidas de control y de ensayo para estos materiales de partida, crioprotectores, medios de cultivo, células y vectores, debe basarse en los principios de Gestión de Riesgo para la Calidad y estar en línea con la Autorización de comercialización o la Autorización del Estudio de Farmacología clínica. Las líneas celulares establecidas utilizadas para la producción de vectores virales y sus medidas de control y ensayo deben basarse de forma similar en los principios de de Gestión de Riesgo para la Calidad. Los sistemas de lotes de semillas de virus y los sistemas de bancos de células deben utilizarse cuando proceda.
2. Factores tales como la naturaleza del material genético, el tipo de vector (viral o no viral) y el tipo de células tienen una relación con el rango de impurezas potenciales, agentes adventicios y contaminación cruzada que deben tenerse en cuenta como parte del desarrollo de una estrategia global para minimizar el riesgo. Esta estrategia debe utilizarse como base para el diseño del proceso, equipos e instalaciones de fabricación y almacenamiento, procedimientos de limpieza y descontaminación, acondicionamiento, etiquetado y distribución.
3. La fabricación y ensayo de los medicamentos de Terapia Génica plantea cuestiones específicas relativas a la seguridad y la calidad del producto final y cuestiones de seguridad para receptores y personal. Debe aplicarse un enfoque basado en el riesgo para el operario, el medio ambiente y la seguridad del paciente y debiendo implementarse controles basados en la clase de riesgo biológico deberán aplicarse medidas locales y, si procede, internacionales de seguridad.
4. Los flujos de personal (incluido el personal de control de calidad y mantenimiento) y de materiales, incluyendo aquellos materiales para almacenamiento y ensayo (ej. materiales de partida, muestras en proceso y muestras de producto final y muestras del control ambiental) se deben controlar en base a los principios de Gestión de Riesgos para la Calidad, y cuando sea posible se utilizarán flujos unidireccionales. Esto debe tener en cuenta el movimiento entre áreas que contienen organismos genéticamente modificados diferentes y áreas que contienen organismos no modificados genéticamente.
5. Cualquier método especial de limpieza y descontaminación que se requiera para el rango de organismos que están siendo manipulados, debe tenerse en cuenta en el diseño de las instalaciones y equipos. Siempre que sea posible, el programa de control ambiental debe complementarse con la inclusión de métodos para detectar la presencia de los organismos específicos que se están cultivando.



[Firma]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

6. Cuando se usen vectores de replicación limitada, se deben tomar medidas para prevenir la introducción de virus salvajes que pueden conducir a la formación de vectores recombinantes competentes para replicación.
7. Se debe disponer de un plan de emergencia para tratar la liberación accidental de organismos viables. Este debe incluir métodos y procedimientos de contención, protección de operarios, limpieza, descontaminación y el retorno al uso de forma segura. Además, se debe hacer una evaluación del impacto en los productos intermedios y en cualquier otro producto en el área afectada.
8. Las instalaciones para la fabricación de vectores virales deben estar separadas de otras áreas por medidas específicas. Se debe demostrar la efectividad de los criterios de separación. Siempre que sea posible se deben usar sistemas cerrados, las adiciones y trasvases de toma de muestras deben prevenir la liberación de material viral.
9. No es aceptable la fabricación concurrente de diferentes vectores de terapia génica viral en la misma área. La producción concurrente de vectores no-virales en la misma área debe controlarse en base a los principios de Gestión de Riesgos para la Calidad. Debe demostrarse la efectividad de los procedimientos de cambio entre campañas.
10. Debe estar disponible una descripción de la producción de vectores y células modificadas genéticamente, con suficiente detalle para asegurar la trazabilidad de los productos desde el material de partida (plásmidos, gen de interés y secuencias reguladoras, bancos celulares y stock de vectores virales o no virales) hasta el producto terminado.
11. El transporte de productos que contienen o están compuestos de organismos genéticamente modificados debe ajustarse a la legislación adecuada.
12. Las siguientes consideraciones aplican a la transferencia de genes ex-vivo a células receptoras:
 - (a) Se deben llevar a cabo en instalaciones dedicadas a tales actividades donde existan medidas de contención adecuadas.
 - (b) Se requieren medidas para minimizar la posibilidad de contaminación cruzada y mezclas entre células de diferentes pacientes, que deben incluir el uso de procedimientos de limpieza validados. El uso simultáneo de diferentes vectores virales debe ser objeto de control en base a los principios de Gestión de Riesgos para la Calidad. Algunos vectores virales (ej. Retro- o Lenti virus) no pueden usarse en el proceso de fabricación de células modificadas genéticamente hasta que hayan demostrado que están libres de vectores contaminantes con capacidad de replicación.
 - (c) Se deben mantener los requisitos de trazabilidad. Debe haber una definición clara del lote, desde la fuente de células hasta el envase(s) de producto final.
 - (d) Para productos que usan medios no biológicos para transferir el gen, se deben documentar y ensayar sus propiedades fisicoquímicas

