

Aprueban el "Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Insumos de Uso Médico-Quirúrgico u Odontológico Estériles y Productos Sanitarios Estériles"

**RESOLUCION MINISTERIAL
N° 204-2000-SA/DM**

Lima, 19 de junio del 2000

Visto el Oficio N° 1585-99-DG-ADG-DIGEMID, cursado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas;

CONSIDERANDO:

Que el Artículo 119° del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos y Afines, aprobado por Decreto Supremo N° 010-97-SA, establece que el control y vigilancia de los productos regulados en el referido dispositivo, corresponden exclusivamente a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas-DIGEMID, debiendo ésta realizar la supervisión y control a través de las Inspecciones en los laboratorios y empresas de producción, para comprobar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura;

Que a efectos de implementar las acciones antes señaladas, es imprescindible aprobar un Manual que establezca los criterios técnicos específicos a ser cumplidos por los referidos establecimientos;

De conformidad con la Ley General de Salud N° 26842 y el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos y Afines, aprobado por Decreto Supremo N° 010-97-SA; y,

Con la opinión favorable del Viceministro de Salud;

SE RESUELVE:

1°.- Aprobar el adjunto "Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Insumos de Uso Médico-Quirúrgico u Odontológico Estériles y Productos Sanitarios Estériles", que consta de Consideraciones Generales, diecisiete Capítulos, ciento cuarenticinco artículos y un Glosario de Términos, el mismo que forma parte de la presente Resolución.

2°.- Los artículos del "Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Insumos de Uso Médico-Quirúrgico u Odontológico Estériles y Productos Sanitarios Estériles" que se indican en los literales siguientes, entrarán en vigencia en la forma que a continuación se señala:

a) Dentro de noventa días naturales, los Artículos 8°, 9°, 12°, 13°, 18°, 19°, 21°, 22°, 23°, 26° literales e), f) y g), 30°, 31°, 32°, 33°, 34°, 35°, 36°, 37°, 44°, 46°, 47°, 48° literales c) y e), 57°, 58°, 59°, 66°, 67°, 68°, 74°, 77°, 78°, 79°, 80° literal b), 81°, 84°, 85°, 86°, 87°, 88°, 89°, 90°, 91°, 92°, 93°, 94°, 95°, 98°, 99°, 100°, 101°, 102°, 103°, 104°, 105°, 106°, 107°, 108°, 109°, 110°, 111°, 112°, 131°, 132°, 133°, 138°, 142° y 143°;

b) Dentro de ciento ochenta días naturales, los Artículos 5°, 7°, 15°, 16°, 17°, 20°, 24°, 48° literal a), 49°, 50°, 60° y 62°;

c) Dentro de un año, los Artículos 10°, 11°, 14°, 26° literales b), i) y j), 27°, 28°, 38°, 39°, 45°, 48° literales b) y d), 53°, 54°, 55°, 56°, 61°, 64°, 65°, 73°, 75°, 76°, 83°, 96°, 97°, 125°, 127°, 130°, 135°, 136° y 137°;

d) Dentro de dos años, los Artículos 6°, 26° literales c) y d), 139°, 140°, 141°, 144° y 145°;

e) Dentro de tres años, los Artículos 26° literal a) y 63°;

f) Dentro de cinco años, los Artículos 26° literal h), 40°, 41°, 42°, 43°, 51°, 52°, 72°, 80° literal a), 82°, 114°, 115°, 126°, 128°, 129° y 134°;

Los plazos indicados en los literales a), b), c), d), e) y f) que anteceden, serán computables a partir de la fecha de publicación de la presente Resolución.

3°.- La DIGEMID monitoreará periódicamente la adecuación progresiva del cumplimiento del "Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Insumos de Uso Médico-Quirúrgico u Odontológico Estériles y Productos Sanitarios Estériles".

4°.- Los laboratorios farmacéuticos y empresas fabricantes que incumplan con la adecuación de las Buenas Prácticas de Manufactura de Insumos de Uso Médico-Quirúrgico u Odontológico Estériles y Productos Sanitarios Estériles en los plazos establecidos en la presente Resolución, serán clausurados.

5°.- El "Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Insumos de Uso Médico-Quirúrgico u Odontológico Estériles y Productos Sanitarios Estériles", estará a disposición del público para su adquisición, en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, y en las Direcciones Regionales y Direcciones Subregionales de Salud, en un

plazo máximo de 30 días naturales contados a partir del día siguiente de la publicación de la presente Resolución.

Regístrese y comuníquese.

ALEJANDRO A. AGUINAGA RECUENCO
Ministro de Salud

7059

TRABAJO Y PROMOCION SOCIAL

Autorizan viaje de profesional de ESSALUD a España para participar en pasantía sobre técnicas de terapia del dolor

**RESOLUCION SUPREMA
N° 077-2000-TR**

Lima, 22 de junio del 2000

VISTO:

El Oficio N° 147-PE-ESSALUD-2000 del Presidente Ejecutivo del Seguro Social de Salud - ESSALUD; y,

CONSIDERANDO:

Que, en la ciudad de Las Palmas de Gran Canaria, España, se llevará a cabo la PASANTIA EN TECNICAS DE TERAPIA DEL DOLOR, organizada por el Hospital de Gran Canaria - Dr. Negrín, del 1 de julio al 30 de setiembre del 2000;

Que, el señor SANTIAGO STEVENSON FIGUEROA ZEVALLOS, Médico Asistente del Servicio de Anestesiología del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo - Red Asistencial Lambayeque del Seguro Social de Salud - ESSALUD, ha sido propuesto para participar en el mencionado evento, habiendo evaluado la Gerencia de Capacitación y Desarrollo de la Gerencia Central de Recursos Humanos la conveniencia de autorizar dicho viaje; y,

De conformidad con lo dispuesto en la Ley N° 27056, Ley de Creación del Seguro Social de Salud - ESSALUD; el numeral 1.5.1 de la Directiva de Gestión y Proceso Presupuestario para el año 2000 aprobada mediante Acuerdo de Directorio N° 017-2000/003-FONAFE;

Estando a lo acordado;

SE RESUELVE:

Artículo 1°.- Autorizar el viaje del señor SANTIAGO STEVENSON FIGUEROA ZEVALLOS, Médico Asistente del Servicio de Anestesiología del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo - Red Asistencial Lambayeque del Seguro Social de Salud - ESSALUD, a la ciudad de Las Palmas de Gran Canaria, España, del 1 de julio al 30 de setiembre del 2000, para los fines expuestos en la parte considerativa de la presente resolución; debiendo a su retorno presentar el informe correspondiente.

Artículo 2°.- Los gastos que irrogue el cumplimiento de la presente Resolución, serán cubiertos con recursos del Presupuesto del Seguro Social de Salud - ESSALUD, de acuerdo al siguiente detalle:

Viáticos	: US\$	1,150.00
Viajes	: US\$	469.00
Tarifa CORPAC	: US\$	25.00

Artículo 3°.- La presente Resolución no otorga derecho a exoneración de impuestos o derechos aduaneros, cualesquiera fuese su clase o denominación.

Artículo 4°.- La presente Resolución Suprema será refrendada por el Ministro de Trabajo y Promoción Social.

Regístrese, comuníquese y publíquese.