B10 Productos para terapia a base de células somáticas y xenogénicas y productos obtenidos por ingeniería de tejidos

Para los productos basados en células genéticamente modificadas que no están clasificados como productos de Terapia Génica, pueden ser de aplicación algunos aspectos de la sección B9 de la Guía



[Handwritten signature]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

1. Se debe hacer uso, cuando estén disponibles, de sustancias adicionales autorizadas tales como productos celulares, bio-moléculas, bio-materiales, andamiajes, matrices (medicamentos registrados o productos médicos que han sido sometidos a través de procedimientos de evaluación de conformidad)
2. Cuando se incorporen productos médicos, incluidos los productos médicos hechos a medida, como parte de los productos para terapia a base de células somáticas y xenogénicas y productos obtenidos por ingeniería de tejidos:
 - (a) Deben existir acuerdos escritos entre el fabricante del medicamento y el fabricante del producto médico, que proporcione información suficiente sobre el producto médico para evitar la alteración de sus propiedades durante la fabricación del medicamento de terapia avanzada. Este debe incluir los requisitos para controlar los cambios propuestos para el producto médico.
 - (b) El acuerdo técnico debe requerir también el intercambio de información sobre desviaciones en la fabricación del producto médico.
3. Dado que las células somáticas se obtienen tanto de humanos (autólogas o alogénicas) como de animales (xenogénicas), hay un riesgo potencial de contaminación por agentes adventicios. Se deben aplicar consideraciones especiales a la segregación de los materiales autólogos obtenidos a partir de donantes infectados.

Se debe asegurar la robustez de las medidas de control y de ensayo establecidas para estas fuentes materiales.
4. La fabricación se llevará a cabo de manera aséptica cuando la esterilización del producto final no pueda realizarse usando métodos estándar como la filtración.
5. Se debe prestar especial mucha atención a los requisitos específicos en cualquier etapa de criopreservación, p. ej. proporción del cambio de temperatura durante la congelación o descongelación. El tipo de cámara de almacenamiento, su colocación y el proceso de recuperación deben minimizar el riesgo de contaminación cruzada, mantener la calidad de los productos y facilitar su correcta recuperación.

Deben establecerse procedimientos documentados para el manejo y almacenamiento seguro de los productos con marcadores serológicos positivos.
6. Los ensayos de esterilidad deben llevarse a cabo en cultivos de células o bancos celulares libres de antibióticos para proporcionar evidencia de ausencia de contaminación bacteriana y fúngica y considerar la detección de organismos perjudiciales.
7. Cuando sea adecuado, se debe disponer de un programa de control de estabilidad junto con muestras de retención y referencia en cantidad suficiente para permitir exámenes adicionales.



[Firma]
O.F. María Antonieta Gamarras Mir
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

APÉNDICE 15

FABRICACION DE RADIOFARMACOS

1. Principio

La producción de radiofármacos debe ser conducida de conformidad con los principios generales de las buenas prácticas de fabricación de medicamentos. El presente apéndice tiene por finalidad abordar los requerimientos y prácticas específicas aplicables a la producción de radiofármacos, y por lo tanto complementa los requerimientos generales de buenas prácticas de fabricación de medicamentos.

Nota i La preparación de radiofármacos realizada en radiofarmacias hospitalarias utilizando generadores y kits autorizados para su comercialización por la Autoridad Nacional competente no se encuentra alcanzada por estos requerimientos, excepto que el establecimiento e instalaciones se encuentren habilitada a nivel nacional.

Nota ii La producción de radiofármacos debe cumplimentar con las regulaciones de radioprotección

Nota iii El presente apéndice aplica también a la producción de radiofármacos utilizados en ensayos clínicos

Nota iv El transporte de radiofármacos debe cumplimentar con la regulación establecida por la Autoridad Reguladora Radiológica y Nuclear (ARRN) de Paraguay y con la correspondiente a requerimientos de radioprotección.

Nota v Cuando sean utilizados prácticas o métodos no descritos en el presente apéndice pero que resulten aceptables y capaces de cumplimentar los requerimientos de Aseguramiento de calidad para radiofármacos, deben ser validados y demostrar nivel de aseguramiento de calidad al menos equivalente a los establecidos en este apéndice.

2. Introducción

2.1 La fabricación y manipulación de medicamentos radiofarmacéuticos constituyen operaciones que implican riesgos potenciales.

El nivel de riesgo resulta dependiente al tipo de radiación emitida, la energía de la radiación y del período de semidesintegración de los isótopos radiactivos utilizados. Por lo expuesto la elaboración de radiofármacos deben contemplar las precauciones relacionadas con la radioprotección, la prevención de contaminación cruzada y diseminación de contaminantes radiactivos y la eliminación de residuos radiactivos, establecidas en reglamentaciones nacionales e internacionales.

2.2 Debido al corto periodo de vida útil de ciertos radionucleidos, algunos radiofármacos deben ser liberados y administrados al paciente a poco de su elaboración, antes de que completen todos los ensayos de control de calidad. En estos casos, la descripción exacta y detallada del procedimiento total de liberación, incluyendo las responsabilidades del personal involucrado y la evaluación de la efectividad del Sistema de aseguramiento de calidad resulta fundamental.

2.3 El presente apéndice aplica a los procedimientos de fabricación utilizados por los productores industriales, centros/institutos de Medicina Nuclear y Centros de Tomografía de Emisión de Positrones para la producción y control de calidad de los siguientes tipos de productos:



[Handwritten signature]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

- (a) Radiofármacos listos para su uso incluyendo los radiofármacos para uso en Tomografía por Emisión de Positrones (TEP)
- (b) Generadores de radionucleídos
- (c) Componentes no radiactivos ("kits fríos " o "juegos de reactivos") utilizados en la preparación de compuestos marcados con un componente radiactivo (generalmente el eluido de un generador de radionucleídos)
- (d) Precursores radiactivos para su uso en radiofármacos o utilizados en la radiomarcación de otras sustancias previo a su administración (por ejemplo, muestras de pacientes)

Tipo de manufactura	de No - BPF *	Requerimientos de BPF generales incluyendo los apéndices relevantes y el presente apéndice			
Radiofármacos listos para su uso incluyendo Radiofármacos para uso en TPE. Componentes no radiactivos Precursores radiactivos	<i>Producción realizada en Reactor/ Ciclotrón</i>		<i>Síntesis química aséptica terminal</i>	<i>Pasos de purificación o</i>	<i>Procesamiento, Esterilización formulación y envasado esterilización</i>
Generadores de radionucleídos	<i>Producción en Reactor/ ciclotrón</i>	<i>Proceso producto</i>			

* El Sistema de Target y transferencia desde el ciclotrón hasta el módulo de síntesis puede se considera el primer paso de producción del ingrediente farmacéutico activo.