Rúbrica del Ing. Alberto Fujimori
Presidente Constitucional de la República

PEDRO FLORES POLO
Ministro de Trabajo y Promoción Social

7166

**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE MEDICAMENTOS,
INSUMOS Y DROGAS**

DIGEMID

**MANUAL DE BUENAS
PRACTICAS DE MANUFACTURA
DE INSUMOS DE USO MEDICO-
QUIRURGICO U
ODONTOLOGICO ESTERILES Y
PRODUCTOS SANITARIOS
ESTERILES**

AÑO 2000

CONTENIDO

CONSIDERACIONES GENERALES

CAPITULO I	:	GARANTIA DE LA CALIDAD Artículos 1° y 2°
CAPITULO II	:	BUENAS PRACTICAS DE PRODUCCIÓN Artículos del 3° al 24°
CAPITULO III	:	BUENAS PRACTICAS DE CONTROL DE CALIDAD Artículos del 25° al 45°
CAPITULO IV	:	SANEAMIENTO Artículos del 46° al 50°
CAPITULO V	:	VALIDACIÓN Artículos 51° y 52°
CAPITULO VI	:	QUEJAS Artículos 53° y 54°
CAPITULO VII	:	RETIRO DE PRODUCTOS Artículos 55° y 56°
CAPITULO VIII	:	PRODUCCIÓN Y ANÁLISIS POR CONTRATO Artículos del 57° al 59°
CAPITULO IX	:	AUTOINSPECCION Y AUDITORIA DE LA CALIDAD Artículos del 60° al 63°
CAPITULO X	:	PERSONAL Artículos del 64° al 71°
CAPITULO XI	:	INSTALACIONES Y EDIFICACIONES Artículos del 72° al 84° <ul style="list-style-type: none">▪ Áreas Auxiliares▪ Áreas de Almacenamiento▪ Áreas de Producción
CAPITULO XII	:	EQUIPOS, ACCESORIOS Y UTENSILIOS Artículos del 85° al 90°
CAPITULO XIII	:	MANTENIMIENTO Y SERVICIO Artículos del 91° al 94°

CAPITULO XIV	:	ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN Artículos del 95° al 97°
CAPITULO XV	:	MATERIALES Y PRODUCTOS TERMINADOS Artículos del 98° al 112°
CAPITULO XVI	:	ESTERILIZACIÓN Artículos del 113° al 134°
CAPITULO XVII	:	DOCUMENTACIÓN Artículos 135° al 145°

GLORARIO

MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA DE INSUMOS DE USO MEDICO-QUIRURGICO U ODONTOLOGICO ESTERILES Y PRODUCTOS SANITARIOS ESTERILES

CONSIDERACIONES GENERALES

Toda empresa o laboratorio que elabore insumos de uso médico quirúrgico u odontológico estériles y productos sanitarios estériles, debe tener y poner en práctica un Sistema de Calidad que garantice que los productos por ellos fabricados ofrezcan y conserven sus parámetros de calidad, los que deben estar acordes con los requerimientos de la salud humana.

Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) son un conjunto de normas mínimas establecidas para la ejecución de los procedimientos destinados a garantizar la calidad uniforme y satisfactoria de los productos de acuerdo a las características de un diseño que debe estar dentro de los límites aceptados y vigentes.

La aplicación de las BPM por parte de los fabricantes, asegura que todos los lotes de los productos sean elaborados con materias primas de calidad adecuada, que cumplan con las especificaciones declaradas para la obtención del Registro Sanitario, que sean envasados y rotulados correctamente y que sean estables durante su vida útil.

CAPITULO I

GARANTIA DE LA CALIDAD

Artículo 1º.- “Garantía de la Calidad” es un conjunto de medidas que deben adoptarse para asegurar que los productos fabricados sean de la calidad requerida.

Artículo 2º.- El Sistema de Garantía de la Calidad para la fabricación de insumos de uso medico-quirúrgicos y odontológicos estériles y productos sanitarios estériles, debe asegurar:

- a) Que los productos mencionados sean diseñados y elaborados teniendo en cuenta los requisitos de Buenas Prácticas de Manufactura;
- b) Que las operaciones de producción y control estén claramente especificadas por escrito, al igual que las responsabilidades administrativas;
- c) Que se efectúen todos los controles necesarios a las materias primas, materiales y productos en granel;
- d) Que el producto terminado sea procesado y controlado correctamente y no sea vendido antes que el departamento de control de calidad notifique que cumplen con las especificaciones establecidas;
- e) Que se establezcan procedimientos de autoinspección o auditoria para evaluar la regularidad del Sistema de Calidad; y
- f) Que se efectúen los controles necesarios a ambientes, equipos y maquinarias.

CAPITULO II

BUENAS PRACTICAS DE PRODUCCIÓN

Artículo 3°.- Tienen como objeto principal disminuir al máximo los riesgos inherentes a la producción de insumos de uso medico-quirúrgico y odontológico estériles y productos sanitarios estériles como son, la contaminación cruzada y la confusión.

Las Buenas Practicas de Producción exigen:

- a) Que los procesos de fabricación estén claramente definidos y que tengan la calidad requerida cumpliendo especificaciones;
- b) Que tengan registros, para demostrar que todos los procedimientos e instrucciones se cumplen;
- c) Que se disponga de personal calificado y capacitado, infraestructura, equipos y materiales para efectuar los procesos y controles de producción; y
- d) Que se estudie toda queja contra un producto y se investigue las causas de un defecto de calidad.

Artículo 4°.- Las operaciones de producción deben seguir procedimientos claramente definidos, con el objeto de obtener productos que reúnan las condiciones de calidad requeridas y de acuerdo con las especificaciones aprobadas en el Registro Sanitario.

Artículo 5°.- Al iniciar un proceso de fabricación se debe:

- a) Contar con la orden de fabricación y su registro de manufactura;
- b) Efectuar el despeje de línea: Maquinarias limpias y ningún elemento del proceso anterior;
- c) Exhibir la etiqueta de identificación del producto en proceso; y
- d) Tener los controles de proceso.

Artículo 6°.- Todas las operaciones de manejo de materiales y productos, tales como cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, despacho, proceso, empaque y distribución, deben efectuarse de conformidad con procedimientos o instrucciones escritas, y cuando sea necesario, se deben registrar.

Artículo 7°.- Debe efectuarse el control de los rendimientos y la conciliación de las cantidades para asegurar que no haya discrepancias que superen los límites aceptables. Si durante la conciliación se observa alguna discrepancia significativa o inusual entre la cantidad del producto a granel y los materiales de empaque impresos y el número de unidades producidas, el hecho debe investigarse hasta encontrar una explicación satisfactoria antes de autorizar la liberación de los productos.

Artículo 8°.- Durante el proceso, todos los materiales, recipientes con granel, equipos principales y cuando sea necesario, las salas utilizadas, deben ser identificadas con carteles o de otra forma, con indicaciones del producto o material que se está procesando, su actividad (si corresponde), y el número de lote. Si fuera necesario dicha indicación debe también mencionar la etapa en que se encuentra la producción.

Artículo 9°.- Los controles durante el proceso se realizan mayormente dentro del área de producción, estos no deben presentar riesgo alguno para la calidad del producto.

Artículo 10°.- Cuando en la producción se emplean materiales secos, deben tomarse precauciones especiales para prevenir la generación de polvo y su diseminación.

Artículo 11°.- Se debe evitar la contaminación cruzada mediante la adopción de medidas técnicas y administrativas, entre otras se recomienda:

- a) Que se reduzca al mínimo la contaminación causada por la recirculación, y el reingreso de aire no tratado o insuficientemente tratado;
- b) Que se utilice vestimenta apropiada en las áreas donde se procesan los productos que corren un riesgo especial de contaminación;
- c) Que se empleen procedimientos de limpieza y descontaminación de eficacia conocida, ya que la limpieza incorrecta de los equipos constituye una fuente común de contaminación cruzada; y
- d) Que se usen etiquetas que indiquen el estado de limpieza de los equipos.

Artículo 12°.- Las áreas donde se procesan productos susceptibles de contaminación, deben ser sometidas periódicamente a operaciones de control microbiológico y ambientales.

Artículo 13°.- Se deben llevar a cabo y registrarse todos los controles durante el proceso, así como controles ambientales.

Artículo 14°.- Las tuberías usadas para agua destilada o desionizada, y cuando sea necesario, otras tuberías de agua deben ser desinfectadas de conformidad con procedimientos escritos que detallen los límites de la contaminación microbiológica y las medidas que deben adoptarse.

Artículo 15°.- Para asegurar el funcionamiento satisfactorio de los instrumentos, éstos deben ser controlados diariamente o antes de su empleo en análisis. Deben indicarse claramente las fechas en que se efectúan los trabajos de mantenimiento y calibración y las fechas en que debe efectuarse una recalibración.