2.4 El productor del radiofármaco terminado debe describir y justificar los pasos de proceso productivo necesarios para la fabricación del ingrediente farmacéutico activo y del producto terminado declarando los requerimientos de BMP que aplican al/ a los proceso/s a las etapas de fabricación específicas.

2.5 La producción /preparación de radiofármacos implica el cumplimiento de la regulación de radioprotección.

2.6 Los radiofármacos destinados a la administración parenteral deben cumplir con los requerimientos específicos de medicamentos estériles, y, cuando proceda, con las condiciones asépticas de trabajo para su producción, descriptas en la presente disposición.

2.7 Las especificaciones y los procedimientos de ensayos de control de calidad serán los comprendidos en Farmacopea Argentina o Farmacopeas internacionalmente reconocidas o en la autorización de comercialización.

Estudios de farmacología clínica

2.8 Los radiofármacos destinados a su uso en estudios de farmacología clínica o como productos sujetos a investigación médica deben ser producidos conforme a las Buenas Prácticas de Fabricación establecidos en la presente disposición.

3 Aseguramiento de Calidad



[Handwritten signature]
 Directora General
 Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

3.1 El Aseguramiento de la calidad es de gran importancia en la producción de radiofármacos debido a las características particulares, como lo son los pequeños volúmenes producidos y, en determinados casos, la necesidad de administrar el producto antes de que todos los análisis se hayan completado.

3.2 Al igual que el resto de los productos farmacéuticos, los radiofármacos deben ser correctamente protegidos contra la contaminación y contaminación cruzada. No obstante, debe considerarse que tanto el ambiente como los operadores deben a su vez ser protegidos contra la radiación. Esto implica claramente la importancia del rol del Sistema de aseguramiento de calidad implementado.

3.3 Resulta importante que los datos generados del monitoreo de las instalaciones y de los procesos sean registrados con rigurosidad y evaluados como parte del proceso de liberación de lotes.

3.4 Los principios de calificación y validación deben aplicarse al proceso de manufactura de radiofármacos. El alcance de la calificación y validación se ha de determinar en base a una gestión de riesgos que combine las normas de buenas prácticas de fabricación y a los requerimientos de protección radiológica

4. Personal

4.1 Todas las operaciones de producción deben ser conducidas bajo la responsabilidad del personal con competencias adicionales de radioprotección. El personal involucrado en los procesos productivos, control de calidad y liberación de lotes deben estar adecuadamente formado en aspectos específicos de Sistema de gestión de calidad de los radiofármacos. La persona Calificada debe tener la responsabilidad total para la liberación de los productos.

4.2 Todo el personal (incluyendo aquellos vinculados con la limpieza y el mantenimiento) que desarrollen actividades en áreas donde se manipulen y fabriquen productos radiactivos deben recibir entrenamiento específico para este tipo de procedimientos y productos.

4.3 Cuando las instalaciones productivas se encuentren vinculadas a instituciones de investigación, el personal que desarrolle actividades de investigación debe encontrarse adecuadamente formado en los requerimientos de buenas prácticas de fabricación y el responsable del área de Aseguramiento de calidad debe revisar y aprobar las actividades de investigación de forma tal de asegurar que las mismas no exponen a peligros al proceso de fabricación de radiofármacos.

5. Instalaciones y Equipos

5.1 Los productos radioactivos han de fabricarse en áreas controladas (control ambiental y radioactivo). Todas las etapas de la fabricación han de realizarse en instalaciones dedicadas a radiofármacos con un sistema de contención.

Las instalaciones deben estar localizadas, diseñadas, construidas y mantenidas conforme a las operaciones que sean realizadas en las mismas.

Las áreas donde sean manipulados materiales radiactivos deberán estar diseñadas teniendo en consideración aspectos relacionados con la radioprotección, además de aquellos relativos a las condiciones de limpieza y esterilidad, cuando corresponda.

De acuerdo al riesgo radiológico las áreas se clasificarán en controladas, supervisadas y de libre circulación debiendo estar definidos los requisitos de acceso. Los



[Handwritten signature]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

productos radiactivos deben ser producidos en áreas controladas (ambiente y radiactividad). Todos los pasos de la producción deben ser conducidos en instalaciones segregadas dedicadas a radiofármacos.

Deben encontrarse establecidas e implementadas medidas para evitar la contaminación y la contaminación cruzada procedente del personal, materiales, radionúclidos, entre otros. Deben ser utilizados sistemas cerrados o equipos con contención cuando resulte necesario. Cuando sean utilizados equipos abiertos, o cuando los equipos cerrados se abran, se adoptarán medidas de precaución para minimizar el riesgo de contaminación. La evaluación del riesgo debe poder demostrar que el nivel de limpieza ambiental propuesta es adecuado para el tipo de producto a ser producido.

5.3 El acceso a las áreas productivas se hará a través de los vestuarios y será restringido al personal autorizado.

5.4 Las estaciones de trabajo y su entorno deben ser monitoreados en cuanto a radiactividad, y a la calidad microbiológica y de partículas de acuerdo con lo establecido durante la calificación de desempeño.

5.5 Deben existir programas de mantenimiento preventivo, calibración y calibración que garanticen que todos los locales y equipos empleados en la fabricación de radiofármacos son adecuados y están calificados. Estas actividades deben ser realizadas por personal competente y se mantendrán los registros y anotaciones de estas.

5.6 Deben adoptarse las precauciones necesarias para evitar contaminación radiactiva dentro de las instalaciones. En ese sentido deben ponerse en marcha los controles pertinentes que permitan detectar cualquier contaminación radiactiva, ya sea en forma directa mediante el uso de detectores de radiación o indirectamente mediante muestreos de superficie rutinarios.

5.7 Los equipos han de construirse de manera que las superficies en contacto con los productos no reaccionen con los mismos, ni absorban o añadan sustancias, que puedan alterar la calidad de los radiofármacos. Las áreas de producción y fraccionamiento deberán contar con blindajes y visores blindados.

5.8 El sistema de ventilación de las áreas productivas de radiofármacos debe cumplir con los requerimientos para la prevención de contaminación de los productos y la exposición del personal a la radiactividad.

5.9 Los sistemas de aire, tanto el correspondiente a las áreas radiactivas como a las no radiactivas, deben estar provistos de alarmas que permitan advertir al personal sobre posibles fallas del sistema. La recirculación del aire extraído desde un área donde sean manipulados productos radiactivos debe evitarse, excepto que se encuentre justificado adecuadamente. Las salidas de aire deben estar diseñadas de forma tal de minimizar la contaminación ambiental por partículas y gases radiactivo debiéndose adoptar medidas adecuadas para proteger las áreas controladas de contaminación microbiana y de partículas. A fin de contener las partículas radiactivas, puede ser necesario mantener una presión de aire menor en los lugares donde se exponen los productos que en las zonas circundantes, lo cual puede conseguirse utilizando, por ejemplo, tecnologías de barrera o esclusas que actúen como sumideros de presión. No obstante, resulta necesario a su vez proteger siempre el producto de contaminación ambiental.

5.10 Debe disponerse de sistemas específicos para la eliminación de efluentes radiactivos. Estos sistemas deben ser efectivos y cuidadosamente mantenidos de manera de prevenir contaminación o exposición del personal a residuos radiactivos tanto dentro como fuera de las instalaciones. Deben tomarse las precauciones necesarias para evitar contaminación del sistema de drenaje con efluentes radiactivos.



[Handwritten signature]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

5.11 Los equipos deben estar contruidos de forma tal que la superficie que entre en contacto con el producto no sea reactiva, aditiva o absortiva a fin de no alterar la calidad del radiofármaco

5.12 Las autoclaves utilizadas dentro de las áreas productivas de radiofármacos deben estar provistas de la protección adecuada a fin de minimizar la exposición de los operadores a la radiación. Inmediatamente luego de su utilización, deberá verificarse la ausencia de contaminación en las mismas a fin de minimizar la posibilidad de contaminación cruzada por radiactividad entre productos en los próximos ciclos de autoclavado.