Artículo 16°.- Antes de iniciar las operaciones de empaque, deben adoptarse medidas para asegurar que el área de trabajo, las líneas de envasado, las máquinas impresoras y otros equipos estén limpios y libres de productos, materiales o documentos previamente usados que no son necesarios para la nueva operación. Mediante un listado de control apropiado debe verificarse que dichas líneas estén listas, y registrarse esta operación.

Artículo 17°.- En las operaciones de llenado y empaque se debe:

- a) Identificar los materiales de empaque y producto en granel;
- b) Efectuar despeje de línea: verificar limpieza de equipos y ausencia de materiales correspondientes al envasado y empaque anterior; y
- c) Verificar las instrucciones de empaque, muestreo y controles en proceso.

Artículo 18°.- El nombre y el número del lote del producto que se está procesando, deben ser exhibidos en cada estación o línea de empaque.

Artículo 19°.- En condiciones normales, el etiquetado debe efectuarse lo mas pronto posible después de las operaciones de envasado y cierre. Si se demora el etiquetado, se deben adoptar medidas apropiadas para asegurar que no haya confusión o error en el etiquetado.

Artículo 20°.- Se debe verificar si es correcta la impresión (N° de lote y fecha de caducidad, por ejemplo), ya sea que se efectúe en forma independiente o como parte del proceso de empaçado, y esa verificación debe registrarse. Si la impresión se efectúa manualmente, debe verificarse a intervalos regulares.

Artículo 21°.- La información impresa o estampada en los materiales de empaque debe ser clara y no debe borrarse o desteñirse con facilidad.

Artículo 22°.- El control de los productos en la línea de empaque debe incluir como mínimo la verificación de lo siguiente:

- a) Si es apropiada la apariencia general de los empaques;
- b) Si los empaques están completos;
- c) Si se han usado los productos y materiales de empaque correctos;
- d) Si la impresión adicional se ha hecho correctamente;
- e) Si es correcto el funcionamiento de los equipos de línea; y
- f) Las muestras tomadas de la línea de empaque para efectos de control no deben ser devueltas, si se realiza con ellas pruebas destructivas.

Artículo 23°.- Los productos involucrados en un hecho accidental durante el empaçado, debe reintroducirse al proceso solamente después que hayan sido inspeccionados, investigados y aprobados por personal autorizado. Se debe mantener un registro detallado de esta operación.

Artículo 24°.- Una vez completada la operación de empaque, todos los materiales que tengan el numero de lote impreso, deben ser destruidos y este hecho debe registrarse. Si los materiales impresos no codificados son devueltos al inventario, se debe seguir un procedimiento escrito.

CAPITULO III

BUENAS PRACTICAS DE CONTROL DE CALIDAD

Artículo 25°.- El Departamento de Control de Calidad debe ser independiente de la producción y de otros departamentos, y estar bajo la autoridad de una persona calificada y experimentada. El control de calidad comprende el muestreo, especificaciones, ensayos, así como la organización, documentación y procedimientos de liberación que aseguren que se llevan a cabo ensayos necesarios e importantes y que los materiales no son liberados para el uso, no los productos liberados para la venta o distribución, hasta que su calidad haya sido evaluada como satisfactoria. El control de calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar involucrado en todas las decisiones vinculadas con la calidad del producto.

Artículo 26°.- El Departamento de Control de Calidad debe:

- a) Contar con infraestructura, instalaciones y equipos adecuados con las operaciones que en ellos se habrán de efectuar;
- b) Contar con el personal de experiencia, conocimientos y competencia necesarios, para lograr un efectivo control de calidad en la fabricación;
- c) Contar con procedimientos aprobados de muestreo, métodos de inspección, pruebas y límites de aceptación;
- d) Refrendar, registrar y emplear los resultados obtenidos en la inspección de materiales, productos intermedios, granéles y terminados;
- e) Establecer claramente la situación de cuarentena, aprobado o rechazado;
- f) Evaluar, mantener y almacenar las sustancias estándares de referencia que se requirieren;
- g) Asegurar el correcto etiquetado de los envases de materiales y de productos;
- h) Asegurar que se controle la estabilidad de los productos;
- i) Guardar de cada lote fabricado, suficientes cantidades de muestra en su empaque final, por un mínimo de un año después de la fecha de vencimiento y en las condiciones recomendadas, para permitir un mínimo de dos análisis completos. Si se producen envases excepcionalmente grandes, podrán guardarse muestras mas pequeñas en recipientes apropiados; y
- j) Implementar cursos de entrenamiento adaptados a sus trabajos y responsabilidades.

Artículo 27°.- En todas las pruebas deben seguirse las instrucciones dadas en el procedimiento escrito para cada material o producto. El resultado debe ser registrado y verificado por el supervisor antes que el material o producto sea liberado o rechazado.

Artículo 28°.- Las muestras deben ser representativas de los lotes de material de los cuales han sido tomadas, de conformidad con el procedimiento escrito aprobado.

Artículo 29°.- El muestreo se debe llevar a cabo de tal forma que evite la contaminación u otros problemas que puedan influir negativamente en la calidad del producto.

Artículo 30°.- Durante el muestreo se debe tener especial cuidado en evitar la contaminación o confusión de los materiales sometidos al muestreo. Deben estar limpios todos los equipos de muestreo que entran en contacto con los materiales. Deben tomarse precauciones especiales con algunos materiales excepcionalmente peligrosos o potentes.

Artículo 31°.- Los equipos empleados en el muestreo deben limpiarse y si fuera necesario, esterilizarse antes y después de cada uso, y deben almacenarse en forma separada de los demás equipos de laboratorio.

Artículo 32°.- Cada contenedor de muestra debe tener una etiqueta que indique:

- a) El nombre del material sometido a muestreo;
- b) El número de lote;
- c) El número de contenedor de donde se ha tomado la muestra;
- d) La firma de la persona que tomó las muestras; y

e) La fecha de muestreo.

Artículo 33°.- Antes de autorizar el uso de materias primas o materiales de empaque, el jefe de control de calidad debe cerciorarse de que se ha comprobado que los materiales reúnen las especificaciones referentes a la identidad, actividad, pureza y otros indicadores de la calidad.

Artículo 34°.- Una muestra proveniente de cada contenedor de materia prima debe someterse a prueba de identidad.

Artículo 35°.- Cada lote de materiales de empaque impresos debe ser examinado inmediatamente después de su recepción.

Artículo 36°.- En reemplazo de la prueba efectuada por el fabricante, puede aceptarse un certificado de análisis suministrado por el proveedor, siempre que el fabricante establezca la confiabilidad de dicho análisis mediante comprobación periódica de los resultados de las pruebas efectuadas por el proveedor y auditorias in situ de la capacidad de los proveedores nacionales. Los certificados deben ser copia fiel del original, y contener la siguiente información:

- a) Identificación del proveedor, firma del funcionario competente;
- b) Nombre y numero de lote del material sometido a prueba;
- c) Indicación de las especificaciones y métodos empleados; y
- d) Indicación de los resultados en las pruebas y fecha de las mismas.

Artículo 37°.- Deben mantenerse registros de los controles efectuados durante el proceso, los cuales formaran parte de los registros de los lotes.

Artículo 38°.- Antes de la liberación de cada lote fabricado, debe determinarse en el laboratorio que dicho lote es conforme a las especificaciones establecidas para el producto terminado.

Los productos no conformes a las especificaciones o a los criterios de calidad establecidos, deben ser rechazados. Pueden someterse los productos rechazados a un reproceso, si esto es viable, pero los productos reprocesados deben cumplir con todas las especificaciones y otros criterios de calidad antes de que sean aceptados y autorizado su uso.

Artículo 39°.- Los registros de producción y control deben ser examinados, y si un lote no cumple con las especificaciones establecidas, debe someterse a una investigación completa. Esta investigación debe, si es preciso, extenderse a otros lotes del mismo producto y de otros productos que pudieran haber tenido alguna vinculación con el defecto o la discrepancia. La investigación efectuada debe registrarse por escrito, incluyendo las conclusiones de la misma y su seguimiento.