Producción de productos estériles.

5.13 Los radiofármacos estériles pueden dividirse en aquellos que son producidos en forma aséptica y aquellos que requieren esterilización final. En cualquiera de los casos las instalaciones deben ser mantenidos a un nivel adecuado de limpieza ambiental para el tipo de operación a ser realizada. Para la producción de productos estériles, la zona de trabajo donde los productos y envases se encuentren expuestos al ambiente deben cumplimentar con los requerimientos de buenas prácticas de fabricación aplicables a la Producción de medicamentos estériles.

5.14 Debe aplicarse la evaluación de riesgos para la producción de radiofármacos a fin de determinar los diferenciales de presión adecuados, así como la dirección del flujo del aire y la calidad del aire.

5.15 En aquellos casos en los que sean utilizados sistemas cerrados y automatizados (síntesis química, purificación, filtración esterilizante en línea) se considera adecuado un entorno grado C (por ejemplo, una celda caliente). Las celdas calientes deben disponer de un nivel elevado de limpieza del aire, con aire de alimentación filtrado, cuando se encuentren cerradas. Las actividades de producción aséptica deben ser realizadas en áreas grado A.

5.16 Previo al inicio del proceso productivo, el ensamblaje de equipamiento esterilizado y de sus piezas (tubuladuras, filtros esterilizados, viales estériles cerrados y sellados para líneas de transmisión de fluidos selladas) debe ser realizada en condiciones asépticas.

5.17 Deberá disponerse de unidades de manejo de aire independientes para las áreas radiactivas y áreas no radiactivas. El aire proveniente de las áreas donde hayan sido manipulados materiales radiactivos deberá ser eliminado a través de filtros apropiados, verificando su desempeño periódicamente.

5.18 Las cañerías, válvulas y filtros de venteo deben estar diseñados de forma tal que permitan la validación de limpieza y descontaminación.

5.19 Los productos radiactivos deben ser almacenados, tratados, manipulados acondicionados y controlados en locales separados destinados a tal fin.

6. Documentación

6.1 El Sistema de documentación deberá seguir los lineamientos generales contemplados en la BPF de medicamentos. En ese sentido, todos los documentos relacionados con la producción y control de radiofármacos deben ser elaborados, revisados, aprobados y distribuidos conforme a procedimientos escritos

6.2 Las especificaciones de todas las materias primas, material de rotulado y acondicionamiento, intermedios críticos y producto terminado deben encontrarse



[Firma]
Directora General
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

establecidas y documentadas. Asimismo, las especificaciones para todo otro material considerado crítico en la fabricación, tales como elementos auxiliares de proceso, conexiones o equipos de filtración esterilizante que pueda tener un impacto crítico sobre la calidad deben encontrarse establecidas.

6.3 Deben encontrarse establecidos los criterios de aceptación para los radiofármacos incluyendo los criterios de las especificaciones para su liberación y las especificaciones al final del periodo de vida útil (tales como identidad química del isótopo, la concentración radiactiva, pureza y actividad específica).

6.4 Los registros de uso, limpieza, sanitización o esterilización y mantenimiento de los equipos principales/críticos han de mostrar el nombre del producto y el número de lote correspondiente, según corresponda, y adicionalmente la fecha, hora y firma de la/s persona/s responsables involucradas en esas operaciones.

6.5 Los registros deben ser mantenidos al menos durante 3 (tres) años excepto que los requisitos nacionales exijan otros periodos de tiempo.

7. Producción

7.1 A fin de minimizar el riesgo de contaminación cruzada y mezcla, deben adoptarse todas o algunas de las siguientes medidas:

- (a) Procesamiento y envasado en áreas segregadas
- (b) Evitar la fabricación simultánea de más de un producto radiactivo en las mismas áreas de trabajo (por ejemplo, células calientes, unidades LAF) a fin de disminuir el riesgo de contaminación cruzada o mezcla, excepto que se encuentren efectivamente segregados.
- (c) Transferencia de material a través de airlocks, extracción de aire, cambio de vestimenta y lavado y decontaminación cuidadosa del equipamiento.
- (d) Protección contra riesgos de contaminación por recirculación de aire no tratado o por reingreso accidental de aire extraído.
- (e) Utilización de sistemas cerrados de elaboración.
- (f) Prevención de formación de aerosoles.
- (g) Utilización de recipientes esterilizados.

7.2 Debe prestarse especial atención a los procesos de validación especialmente aquellos vinculados con los sistemas informatizados que debe realizarse de conformidad con lo establecido en la presente norma. La introducción de nuevos procesos de manufactura, deben ser validados prospectivamente.

7.3 Los parámetros críticos deben estar identificados antes o durante la validación y deben definirse los rangos necesarios para garantizar operaciones reproducibles

7.4 En el caso de productos de llenado aséptico debe llevarse a cabo el ensayo de integridad de membranas del filtro de membrana, teniendo en cuenta la necesidad de radioprotección y el mantenimiento de la esterilidad del filtro

7.5 Debido a la exposición a la radiación, se encuentra aceptado que el rotulado del envase primario, se realice previo al proceso de fabricación. Los rótulos de los viales estériles vacíos y cerrados pueden contener información parcial previo a su llenado, siempre que éste procedimiento no comprometa la esterilidad o impida el control visual del vial llenado.

7.6 Deberá disponerse de equipos y dispositivos específicos para la medición radiactiva como así también de estándares de referencia. Para la medición de vida media muy corta



[Handwritten signature]
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



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

deberá contactarse con la Autoridad Nuclear competente para la calibración del equipamiento.

7.7 La elaboración y control de equipos/kits reactivos deberá realizarse según las recomendaciones generales de Buenas Prácticas de Fabricación aplicables a medicamentos estériles.

7.8 En caso de utilizar gas inerte para el llenado de los viales el mismo deberá ser filtrado a fin de evitar la contaminación microbiana.

7.9 El acondicionamiento y transporte de radiofármacos deberá ser realizado siguiendo las normas vigentes en materia de radioprotección.

8. Control de calidad

8.1. Algunos radiofármacos que contienen radionucleídos de período de semidesintegración demasiado corto, requieran poder ser distribuidos y utilizados en base a la evaluación de documentación del lote antes que todos los ensayos de control de calidad químicos y microbiológicos hayan concluido. En estos casos la liberación de los radiofármacos puede ser llevada a cabo en dos o más etapas, antes y después de todos los controles analíticos. Por lo expuesto, la validación del proceso de elaboración empleado resulta crítica y la implementación y cumplimiento de un Programa de Aseguramiento de la calidad esencial.

En los casos antes citados deberá llevarse a cabo:

- a) Evaluación por parte del profesional designado de los registros de procesamiento de lote, que tenga en cuenta las condiciones de producción así también como los controles analíticos realizados, todo ello previo a permitir el transporte de los radiofármacos en el estado de cuarentena a la instalación donde va a ser utilizado con fines médicos
- b) Evaluación de los resultados analíticos finales, asegurando que cualquier desvío del procesamiento y de los procedimientos normalizados este documentado, justificado y adecuadamente liberados según corresponda previo a la certificación documentada de la Persona Calificada. Cuando un resultado de ensayo no se encuentre disponible previo al uso del producto, la Persona Calificada lo certificará de forma condicionada previo a su uso y, una vez que se obtengan los resultados de todos los ensayos, certificará el producto finalmente.

8.2. Para aquellos radiofármacos destinados a ser utilizados a corto plazo, el periodo de validez en relación al período de validez del componente radiactivo que lo compone ha de estar declarado.

8.3. Los radiofármacos que contengan radionucleidos con periodo de semidesintegración prolongado deben ser analizados de forma tal de demostrar que cumplen con los criterios de aceptación relevantes previo a su liberación y certificación por parte del Profesional responsable.

8.4. Previo a la realización de los ensayos, las muestras pueden almacenarse para permitir el decaimiento suficiente de su radiactividad. Todos los ensayos, deben ser realizados lo antes posible.