Artículo 40°.- El Departamento de Control de Calidad deberá evaluar la calidad de los productos terminados, de las materias primas y productos intermedios o accesorios y partes.

Asimismo, debe determinar, cuando corresponda, la estabilidad de los productos terminados y cuando fuere necesario, de las materias primas, productos intermedios, accesorios y partes.

Artículo 41°.- El Departamento de Control de Calidad debe establecer fechas de caducidad y especificaciones sobre el tiempo de conservación, sobre la base de las pruebas de estabilidad relacionadas a las condiciones de almacenamiento.

Artículo 42°.- Debe prepararse por escrito y ponerse en práctica un programa permanente de determinación de la estabilidad, que incluya elementos tales como los siguientes:

- a) Descripción completa del producto, objeto del estudio;
- b) Los parámetros y métodos completos de pruebas que describan todas las pruebas de actividad, pureza y características físicas, como también evidencias documentadas que esas pruebas indican estabilidad;
- c) Disposición para que se incluya un número suficiente de lotes;
- d) Cronograma de pruebas para cada producto;
- e) Disposición para que se establezcan condiciones especiales de almacenamiento;
- f) Disposición para que se retengan por lo menos hasta un año después de la fecha de su vencimiento, muestras necesarias para realizar dos análisis completos; y
- g) Resumen de todos los datos obtenidos, incluyendo las evaluaciones y conclusiones del estudio.

Artículo 43°.- La estabilidad debe determinarse antes de la comercialización, y también después de cualquier modificación significativa de los procesos, equipos, materiales de envasado, etc.

Artículo 44°.- El personal encargado de control de calidad, debe tener acceso a las áreas de producción, para llevar a cabo los trabajos de muestreo e investigación.

Artículo 45°.- El personal de los laboratorios de control de calidad y el de fabricación deben disponer de la siguiente información:

- a) Especificaciones;
- b) Procedimientos de Muestreo;
- c) Método de inspección y prueba; y
- d) Límites de aceptación.

CAPITULO IV

SANEAMIENTO

Artículo 46°.- La empresa debe mantener un elevado nivel de saneamiento que debe abarcar las instalaciones, equipos, aparatos, recipientes y materiales para la producción.

Artículo 47°.- Los equipos de llenado y empaque deben ser limpiados y desinfectados de acuerdo a su uso y diseño. Los productos de limpieza deben ser claramente identificados.

Artículo 48°.- Deben contar con:

- a) Programas escritos de saneamiento y limpieza;
- b) Procedimientos de limpieza y sanitización de áreas y equipo;
- c) Especificaciones de calidad de agua;
- d) Procedimientos sobre destino de materiales desechados y residuos no utilizables, cuyo cumplimiento se verificará periódicamente; y
- e) Un registro con las observaciones a que haya lugar.

Artículo 49°.- Deben tener un programa de fumigación y eliminación de plagas llevando un registro de su cumplimiento.

Artículo 50°.- Se verificará periódicamente el funcionamiento y efectividad del Programa de Saneamiento y Limpieza llevándose un registro del mismo.

CAPITULO V

VALIDACIÓN

Artículo 51°.- La validación es la base para establecer procedimientos, procesos y asegurar la obtención de resultados deseados. Se debe validar procedimientos, procesos de fabricación, limpieza y sanitización de áreas y equipos, y métodos analíticos.

Artículo 52°.- Se debe validar, una nueva formula o método de preparación, modificaciones importantes en un proceso de fabricación incluyendo cambios en equipos o materiales que puedan influir en la calidad del producto.

CAPITULO VI

QUEJAS

Artículo 53°.- Todas las quejas u observaciones deben examinarse con procedimientos escritos establecidos y debe designarse una persona que se responsabilice de atenderlas.

Artículo 54°.- Toda queja debe ser registrada incluyendo detalles originales e investigación de la misma, así como las medidas y decisiones tomadas.

El registro de quejas debe revisarse periódicamente para determinar si se repite algún problema específico y que tal vez justifique que el producto sea retirado del mercado.

CAPITULO VII

RETIRO DE PRODUCTOS

Artículo 55°.- Debe existir un procedimiento escrito para retirar el producto del mercado en forma rápida y efectiva, así como para designar una persona responsable de la ejecución y coordinación de las ordenes de retiro de un producto. Su revisión y evaluación debe ser periódica.

Para que el retiro del producto sea efectivo, el responsable del mismo debe tener a su disposición los registros de distribución con la información del cliente mayorista y de los destinatarios de la distribución directa.

Artículo 56°.- Debe registrarse el desarrollo del proceso de retiro y redactarse un informe sobre el mismo, también deben darse instrucciones para que se almacenen en un lugar seguro y separado hasta que se resuelva su destino final.

CAPITULO VIII

PRODUCCIÓN Y ANÁLISIS POR CONTRATO

Artículo 57°.- Todas las operaciones de contratación se deben definir adecuadamente a fin de obtener un producto de calidad conforme a estándares establecidos. Los contratos pueden ser para efectuar control de calidad, fabricación total o parcial de producto en granel, el llenado y empaçado parcial o total del producto.

Artículo 58°.- Es responsabilidad del contratante, evaluar la capacidad del contratista para llevar a cabo las operaciones adecuadas y asegurarse que disponga de personal, competente, e instalaciones y maquinarias adecuadas.

El contratante dará al contratista a través de un contrato escrito, con detalles las respectivas responsabilidades en las etapas pertinentes de la fabricación y control de calidad.

Artículo 59°.- El contratista debe respetar las condiciones y los términos formales pre-establecidos, dando especial atención a los requerimientos técnicos acordados. Debe dar facilidades para las revisiones y auditorias que requiera el contratante.

CAPITULO IX

AUTOINSPECCION Y AUDITORIA DE LA CALIDAD

Artículo 60°.- La autoinspección tiene por objeto evaluar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura por parte del fabricante en todos los aspectos de la producción y del control de calidad, se debe efectuar regularmente (debe ser por lo menos cada 06 meses) y cuando se detecta cualquier deficiencia en el cumplimiento de las mismas, se recomendará las acciones correctivas necesarias.

Artículo 61°.- Deben prepararse guías escritas para efectuar las autoinspecciones las que, deben abarcar los siguientes puntos:

- a) Personal;
- b) Instalaciones y edificaciones;
- c) Mantenimiento y limpieza de áreas y equipos;
- d) Almacenamiento de materias primas y producto terminado;
- e) Equipos;
- f) Producción;
- g) Control de procesos y sus registros;
- h) Control de Calidad;

- i) Documentación;
- j) Saneamiento e higiene;
- k) Programas de validaciones y estabilidad de los productos;
- l) Calibración de instrumentos y equipos, y sus registros;
- m) Control de etiquetas;
- n) Resultados de autoinspecciones anteriores y medidas correctivas; y
- o) Seguimiento.

Artículo 62°.- Una vez terminada la autoinspección se prepara un informe sobre la misma, el cual incluirá:

- a) Resultado de la autoinspección;
- b) Evaluación y conclusiones; y
- c) Medidas correctivas recomendadas.

AUDITORIA.-

Artículo 63°.- Auditoria es la evaluación de todo o parte del sistema de calidad con el fin de mejorarlo.

Debe efectuarse de una manera detallada e independiente, en forma regular o cuando lo soliciten, efectuado por personas competentes. Las auditorias pueden llevarse a cabo en el punto de fabricación, en los proveedores, distribuidores o en los subcontratistas.

Deben ser efectuadas por especialistas independientes ajenos a la empresa o por un equipo designado por la Gerencia específicamente para este fin.

CAPITULO X

PERSONAL

Artículo 64°.- La empresa debe tener personal con conocimiento, capacitación, experiencia, competencia y motivación que su puesto requiera, que le permita un buen desempeño en las tareas asignadas. Para asegurar que se lleve a cabo una eficiente capacitación inicial y continua del personal, incluyendo el personal técnico de mantenimiento y de limpieza, el programa de capacitación debe ser objeto de revisión y seguimiento periódico.

Artículo 65°.- Los programas de capacitación deben estar al alcance de todo el personal, y deben ser aprobados por el jefe de producción o el de control de calidad, según corresponda. Asimismo, se debe llevar un registro de dichos programas.

Artículo 66°.- El personal responsable o de gestión incluyendo a los jefes de producción, de control de calidad y los cargos claves deben laborar a tiempo completo y por el tiempo que la empresa se encuentre produciendo.

Artículo 67°.- Deben adoptarse las medidas necesarias para impedir el ingreso de personas no autorizadas a las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad.

Artículo 68°.- Todo el personal antes de ser contratado y durante el tiempo de permanencia en la empresa, debe:

- a) Someterse a exámenes médicos regulares para garantizar que no se ponga en riesgo de contaminación los productos en ninguna fase del proceso;
- b) Recibir adiestramiento en las practicas de higiene personal. Cualquier afección a la piel o enfermedad infectocontagiosa será causal de separación temporal del trabajador del área de producción;
- c) Evitar el contacto directo de las manos del operario con materias primas, productos intermedios o a granel durante la fabricación o envasado, cuando sea posible.
- d) No fumar, comer, beber, masticar, mantener plantas, alimentos, bebidas o medicamentos personales en las áreas de producción, laboratorio y almacén;
- e) Vestir ropas adecuadas a las tareas que realiza incluyendo cobertores de cabeza; y
- f) Usar ropas protectoras adecuadas cuando personas ajenas ingresan a las áreas donde el producto se encuentra expuesto.

Artículo 69°.- Los jefes de los Departamentos de Producción y Control de Calidad, pueden compartir algunas responsabilidades relacionadas con la calidad como son:

- a) Autorización de procedimientos escritos y otros documentos, incluyendo modificaciones;
- b) Vigilancia y control del ambiente de manufactura;
- c) Higiene de la planta;
- d) Validación del proceso y calibración de los instrumentos de análisis;
- e) Capacitación, abarcando los principios de la garantía de la calidad y su aplicación;
- f) Aprobación y control de proveedores de materiales;
- g) Aprobación y control de los fabricantes bajo contrato;
- h) Establecimiento y control de las condiciones de almacenamiento de materiales y productos;
- i) Retención de registros de lote;
- j) Control de cumplimiento de las exigencias de las BPM; y
- k) Inspección, investigación y obtención de muestras, con el fin de controlar los factores que pudieran incluir en la calidad de los productos.

Artículo 70°.- El Jefe del Departamento de Producción tiene entre otras las siguientes responsabilidades:

- a) Asegurar que los productos se fabriquen y almacenen en concordancia con la documentación apropiada, a fin de obtener la calidad requerida;
- b) Aprobar las instrucciones relacionadas con las operaciones de fabricación, incluyendo los controles durante el proceso, y asegurar si estricto cumplimiento;
- c) Asegurar que los registros de producción sean evaluados y firmados por la persona designada, antes de que se pongan a disposición del departamento de control de calidad;
- d) Vigilar el mantenimiento del departamento en general, instalaciones y equipos;

- e) Asegurar que se lleven a cabo las debidas comprobaciones del proceso y las calibraciones de los equipos de control, así como que éstas se registren y que los informes estén disponibles; y
- f) Asegurar que se lleve a cabo la capacitación inicial y continua del personal de producción y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.

Artículo 71°.- El Jefe del Departamento de Control de Calidad tiene entre otras las siguientes responsabilidades:

- a) Aprobar o rechazar las materias primas, materiales de envasado y empaque, productos intermedios, a granel y terminados;
- b) Evaluar los resultados de los controles analíticos;
- c) Asegurar que se lleven a cabo todas las pruebas necesarias;
- d) Aprobar las especificaciones, las instrucciones de muestreo, los métodos de ensayos y otros procedimientos de calidad;
- e) Aprobar y controlar los análisis llevados a cabo en laboratorios externos;
- f) Controlar el mantenimiento del departamento, las instalaciones y los equipos;
- g) Asegurar que se efectúen las validaciones apropiadas, incluyendo las correspondientes a los procedimientos analíticos y las calibraciones de los equipos de control; y
- h) Asegurar que se realice la capacitación inicial y continua del personal y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.

CAPITULO XI

INSTALACIONES Y EDIFICACIONES

Artículo 72°.- Las instalaciones deben ser diseñadas, construidas, ubicadas, adaptadas y mantenidas acordes con las operaciones que se realizaran en ellas. La iluminación, temperatura, humedad, ventilación, limpieza, polvo y suciedad no deben afectar directa o indirectamente la calidad de los productos, durante su manufactura o almacenamiento.

Artículo 73°.- Las plantas deben disponer de áreas específicas y separadas para las diferentes actividades que se realizan en ellas:

- a) Elaboración;
- b) Acondicionado y empaque;
- c) Control de Calidad; y
- d) Almacenamiento y despacho.

Artículo 74°.- Las áreas destinadas a la elaboración, se dedican exclusivamente a dicho fin, podrán contemplarse excepciones para productos similares, previa comunicación a la autoridad sanitaria competente.

Artículo 75°.- Los drenajes deben tener tamaño adecuado y estar directamente conectados a los ductos de desagüe impidiendo el retrosifonaje y estar convenientemente protegidos con su tapa.

Artículo 76°.- Las áreas donde existan peligro de contaminación por contacto o proyección de sustancias, deberán contar con instalación de duchas y piletas lava ojos, para el inmediato tratamiento de accidente al personal.

AREAS AUXILIARES.-

Artículo 77°.- Las áreas de descanso y refrigerio deben estar fuera del área de producción.

Artículo 78°.- Los vestuarios, duchas y servicios higiénicos deben ser de fácil acceso, adecuados al número de usuarios y no deben comunicarse directamente con las áreas de elaboración y empaclado.

Artículo 79°.- Los talleres de mantenimiento deben estar separados de las áreas de producción.

AREAS DE ALMACENAMIENTO.-

Artículo 80°.- Las áreas de almacenamiento deben:

- a) Poseer la capacidad suficiente para almacenar en forma ordenada y correcta las materias primas, materiales de empaque, productos intermedios, terminados, en cuarentena, liberados, devueltos o retirados del mercado, según como corresponda;
- b) Ser limpias, secas y mantenidas a temperatura aceptable. En los casos en que se requiere condiciones especiales de almacenamiento (temperatura y humedad por ejemplo) estas deben establecerse, controlarse y registrarse.

Artículo 81°.- El área de almacenamiento de materias primas, debe contar con zonas delimitadas para:

- a) Cuarentena;
- b) Aprobados;
- c) Rechazados; y
- d) Cabina o área de dispensación dependiendo de la materia prima.

El área de almacenamiento de productos terminados, debe estar zonificada para:

- a) Cuarentena; y
- b) Aprobados.

Todo sistema destinado a sustituir la zona de cuarentena, debe ofrecer condiciones equivalentes de seguridad.

AREAS DE PRODUCCIÓN.-

Artículo 82°.- Las áreas de trabajo, las instalaciones, las materias primas y los equipos deben estar ubicados de tal forma que la producción se lleve a cabo en orden lógico y concordante con las secuencias de las operaciones de producción.

Artículo 83°.- Las superficies de las paredes, pisos, y techos deben ser lisas, libres de grietas y aberturas, fáciles de limpiar y desinfectar.

Las áreas deben tener ventilación efectiva.

En el caso que estas empresas elaboren materia prima para la fabricación de sus productos, el techo de esta área, podrá ser de acuerdo a las particularidades que esta requiera.

Artículo 84°.- No podrán efectuarse fabricaciones de productos de diferente naturaleza, (sólidos, semisólidos, líquidos, etc.) en un área común en forma simultanea.

CAPITULO XII

EQUIPOS, ACCESORIOS Y UTENSILIOS

Artículo 85°.- Los equipos deben ubicarse y mantenerse de conformidad a las operaciones que se habrán de realizar, evitando al mínimo el riesgo de cometer errores y contaminación, asimismo, para que se pueda efectuar eficientemente su limpieza y mantenimiento.

Artículo 86°.- El material de los equipos, accesorios y utensilios no deben ser reactivos, adionantes, ni absorbentes con las materias primas o con cualquier otro insumo utilizado en la fabricación porque pueden influir en la calidad del producto.

Deben reunir características sanitarias, es decir, deben ser de material inalterable, paredes lisas, sin fisuras o rugosidades capaces de albergar restos que generen contaminación microbiana y cruzada.

Artículo 87°.- Todos los equipos y maquinarias que lo requieran deben someterse a programas de mantenimiento y verificación periódica.

Los equipos deben ser sanitizados poniendo especial énfasis en la limpieza de llaves de paso, bombas, codos de tuberías, empalmes para evitar concentración de materias contaminables por flora bacteriana o restos de producciones anteriores.

Artículo 88°.- Los equipos de pesada e instrumentos de medición deben tener rango de uso, precisión y exactitud, por lo que se les debe dar mantenimiento y calibración periódica.

Artículo 89°.- Los informes de limpieza, mantenimiento cuando corresponda y uso de los equipos, fechados y firmados por los responsables, formaran parte de la documentación del lote elaborado.

Artículo 90°.- Los equipos defectuosos deben ser retirados de las áreas de control de calidad y de producción, o al menos, identificados claramente como tales.

CAPITULO XIII

MANTENIMIENTO Y SERVICIO

Artículo 91°.- Debe existir un registro de todas las operaciones de mantenimiento llevadas a cabo en los equipos.

Artículo 92°.- Los distintos tipos de agua deben mantenerse en condiciones apropiadas para proveer la calidad requerida según el destino de cada una de ellas.

Artículo 93°.- Los equipos de producción de agua deben garantizar su calidad y la conformidad del producto terminado, por lo que deben tener mantenimiento y sanitización periódicas, las cuales deben ser registradas.

Artículo 94°.- Deben existir programas de seguridad e higiene industrial.

CAPITULO XIV

ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN

Artículo 95°.- Los insumos, material de empaque y productos terminados deben ser guardados en condiciones apropiadas a su naturaleza garantizando una correcta rotación e identificación de lote.

Artículo 96°.- Debe haber procedimientos escritos específicos para el caso de almacenamiento de graneles y de productos en proceso.

Artículo 97°.- Debe haber procedimientos escritos para el despacho de los productos, a fin de asegurar que la calidad de los mismos no se altere.

CAPITULO XV

MATERIALES Y PRODUCTOS TERMINADOS

Artículo 98°.- Todos los materiales y productos que ingresan a los almacenes, deben ser sometidos a cuarentena inmediatamente después de su recepción o proceso, hasta que sean autorizados para su uso.

Artículo 99°.- Al recibir las materias primas, deben revisarse los contenedores para comprobar que el envase y sello no hayan sido alterados y que haya concordancia con el pedido.

Artículo 100°.- Si un envío de materiales esta compuesto por diferentes lotes, cada lote debe considerarse independiente para el muestreo.

Artículo 101°.- Las materias primas deben ser dispensadas solamente por las personas designadas, de conformidad con un procedimiento escrito.

Artículo 102°.- Las materias primas almacenadas, deben estar etiquetadas consignando los siguientes datos:

- a) Nombre comercial del producto y código del mismo si lo tiene, dado por la empresa;
- b) Fecha de recepción;
- c) Nombre del proveedor y número de lote;
- d) Cantidad total y número de contenedores recibidos;
- e) Fecha de expiración si la tiene;
- f) Número de análisis;
- g) Firma de la persona que analizó;
- h) El contenedor donde se tomó la muestra debe ser identificado; y
- i) Fecha de reanálisis si se requiere.

Artículo 103°.- El muestreo debe ser representativo del lote y efectuado por personal competente.

Artículo 104°.- En el muestreo y en la pesada deben tomarse las precauciones para evitar la contaminación cruzada y devolver a su ubicación original para evitar confusión.

Artículo 105°.- Los insumos deben pesarse en recipientes limpios, balanzas verificadas y de acuerdo al peso a determinar, o directamente, en la cuba de elaboración.

Artículo 106°.- La adquisición, manipulación y control de los materiales de empaque, debe efectuarse de la misma manera que en el caso de las materias primas.

Artículo 107°.- Los materiales impresos deben almacenarse en condiciones seguras, para evitar que personas no autorizadas tengan acceso a ellos.

Todo material de empaque desactualizado u obsoleto debe ser destruido, y debe registrarse el destino que se le asigna.

Artículo 108°.- Las especificaciones de calidad deben ser establecidas en estrecha colaboración con los departamentos involucrados.

Artículo 109°.- En el muestreo y en la pesada deben tomarse las precauciones para evitar la contaminación cruzada y devolver a su ubicación original para evitar confusión.

Artículo 110°.- Los productos terminados deben mantenerse en cuarentena hasta su liberación final, después de lo cual debe almacenarse como existencia utilizable, en las condiciones establecidas por el fabricante.

Artículo 111°.- Los materiales e insumos rechazados, deben ser identificados y almacenados separadamente en áreas restringidas. Deben ser devueltos a los proveedores, o destruidos.

Artículo 112°.- En casos excepcionales se podrá reprocesar los productos rechazados, y solo será permitido sino se ve afectada la calidad del producto y si se efectúa de conformidad con un proceso bien definido, autorizado y validado.

CAPITULO XVI

ESTERILIZACIÓN

Artículo 113°.- Se puede efectuar la esterilización por medio del calor húmedo o seco, del óxido de etileno (u otro agente esterilizador apropiado), por filtración y el subsiguiente llenado aséptico de los recipientes finales estériles, o por irradiación con radiación ionizante (pero no con radiación ultravioleta, a menos que este procedimiento haya sido totalmente validado). Cada método tiene sus aplicaciones y limitaciones particulares. De ser posible y conveniente, el método de elección debe ser la esterilización térmica.

Artículo 114°.- Todos los procedimientos de esterilización deben ser validados. Se debe prestar especial atención cuando el método de esterilización adoptado no se conforma a las normas de las Farmacopeas oficiales de referencia o bien cuando se emplea con una preparación que no sea una simple solución acuosa o aceitosa. En todo caso, el proceso de esterilización debe estar de acuerdo a las autorizaciones de fabricación y comercialización.

Artículo 115°.- Antes de adoptar un método de esterilización, debe demostrarse que es adecuado para el producto en cuestión y que es eficaz para alcanzar los niveles de esterilización deseados en todas las partes de cada tipo de carga a ser procesada. Este trabajo de verificación debe repetirse a intervalos preestablecidos, o anualmente como mínimo, también cuando se han introducido modificaciones importantes en los equipos. Asimismo, deben mantenerse registros de los resultados obtenidos.

Artículo 116°.- Los indicadores biológicos deben ser considerados solamente como factores adicionales para el control de la esterilización. En caso de que se utilicen, deben tomarse precauciones estrictas para evitar que sean causa de contaminación microbiana.

ESTERILIZACIÓN TERMINA.-

Artículo 117°.- Cada ciclo de esterilización térmica debe ser registrado mediante equipos apropiados y con la debida precisión como por ejemplo en una grafica de tiempo/temperatura con una escala de tamaño adecuado. La temperatura debe registrarse mediante una termocupla colocada en el punto mas frío de la carga o de la camada cargada, habiéndose determinado este punto durante la validación, preferiblemente la temperatura debe ser verificada, comparándola con la temperatura tomada mediante otra termocupla independiente colocada en la misma posición. La mencionada gráfica de tiempo/temperatura, o bien una fotocopia de la misma, debe formar parte del registro del lote. Pueden emplearse también indicadores químicos o biológicos, pero estos no deben reemplazar a los controles físicos.

Artículo 118°.- Se debe dejar transcurrir suficiente tiempo para que toda la carga alcance la temperatura requerida antes de empezar a medir el tiempo de esterilización. Para cada tipo de carga debe determinarse dicho tiempo.

Artículo 119°.- Luego de la etapa de alta temperatura de un ciclo de esterilización térmica, se deben tomar precauciones para evitar que una carga esterilizada se contamine durante el enfriamiento. Todo líquido o gas de enfriamiento que toma contacto con el producto debe esterilizarse, a menos que pueda demostrarse que es posible detectar cualquier unidad contaminada.

ESTERILIZACIÓN CON CALOR HUMEDO.-

Artículo 120°.- La esterilización con calor húmedo es apropiada solamente para materiales que puedan mojarse con agua y para soluciones acuosas. Para controlar este proceso debe tenerse en cuenta tanto la temperatura como la presión. Normalmente el instrumento que registra la temperatura debe ser independiente del utilizado para el control, y se debe utilizar un indicador de temperatura también independiente, cuya lectura debe compararse regularmente con el registrador de la gráfica durante el periodo de esterilización. Si se trata de esterilizadores que tienen un drenaje en el fondo de la cámara, tal vez sea necesario registrar también la temperatura de esta posición, durante todo el periodo de esterilización. Cuando forma parte del ciclo, una fase al vacío, entonces deben efectuarse controles regulares para verificar si la cámara pierde vacío.

Artículo 121°.- Los productos a ser esterilizados, siempre que no se trate de recipientes herméticamente cerrados, deben envolverse en un material que permita la eliminación del aire y la penetración de vapor, pero que impida la recontaminación después de la esterilización. Todas las partes de la carga deben estar en contacto con el agua o el vapor saturado a la temperatura y tiempo requeridos.

Artículo 122°.- Se debe asegurar que el vapor empleado en la esterilización sea de la calidad adecuada y que no contenga aditivos en un nivel tal que puedan ser causas de contaminación del producto o de los equipos.

ESTERILIZACIÓN CON CALOR SECO.-

Artículo 123°.- Cuando se emplea el proceso de esterilización con calor seco, el aire debe circular dentro de la cámara, manteniéndose una presión positiva para impedir la entrada de aire no estéril. El aire suministrado debe ser pasado por un filtro que retenga microorganismos. Si el proceso de esterilización con calor seco tiene por objeto también la eliminación de pirógenos, como parte de la validación, deberán efectuarse pruebas de su eficacia empleando endotoxinas.

ESTERILIZACIÓN POR RADIACIÓN.-

Artículo 124°.- La esterilización por radiación se usa principalmente para la esterilización de materiales y productos sensibles al calor. Debido a que muchos productos farmacéuticos y materiales de empaque son sensibles a la radiación, se permite emplear este método cuando la ausencia de efectos nocivos sobre el producto han sido confirmada experimentalmente. La radiación ultravioleta no es un método aceptable de esterilización terminal.

Artículo 125°.- La dosis de radiación debe ser medida durante el proceso de radiación. Con este fin, se deben emplear dosímetros que sean independientes de la proporción de radiación, que indiquen una medida cuantitativa de la dosis recibida por el producto mismo. Los dosímetros deben insertarse en la carga en número adecuado y suficiente cercanos unos a otros para asegurar que haya un dosímetro en la cámara en todo momento. Cuando se trata de dosímetros plásticos, deben emplearse dentro del tiempo límite de su calibración. Deben verificarse las absorbancias del dosímetro poco después de su exposición a la radiación. Los indicadores biológicos pueden emplearse solamente como un control adicional. Los discos de colores sensibles a la radiación, pueden usarse para distinguir entre los envases que han sido sometidos a la radiación y aquellos que no; dichos discos no son indicadores de una esterilización exitosa. La información obtenida debe formar parte del registro del lote.

Artículo 126°.- En los procedimientos de validación se debe asegurar que se tengan en cuenta los efectos de las variaciones en la densidad de los envases.

Artículo 127°.- Los materiales deben manipularse de tal forma que se evite la confusión entre los materiales que han sido irradiados y los que no. Cada recipiente debe contar con un sector de radiación que indique que ha sido sometido al tratamiento con radiación.

ESTERILIZACIÓN POR OXIDO DE ETILENO.-

Artículo 128°.- El oxido de etileno debe utilizarse únicamente cuando ningún otro método es viable. Durante el procedimiento de validación debe demostrarse que el gas no surte ningún efecto nocivo para el producto y que las condiciones y el tiempo asignado a la desgasificación son suficientes para reducir el gas residual y los productos de reacción hasta límites aceptables definidos para el tipo de producto o material. Dichos límites deben ser incorporados a las especificaciones.

Artículo 129°.- Es esencial el contacto entre el gas y las células microbianas; deben tomarse precauciones para evitar la presencia de organismos que puedan estar envueltos en materiales tales como cristales o proteína seca. La naturaleza y cantidad de los materiales de empaque pueden influir significativamente en el proceso.

Artículo 130°.- Antes de su exposición al gas, debe establecerse un equilibrio entre los materiales con la humedad y temperatura requeridas por el proceso. El tiempo empleado en esta operación debe considerarse en relación con la necesidad de reducir al mínimo posible el tiempo transcurrido antes de la esterilización.

Artículo 131°.- Cada ciclo de esterilización debe ser controlado mediante indicadores biológicos, utilizando un número adecuado de piezas de prueba distribuidas en toda la carga. La información obtenida por este medio debe integrar el registro del lote.

Artículo 132°.- Los indicadores biológicos deben ser almacenados y usados de conformidad con las instrucciones del fabricante, y su desempeño debe ser verificado mediante controles positivos.

Artículo 133°.- Para cada ciclo de esterilización debe mantenerse registros del tiempo empleado para completar el ciclo de la presión, de la temperatura y de la humedad dentro de la cámara durante el proceso, como también de la concentración de gas. La presión y la temperatura deben registrarse en una grafica durante todo el ciclo. Estos datos deben formar parte del registro del lote.

Artículo 134°.- Después de la esterilización, la carga debe ser almacenada en forma controlada y con la debida ventilación, para permitir que el gas residual y los productos de reacción disminuyan hasta el nivel definido. Este proceso debe ser validado.

CAPITULO XVII

DOCUMENTACIÓN

Artículo 135°.- Los documentos son indispensables para evitar errores provenientes de la comunicación verbal.

Todos los documentos deben ser diseñados, revisados y distribuidos cuidadosamente. Deben cumplir con las exigencias enunciadas en las autorizaciones de fabricación, control de calidad y de Registro Sanitario, y deben ser aprobados, firmados y fechados por personas autorizadas. Ningún documento debe modificarse sin autorización.

Si eventualmente se introduce alguna modificación en la documentación, debe ser previamente aprobada, consignada con la justificación correspondiente y firmada por las personas autorizadas.

Artículo 136°.- Los documentos deben revisarse regularmente y mantenerse actualizados. Debe establecerse los sistemas por el cual se impida el uso accidental de documentos ya modificados.

Artículo 137°.- Los datos de los documentos de compras deben describir claramente al producto. Debe definirse en un procedimiento, las responsabilidades concernientes a la confección de la orden de compra, el tipo de información o de requisitos a ser mencionados.

Artículo 138.- Los registros deben ser efectuados o completados al mismo tiempo que se desarrollan las operaciones, para que todas las actividades relacionadas con la manufactura de los productos, puedan tener seguimiento.

Artículo 139°.- La empresa debe poseer documentación acerca de los procedimientos de:

- a) Muestreo de materia prima y material de empaque;
- b) Procedimientos para el etiquetado interno, cuarentena y almacenamiento de materia prima;
- c) Procedimientos de fabricación;
- d) Procesos de llenado y empaque, métodos de inspección de maquinas y equipos;
- e) Limpieza y desinfección de maquinas utilizadas durante la manufactura;
- f) Acciones a llevar a cabo antes de comenzar una operación de producción;
- g) Medidas a tomar y métodos a seguir en caso de no conformidad de materias primas, componentes en graneles, productos terminados;

- h) Calibración y mantenimiento de instrumentos de medición;
- i) Reclamos, quejas y retiro de productos; y
- j) Procedimientos analíticos.

Artículo 140.- Se debe tener procedimientos con una descripción detallada de las operaciones para elaborar un producto, al igual que procedimientos para envasado de cada producto;

Artículo 141°.- Las especificaciones deben ser aprobadas por el Sistema de Calidad y mantenerse en el Departamento de Control de Calidad. Deben describir los requerimientos que deben cumplir las materias primas, materiales de empaque, graneles, semiterminados y productos terminados y efectuarse revisiones periódicas a las mismas.

Las especificaciones deben precisar los siguientes detalles:

- a) Nombre de la materia prima, material de empaque, producto en granel o semielaborado y terminado;
- b) Requerimientos cualitativos (químicos, físicos, microbiológicos) y cuantitativos;
- c) Fecha de reanálisis si se requiere; y
- d) Referencia de métodos utilizados.

Artículo 142°.- Se deben realizar operaciones de registro y supervisión en cada etapa de fabricación, envasado y acondicionamiento.

Artículo 143°.- Las etiquetas colocadas en los recipientes, equipos o instalaciones deben ser claras, precisas e inequívocas, preparadas con formato establecido por la compañía. Es conveniente usar colores y palabras para indicar la condición en que se encuentra el producto, (cuarentena, aprobado, rechazado, limpio, otros).

Artículo 144°.- Debe existir una fórmula maestra autorizada, para cada producto y tamaño de lote que vaya a fabricarse, la que se debe incluir:

- a) Nombre completo del producto, código de referencia y tamaño del lote;
- b) Relación de materiales a ser utilizados, incluyendo los ingredientes que desaparecen en el proceso y la cantidad de cada uno;
- c) Rendimientos esperados para el producto final, con los límites de aceptación y de los productos intermedios relevantes, cuando sea necesario;
- d) Descripción de los procesos y localización de los principales equipos a ser utilizados;
- e) Descripción detallada de las instrucciones de proceso;
- f) Instrucciones para los controles en proceso, con sus respectivas especificaciones;
- y
- g) Requisitos para el almacenamiento de los productos, incluyendo contenido, etiquetado y condiciones especiales de almacenamiento.

Artículo 145°.- Las empresas mantendrán la documentación legalmente exigible, la que puede conservarse junta en un mismo lugar o en distintos departamentos pertinentes para fines de consulta.

GLOSARIO

Los términos empleados en este Manual tienen las siguientes definiciones:

CALIBRACIÓN.- Conjunto de operaciones que establece, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición (especialmente de pesada), registro y control, o los valores representados por una medición de material, y los correspondientes valores conocidos de un patrón de referencia. Es preciso establecer los límites de aceptación de los resultados de las mediciones.

CERTIFICADO DE ANÁLISIS.- Es el documento técnico – sanitario emitido por el Centro Nacional de Control de Calidad, por un laboratorio acreditado en el Perú o por el Organismo Certificador del país de origen, en el que se reportan los resultados de la totalidad de los análisis o pruebas requeridas por las obras oficiales, obras no oficiales o técnica propia del fabricante para un lote de producto, según corresponda. Cuenta con conclusiones basadas en los resultados analíticos obtenidos.

CONTROL DE CALIDAD.- Conjunto de procedimientos, técnicas y actividades operativas, destinados a medir, confrontar y verificar que un producto cumpla con las características y especificaciones planificadas.

CONTROLES EN PROCESO.- Controles efectuados durante la producción con el fin de monitorear, y si fuera necesario, ajustar el proceso para asegurar que el producto esté conforme a las especificaciones. El control del medio ambiente o del equipo puede también considerarse como parte del control en proceso.

EMPACADO.- Todas las operaciones, incluyendo las de llenado y etiquetado a las que tiene que ser sometido un producto a granel para que se convierta en un producto terminado.

ESPECIFICACIONES.- Documento que escribe detalladamente las condiciones que deben reunir los productos o materiales usados u obtenidos durante la fabricación, hasta obtener el producto terminado. Las especificaciones sirven de base para la evaluación de la calidad.

GARANTIA DE LA CALIDAD.- Es el conjunto de medidas que se adoptan para asegurar que los insumos empleados en la fabricación sean de la calidad requerida para el uso al que están destinados.

LOTE.- Una cantidad definida de materia prima, material de envasado o producto procesado en un solo proceso o en una serie de procesos, de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, que se caracterice por la homogeneidad que se busca en el producto.
A veces es preciso dividir un lote en una serie de sub-lotes, que más tarde se juntan de nuevo para formar un lote final homogéneo.

MATERIA PRIMA.- Toda sustancia de calidad empleada en la fabricación de un producto, excluyendo los materiales de envasado y empaque.

MATERIALES.- Término que abarca los insumos y material de empaque.

MATERIALES DE EMPAQUE.- Cualquier material, incluyendo el material impreso, empleado en el empaqueo de un producto, excluyendo todo envase exterior utilizado para el transporte o embarque. Los materiales de empaqueo se consideran primarios cuando están destinados a estar en contacto directo con el producto, y secundarios cuando no lo están.

NUMERO DE LOTE.- Es una combinación definida de número y letras que responden a una codificación que permite identificar el lote: mes, año de fabricación y número de serie.

PERSONA AUTORIZADA.- Persona responsable de autorizar la liberación de los lotes del producto terminado para su venta.

La documentación de un lote del producto terminado debe ser firmada por una persona responsable del departamento de producción. Los resultados de controles deben ser firmados por una persona responsable del departamento de control de calidad, para que pueda autorizarse la liberación del lote.

PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN ESTANDARIZADO.- Procedimiento escrito autorizado que contiene instrucciones para realizar operaciones que no necesariamente son específicas para un producto o material determinado, sino de naturaleza más general (por ejemplo: manejo, mantenimiento y limpieza de equipos; limpieza de instalaciones y control ambiental; muestreo e inspección). Algunos procedimientos de esta naturaleza pueden utilizarse como complemento de la documentación específica para un producto, sea ésta una documentación maestra o referente a la producción de lotes.

PRODUCCIÓN.- Todas las operaciones involucradas en la preparación de un producto, desde la recepción de los materiales, a través del proceso y el envasado, hasta llegar al producto terminado.

PRODUCTO TERMINADO.- Producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, incluyendo el empaqueo en su envase final y etiquetado.

PROTOCOLO ANALÍTICO.- Es un informe técnico emitido por el Laboratorio de Control de Calidad del fabricante, suscrito por el o los profesionales responsables, en el que se señala los análisis realizados en todos sus componentes, los límites y los resultados obtenidos en dichos análisis, con arreglo a las exigencias y metodología declarada por el interesado en su solicitud.

Mediante el protocolo de análisis se garantiza la calidad del producto cuyo registro se solicita.

REGISTRO DE LOTES.- Todos los documentos relacionados con la fabricación de un lote de producto a granel o producto terminado. Estos documentos contienen una historia de cada lote del producto y las circunstancias pertinentes a la calidad del producto final.

REGISTRO DE MANUFACTURA.- Documento en el que se verifica paso a paso un proceso de fabricación, registrándose los puntos críticos.

REGISTRO SANITARIO.- Instrumento legal otorgado por la DIGEMID, que autoriza la fabricación, importación y comercialización de los insumos o material de uso medico-quirúrgico u odontológico y productos sanitarios, en el cual se recoge la composición o formulación detalladas del producto y las especificaciones de la farmacopea u otras especificaciones reconocidas de sus componentes que lo requieran, así como del producto final, y que incluye detalles sobre envasado, etiquetado y fecha de vencimiento del mismo si lo requiere.

REPROCESO.- Reelaboración de todo o parte de un lote de producto de calidad inaceptable en una etapa definida de la producción de tal forma que su calidad se eleve hasta ser aceptable, por medio de una o mas operaciones adicionales.

VALIDACIÓN.- Acción que demuestra, en forma documentada, que todo procedimiento utilizado para la fabricación, el acondicionado o el control de un producto, conducen efectivamente a obtener los resultados esperados.