8.5. Debe establecerse el procedimiento escrito detallando que describa la evaluación de los datos de producción y de análisis que deberán considerarse antes de la liberación y despacho del lote del radiofármaco.

8.6. Aquellos productos que sean detectados fuera de los límites de aceptación deben ser rechazados. Si el material es reprocesado, debe seguirse procedimientos escritos





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

previamente establecidos y la justificación perfectamente descripta. Dichos procedimientos deben incluir expresamente que el producto debe cumplir los criterios de aceptación previo a su liberación. Los productos devueltos no pueden ser reprocesados y deben ser almacenados como residuos radiactivos.

8.7. Debe disponerse de un procedimiento específico que describa las medidas adoptadas por la Persona Calificada en el caso de que, una vez despachado el producto y antes de la caducidad de mismo, los resultados obtenidos en los ensayos resulten no satisfactorios (fuera de especificación) Estos eventos deben ser investigados de forma tal de poder adoptar las acciones correctivas y preventivas con el fin de evitar que se repitan estas situaciones. Este proceso debe encontrarse perfectamente documentado. La información debe ser remitida a la profesional responsable de los aspectos clínicos, de ser necesario. Para facilitar este objetivo, debe encontrarse implementado un sistema de trazabilidad específico para radiofármacos.

8.8. Debe encontrarse establecido un sistema que permita verificar la calidad de los materiales de partida. La aprobación de los proveedores debe incluir una evaluación que garantice de forma adecuada que el material cumple sistemáticamente y forma consistente las especificaciones. Los materiales de partida, los materiales de acondicionamiento y los insumos auxiliares de proceso críticos deben ser adquiridos a proveedores aprobados.

9. Rotulado

9.1. Todos los productos deben encontrarse claramente identificados mediante rótulos los que deben permanecer en sus envases respectivos durante todas las etapas productivas y condiciones de almacenamiento.

10. Muestras de Referencia y Retención

10.1. Deben mantenerse muestras suficientes de cada lote del producto formulado a granel por al menos seis meses luego de la fecha de vencimiento del producto terminado a no ser que se encuentre justificado conforme a gestión de riesgos.

10.2. Las muestras de materiales de partidas empleados en la fabricación, que no sean solventes, gases ni agua deben conservarse al menos durante dos años tras la liberación del producto. Este período puede ser menor si el período de estabilidad del material es inferior y si así lo indica la especificación pertinente.

10.3. Se podrán acordar con la autoridad competente otras condiciones para el muestreo y retención de materiales de partida y productos elaborados en forma individual o en pequeñas cantidades o cuando su almacenamiento pueda generar problemas especiales.

11. Distribución

Es posible que los radiofármacos terminados puedan ser distribuidos bajo condiciones controladas antes de que se disponga de todos los ensayos pertinentes. No obstante, la administración del producto en el centro receptor no podrá realizarse hasta que no se hayan recibido estos resultados, sean satisfactorios y sean valorados por una persona designada al efecto.

GLOSARIO

Preparación: reconstitución y radiomarcación de equipos/ kits reactivos fríos con el radionucleído obtenido de un generador de radionucleídos o con precursores radiactivos





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

dentro de la radiofarmacia hospitalaria. Los equipos/kits reactivos, generadores de radionucleídos y radionucleídos precursores debe contar con la autorización de comercialización emitida por la autoridad sanitaria.

Fabricación: producción, control de calidad, liberación y dispensación de los radiofármacos a partir del ingrediente farmacéutico activo y los materiales de partida.

Celda caliente: estación de trabajo blindada protegida para la fabricación y manipulación de materiales radiactivos. Las celdas calientes no están diseñadas necesariamente como aisladores.

Stamp: DIRECCION NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA, REPUBLICA DE COLOMBIA, DIRECTOR GENERAL
Signature: María Antonieta Gamarra Mir
Text: María Antonieta Gamarra Mir, Directora General, Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria