

Normas sobre medicamentos
de la Unión Europea

Volumen 4

Normas de correcta fabricación

Medicamentos de uso humano
y medicamentos veterinarios

Edición de 1999



COMISIÓN EUROPEA
Dirección General III – Industria
Productos farmacéuticos y cosméticos

NORMAS SOBRE MEDICAMENTOS DE LA UNIÓN EUROPEA

Volumen 1 Legislación farmacéutica

Medicamentos de uso humano

Volumen 2 Nota explicativa para los solicitantes

Medicamentos de uso humano

Volumen 3 Directrices

Medicamentos de uso humano

Volumen 4 Normas de correcta fabricación

Medicamentos de uso humano y medicamentos veterinarios

Volumen 5 Legislación farmacéutica

Medicamentos veterinarios

Volumen 6 Nota explicativa para los solicitantes

Medicamentos veterinarios

Volumen 7 Directrices

Medicamentos veterinarios

Volumen 8 Límites máximos de residuos

Medicamentos veterinarios

Volumen 9 Farmacovigilancia

Medicamentos de uso humano y medicamentos veterinarios

PREFACIO

La industria farmacéutica de la Comunidad Europea mantiene un elevado nivel de Garantía de Calidad en el desarrollo, control y fabricación de medicamentos. El sistema de autorizaciones de comercialización garantiza que todos los medicamentos son evaluados por una autoridad competente para asegurar el cumplimiento de los niveles actuales de seguridad, calidad y eficacia. Por otro lado, el sistema de autorizaciones de fabricación garantiza que todos los productos autorizados en el mercado europeo son fabricados solamente por fabricantes autorizados, cuyas actividades son inspeccionadas periódicamente por las autoridades competentes. Las autorizaciones de fabricación se exigen a todos los fabricantes de medicamentos de la Comunidad Europea, con independencia de que sus productos se vendan dentro o fuera de la Comunidad.

La Comisión adoptó en 1991 dos directivas que establecen principios y directrices de Normas de Correcta Fabricación (GMP) para medicamentos, la primera relativa a medicamentos de uso humano (Directiva 91/356/CEE). En la Guía de normas correctas de fabricación se publican directrices detalladas de acuerdo con esos principios que se utilizarán en la evaluación de las solicitudes de autorización de fabricación y servirán de instrumento para la inspección de los fabricantes de medicamentos.

Los principios de Normas de Correcta Fabricación y las directrices detalladas se aplicarán a todas las operaciones que requieran la autorización a que hacen mención el artículo 16 de la Directiva 75/319/CEE y el artículo 24 de la Directiva 81/851/CEE modificada. También son importantes para todos los demás procesos farmacéuticos de fabricación a gran escala, como los que se llevan a cabo en hospitales, para la preparación de productos utilizados en ensayos clínicos, y para la venta al por mayor, en su caso.

Todos los Estados Miembros y la industria misma coinciden en afirmar que las exigencias de Normas de Correcta Fabricación aplicables a la fabricación de medicamentos veterinarios son las mismas que las aplicables a la fabricación de medicamentos para uso humano. En dos anexos específicos, uno para medicamentos veterinarios y otro para medicamentos inmunológicos veterinarios se hacen determinados ajustes a las directrices de las Normas de Correcta Fabricación.

La Guía se presenta en capítulos, cada uno de los cuales va encabezado por un principio. El capítulo 1, sobre gestión de la calidad, desarrolla el concepto fundamental de Garantía de Calidad aplicado a la fabricación de medicamentos. A continuación, cada capítulo tiene un principio en el que se esbozan los objetivos de garantía de la calidad de dicho capítulo y un texto que ofrece suficientes detalles para que los fabricantes se den cuenta de los puntos fundamentales que deben observar cuando apliquen el principio.

Además de los principios generales de las Normas de Correcta Fabricación presentadas en los 9 capítulos de esta Guía, se incluye una serie de anexos que dan detalles acerca de áreas específicas de actividad. En el caso de algunos procesos de fabricación, se aplicarán simultáneamente diferentes anexos (p. ej., anexo sobre preparados estériles y sobre radiofármacos o sobre medicamentos biológicos).

Se ha añadido, después de los anexos, un glosario de los términos utilizados en la Guía.

La primera edición de la Guía se publicó en 1989 e incluía un anexo sobre fabricación de medicamentos estériles. En esta nueva edición no se han modificado ni los requisitos básicos ni el primer anexo, y los fabricantes deben atenerse a las disposiciones de los mismos al menos desde el 1 de enero de 1992. En esta segunda edición se han incluido nueve anexos más sobre fabricación de medicamentos destinados a uso en el hombre.

Se aprobaron en 1991 y, aunque se les dio amplia difusión antes de aprobarlos, se acordó que los fabricantes tendrían de plazo hasta el 1 de enero 1993 para cumplir sus disposiciones. La Directiva 91/412/CEE relativa a las Normas de Correcta Fabricación para medicamentos veterinarios entrará en vigor el 23 de julio de 1993 y los fabricantes de medicamentos veterinarios deberán atenerse a las disposiciones de la Guía, incluidos los dos nuevos anexos sobre medicamentos veterinarios, no más tarde de esa fecha.

Por lo que respecta a la fabricación de los principios activos, se acordó considerar como referencia adecuada para los fabricantes y como fundamento para la inspección por las autoridades competentes la "Directriz para la fabricación de principios activos farmacológicos" publicada por la Convención de Inspección Farmacéutica de 6 de junio de 1987 (disponible en la Secretaria de la AELC, Ginebra)

La Guía no tiene el objetivo de tratar los aspectos de seguridad del personal que interviene en la fabricación. Esto puede revestir particular importancia en la fabricación de determinados medicamentos como los biológicos, radiactivos y de elevada actividad, pero éstos caen bajo el amparo de otras disposiciones comunitarias o de la legislación nacional.

En toda la Guía se parte del supuesto de que los requisitos de la autorización de comercialización relativos a la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos se incorporan sistemáticamente a todos los acuerdos que realiza el titular de la autorización de fabricación en relación con la fabricación, control y comercialización de sus productos.

Esta Guía se ha escrita con la intención de que sustituya a las directrices nacionales u otros requisitos relativos a las Normas de Correcta Fabricación.

Se admite que existen métodos aceptables, distintos de los descritos en la presente Guía, que responden a las normas del presente documento. Esta Guía no pretende restringir de ninguna forma el desarrollo de cualesquiera nuevos conceptos o nuevas tecnologías, que se hayan validado y proporcionen un nivel de Garantía de Calidad equivalente al menos al nivel establecido en la Guía.

Se revisará periódicamente y está previsto modificarla para mantenerla actualizada.

ÍNDICE

PREFACIO	iii
DIRECTIVAS	1
Directiva 91/356/CEE de la Comisión de 13 de junio de 1991 por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano	3
Directiva 91/412/CEE de la Comisión de 23 de julio de 1991 por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos veterinarios.....	11
GUÍA DE NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS....	19
EXIGENCIAS BÁSICAS	21
CAPÍTULO 1 GESTIÓN DE LA CALIDAD.....	23
Principio.....	23
Garantía de calidad.....	23
Control de calidad.....	25
CAPÍTULO 2 PERSONAL.....	27
Principio.....	27
Normas generales.....	27
Personal responsable.....	27
Formación.....	29
Higiene del personal	30
CAPÍTULO 3 LOCALES Y EQUIPO	31
Principio.....	31
Locales.....	31
Normas generales.....	31
Zona de producción	31
Zonas de almacenamiento.....	32
Zonas de control de calidad.....	33
Zonas auxiliares.....	33
Equipo.....	34
CAPÍTULO 4 DOCUMENTACIÓN.....	35
Principio.....	35
Normas generales.....	35
Documentos necesarios	36
Especificaciones	36
Especificaciones de los materiales de partida y de acondicionamiento.....	36
Especificaciones de productos intermedios y a granel	37
Especificaciones de los productos terminados	37
Fórmula Patrón y Método Patrón	37

Instrucciones de acondicionamiento	38
Protocolos de producción de lotes.....	38
Protocolo de Acondicionamiento de Lotes.....	39
Procedimientos y registros.....	40
Recepción.....	40
Muestreo.....	41
Ensayos.....	41
Otros	41
CAPÍTULO 5 PRODUCCIÓN.....	43
Principio.....	43
Normas generales.....	43
Prevención de la contaminación cruzada en la producción.....	44
Validación.....	45
Materiales de partida.....	45
Operaciones de elaboración productos intermedios y a granel.....	46
Materiales de acondicionamiento	47
Operaciones de acondicionamiento.....	47
Productos terminados	48
Materiales rechazados, recuperados y devueltos.....	49
CAPÍTULO 6 CONTROL DE CALIDAD	51
Principio.....	51
Normas generales.....	51
Buenas prácticas de laboratorio en control de calidad.....	51
Documentación.....	52
Muestreo.....	52
Ensayos.....	53
CAPÍTULO 7 FABRICACIÓN Y ANALÍISIS POR CONTRATO	55
Principio.....	55
Normas generales.....	55
Agente contratante	55
Agente contratado.....	56
Contrato.....	56
CAPÍTULO 8 RECLAMACIONES Y RETIRADA DE PRODUCTOS	59
Principio.....	59
Reclamaciones.....	59
Retiradas	60
CAPÍTULO 9 AUTOINSPECCIÓN.....	61
Principio.....	61
ANEXOS.....	63
ANEXO 1 FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.....	65
Principio.....	65
Normas generales.....	65
Tecnología de aislador.....	68
Tecnología de soplado/llenado/ <i>sellado</i>	69
Productos esterilizados al final del proceso.....	69
Preparación aséptica	70

Personal.....	70
Locales.....	72
Equipo.....	73
Desinfección.....	73
Elaboración.....	74
Esterilización.....	75
Esterilización por calor.....	76
Calor húmedo.....	77
Calor seco.....	77
Esterilización por radiación.....	77
Esterilización con óxido de etileno.....	78
Filtración de medicamentos que no pueden esterilizarse en su envase final.....	79
Acabado de productos estériles.....	79
Control de calidad.....	80
ANEXO 2 FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS PARA USO HUMANO.....	81
Objetivo.....	81
Principio.....	81
Personal.....	82
Instalaciones y equipo.....	83
Alojamiento y cuidado de los animales.....	84
Documentación.....	85
Producción.....	85
Materiales de partida.....	85
Sistema de lote de siembra y de banco de clulas.....	85
Principios de funcionamiento.....	86
Control de calidad.....	87
ANEXO 3 FABRICACIÓN DE RADIOFÁRMACOS.....	89
Principio.....	89
Personal.....	89
Instalaciones y equipo.....	89
Producción.....	90
Control de calidad.....	90
Distribución y retirada.....	90
ANEXO 4 FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS DISTINTOS DE LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS INMUNOLÓGICOS.....	91
Fabricación de premezclas para alimentos medicamentosos.....	91
Fabricación de ectoparasiticidas.....	92
Fabricación de medicamentos veterinarios que contengan penicilinas.....	92
Conservación de las muestras (punto 1.4 viii y punto 6.14).....	92
Medicamentos veterinarios estériles.....	92
ANEXO 5 FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS INMUNOLÓGICOS VETERINARIOS.....	93
Principio.....	93
Personal.....	93
Instalaciones.....	94
Equipo.....	97
Animales y sus alojamientos.....	98
Desinfección y/o eliminación de residuos.....	99
Producción.....	99

Materiales de partida.....	99
Medios	100
Sistema de lote de siembra y de banco de clulas	100
Principios de funcionamiento.....	101
Control de calidad	103
ANEXO 6 FABRICACIÓN DE GASES MEDICINALES	105
Personal	105
Instalaciones y equipo.....	105
Producción y control de calidad.....	106
Etiquetado.....	108
Almacenamiento y entrega.....	108
ANEXO 7 FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS MEDICINALES...	109
Principios.....	109
Instalaciones.....	109
Áreas de almacenamiento.....	109
Área de produccin.....	109
Documentación.....	109
Especificaciones de los materiales de partida	109
Instrucciones de elaboracin.....	110
Toma de muestras.....	110
Control de calidad	111
ANEXO 8 TOMA DE MUESTRAS DE MATERIALES DE PARTIDA Y DE ALMACENAMIENTO.....	113
Principio.....	113
Personal	113
Materiales de partida.....	113
Material de acondicionamiento	114
ANEXO 9 FABRICACIÓN DE LÍQUIDOS, CREMAS Y POMADAS.....	115
Principios.....	115
Instalaciones y equipo.....	115
Producción	115
ANEXO 10 FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS EN AEROSOL PRESURIZADO CON DOSIFICADOR, PARA INHALACIÓN.....	117
Principio.....	117
General.....	117
Instalaciones y equipo.....	117
Producción y control de calidad.....	118
ANEXO 11 SISTEMAS INFORMATIZADOS	119
Principio.....	119
Personal	119
Validación.....	119
Sistema.....	119
ANEXO 12 USO DE LAS RADIACIONES IONIZANTES EN LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS	123
Introducción.....	123
Responsabilidades.....	123

Dosimetra	124
Validación del proceso	124
Prueba de puesta en marcha de la planta	125
General	125
Irradiadores Gamma	125
Irradiadores de haz de electrones	126
Nueva prueba de puesta en marcha	127
Instalaciones	127
Procesado	127
Irradiadores Gamma	128
Irradiadores de haz de lectrones	128
Documentación	129
Control microbiológico	129
ANEXO 13 FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN	131
Introducción	131
Gestión de la calidad	132
Personal	132
Locales y equipo	132
Documentación	133
Pedido	133
Expediente de especificaciones del producto	133
Fórmula de fabricación e instrucciones de elaboración	134
Instrucciones de acondicionamiento	134
Instrucciones de etiquetado	134
Registros de fabricación y acondicionamiento de los lotes	135
Producción	136
Materiales de partida	136
Operaciones de fabricación	136
Principios aplicables al producto de comparación	136
Código de aleatorización	137
Operaciones de enmascaramiento	137
Control de calidad	137
Aprobación de lotes	138
Libre circulación	138
Fabricación y análisis por contrato	138
Reclamaciones	138
Retiradas y devoluciones	139
Envío – Devolución – Destrucción	139
Envío	139
Devoluciones	140
Destrucción	140
ANEXO 14 FABRICACIÓN DE PRODUCTOS DERIVADOS DE SANGRE O PLASMA HUMANO	141
Principio	141
Gestión de calidad	142
Locales y equipo	142
Recogida de sangre	142
Producción y control de calidad	143
Procedimientos de fraccionamiento y purificación	144
Archivo de muestras	146

■ Índice

Productos celulares y sangre completa.....	146
GLOSARIO.....	147
GLOSARIO.....	149

DIRECTIVAS

DIRECTIVA 91/356/CEE DE LA COMISIÓN

Directiva 91/356/CEE de la Comisión de 13 de junio de 1991 por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano

(DO n° L 193 de 17. 7. 1991, p. 30)

LA COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Económica Europea,

Vista la Directiva 75/319/CEE del Consejo, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias o administrativas sobre especialidades farmacéuticas ⁽¹⁾, cuya última modificación la constituye la Directiva 89/381/CEE ⁽²⁾, y, en particular, su artículo 19 *bis*,

Considerando que todos los medicamentos de uso humano fabricados o importados en la Comunidad, incluidos los medicamentos destinados a la exportación, deben fabricarse de acuerdo con los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de medicamentos;

Considerando que, de conformidad con las legislaciones nacionales, los Estados Miembros pueden exigir el respeto de esos principios de las prácticas correctas de fabricación en el curso de la fabricación de medicamentos destinados a pruebas clínicas;

Considerando que las líneas directrices detalladas, mencionadas en el artículo 19 *bis* de la Directiva 75/319/CEE, han sido publicadas por la Comisión previa consulta a los servicios de inspección farmacéutica de los Estados Miembros en forma de una *Guía de las Normas de Correcta Fabricación de medicamentos*;

Considerando que es necesario que todos los fabricantes procedan a la gestión eficaz de la calidad de sus operaciones de elaboración, y que esto implica la aplicación de un sistema de garantía de la calidad farmacéutica;

Considerando que los agentes que representan a las autoridades competentes deben informar acerca del cumplimiento por el fabricante de las prácticas correctas de fabricación y que estos informes deben ser remitidos a las autoridades competentes de otro Estado miembro que haya presentado al respecto una solicitud razonada;

Considerando que los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación deben referirse principalmente al personal, instalaciones y equipo, documentación, producción, control de calidad, contratos de ejecución de obra, reclamaciones y retirada de productos y a la autoinspección;

(1) DO n° L 147 de 9. 6. 1975, p. 13.

(2) DO n° L 181 de 28. 6. 1989, p. 44.

Considerando que los principios y directrices que establece la presente Directiva se ajustan al dictamen del Comité para la adaptación al progreso técnico de las Directivas sobre la eliminación de los obstáculos técnicos al comercio en el sector de las especialidades farmacéuticas creado por el artículo 2 *ter* de la Directiva 75/318/CEE de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados Miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de especialidades farmacéuticas ⁽³⁾, cuya última modificación la constituye la Directiva 89/341/CEE ⁽⁴⁾,

HA ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA:

CAPÍTULO I

Disposiciones generales

Artículo 1

La presente Directiva establece los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de medicamentos de uso humano cuya elaboración exige la autorización a la que se refiere el artículo 16 de la Directiva 75/319/CEE.

Artículo 2

A los efectos de la presente Directiva, será de aplicación la definición de medicamento establecida en el punto 2 del artículo 1 de la Directiva 65/65/CEE del Consejo ⁽⁵⁾. Además se entenderá por:

- *fabricante*, todo titular de la autorización a la que se refiere el artículo 16 de la Directiva 75/319/CEE;
- *persona cualificada*, la persona a la que se refiere el artículo 21 de la Directiva 75/319/CEE;
- *Garantía de Calidad farmacéutica*, el conjunto de medidas adoptadas con objeto de asegurar que los medicamentos sean de la calidad requerida para el uso al que están destinados;
- *prácticas correctas de fabricación*, la parte de la Garantía de Calidad que asegura que los medicamentos son elaborados y controlados de manera constante de acuerdo con las normas de calidad apropiadas para el uso al que están destinados.

Artículo 3

Los Estados Miembros velarán, por medio de inspecciones repetidas como las previstas en el artículo 26 de la Directiva 75/319/CEE, por que los fabricantes respeten los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación que establece la presente Directiva.

⁽³⁾ DO n° L 147 de 9. 6. 1975, p. 1.

⁽⁴⁾ DO n° L 142 de 25. 5. 1989, p. 11.

⁽⁵⁾ DO n° 22 de 9. 2. 1965, p. 369/65.

Para la interpretación de estos principios y directrices, los fabricantes y los agentes de la autoridad competente seguirán las directrices detalladas a que se refiere el artículo 19 bis de la Directiva 75/319/CEE. Estas directrices detalladas han sido publicadas por la Comisión en la *Guía de Normas de Correcta Fabricación de medicamentos* y en sus Anexos (Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, *Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea*, volumen IV).

Artículo 4

Los fabricantes velarán por que todas las operaciones de elaboración se lleven a cabo de conformidad con las prácticas correctas de fabricación y con la autorización de fabricación.

Para los medicamentos importados de países terceros, los importadores se asegurarán de que los medicamentos hayan sido elaborados por fabricantes debidamente autorizados que se hayan ajustado a Normas de Correcta Fabricación equivalentes, por lo menos, a las establecidas por la Comunidad.

Artículo 5

Los fabricantes velarán por que todas las operaciones de elaboración sujetas a una autorización de comercialización se lleven a cabo de conformidad con la información facilitada en la solicitud de autorización de comercialización aceptada por las autoridades competentes.

Los fabricantes revisarán periódicamente sus métodos de elaboración a la luz del progreso científico y técnico. Siempre que resulte necesaria una modificación del expediente de autorización de la comercialización, la propuesta de modificación se presentará a las autoridades competentes.

CAPÍTULO II

Principios y directrices de las Prácticas Correctas de Fabricación

Artículo 6

Gestión de la calidad

Los fabricantes establecerán y aplicarán un sistema eficaz de garantía de la calidad farmacéutica en el que participarán activamente la dirección y el personal de los distintos servicios implicados.

Artículo 7

Personal

1. Los fabricantes deberán disponer de personal competente y con las cualificaciones adecuadas en todas sus instalaciones fabriles y en número suficiente para alcanzar el objetivo de garantía de la calidad farmacéutica.

2. Las tareas del personal directivo y de supervisión, incluido el personal cualificado, responsable de la aplicación de las prácticas correctas de fabricación deberán definirse en la descripción de funciones. Las relaciones jerárquicas deberán definirse en un organigrama. Los organigramas y las listas de funciones se aprobarán con arreglo a los procedimientos internos del fabricante.

3. El personal a que se refiere el apartado 2 deberá disponer de los poderes suficientes para poder desempeñar correctamente sus funciones.

4. El personal recibirá formación inicial y permanente sobre la teoría y aplicación de los conceptos de garantía de la calidad y de prácticas correctas de fabricación.

5. Se establecerán y aplicarán programas de higiene adaptados a las actividades que vayan a llevarse a cabo. Estos programas incluirán procedimientos relativos a la salud, la higiene y vestuario del personal.

Artículo 8

Locales y equipo

1. Los locales y el equipo destinados a la fabricación deberán estar ubicados, diseñados, contruidos, adaptados y mantenidos de forma conveniente a las operaciones que deban realizarse.

2. La disposición, el diseño y la utilización de los locales y equipo deberán tener por finalidad reducir al mínimo el riesgo de errores y hacer posible una limpieza y mantenimiento eficaces con objeto de evitar la contaminación, la contaminación cruzada y, en general, cualquier efecto negativo sobre la calidad del producto.

3. Los locales y el equipo destinados a la realización de operaciones de elaboración esenciales para la calidad de los productos deberán reunir las condiciones adecuadas.

Artículo 9

Documentación

1. Los fabricantes deberán disponer de un sistema de documentación compuesto por las especificaciones, fórmulas de fabricación, instrucciones de elaboración y acondicionamiento, procedimientos y protocolos relativos a las diferentes operaciones de elaboración que lleve a cabo. Los documentos deberán ser claros, exentos de errores y actualizados. Deberá disponerse de documentos previamente establecidos para las operaciones y las condiciones generales de elaboración, así como los documentos específicos para la fabricación de cada lote. Este conjunto de documentos deberá permitir reconstituir el proceso de fabricación de cada lote. La documentación relativa a los lotes deberá conservarse por lo menos hasta un año después de la fecha de caducidad de los mismos o, por lo menos, hasta cinco años desde la certificación a que se refiere el apartado 2 del artículo 22 de la Directiva 75/319/CEE.

2. Cuando se utilice un sistema de tratamiento de datos electrónico, fotográfico o de otro tipo en lugar de la documentación escrita, los fabricantes deberán obtener la validación del sistema demostrando que los datos estarán adecuadamente almacenados durante el período de almacenamiento previsto. Los datos almacenados mediante estos sistemas deberán ser fácilmente accesibles en forma legible. Los datos almacenados electrónicamente estarán protegidos contra la pérdida o alteración de los mismos (por ejemplo, duplicación o copia de seguridad y transferencia a otro sistema de almacenamiento).

Artículo 10

Producción

Las diferentes operaciones de producción se llevarán a cabo de acuerdo con instrucciones y procedimientos previamente establecidos y de conformidad con las prácticas correctas de fabricación. Deberá disponerse de recursos adecuados y suficientes para la realización de controles durante el proceso de fabricación.

Se adoptarán las medidas técnicas y/o de organización adecuadas para evitar la contaminación cruzada y las mezclas de productos.

Cualquier nueva fabricación o modificación importante de un proceso de fabricación deberá ser validada. Las fases críticas de los procesos de fabricación serán revalidadas periódicamente.

Artículo 11

Control de calidad

1. Los fabricantes establecerán y mantendrán un departamento de control de la calidad. Este departamento será independiente de otros y estará bajo la autoridad de una persona que tenga las cualificaciones necesarias.

2. El departamento de control de la calidad deberá disponer de uno o más laboratorios de control con el personal y equipo adecuados para llevar a cabo los análisis y pruebas necesarios en relación con los materiales de partida y los materiales de acondicionamiento así como los controles de los productos intermedios y acabados. Podrá autorizarse, de conformidad con el artículo 12, el recurso a laboratorios externos una vez concedida la autorización a que se refiere la letra b) del artículo 5 de la Directiva 75/319/CEE.

3. Durante el control definitivo de los productos acabados previo a su venta o distribución, el departamento de control de la calidad, además de los resultados analíticos, tendrá en cuenta los otros elementos indispensables como las condiciones de producción, los resultados de los controles durante el proceso, el examen de los documentos de fabricación y la conformidad de los productos con sus especificaciones (incluido el acondicionamiento final).

4. Se guardarán muestras de cada lote de productos acabados durante al menos un año a partir de la fecha de caducidad. A menos que en el Estado miembro donde se realice la fabricación se exija un período más largo, deberán conservarse muestras de los materiales de partida (que no sean disolventes, gases y agua) durante un mínimo de dos años desde la liberación del producto terminado. Dicho período podrá abreviarse si su estabilidad, mencionada en la especificación pertinente, es inferior. Todas estas muestras deberán ponerse a disposición de las autoridades competentes.

Para determinados medicamentos fabricados individualmente o en pequeñas cantidades, o cuando su almacenamiento pudiere plantear problemas especiales, se podrán definir otras condiciones de muestreo y de conservación de muestras en acuerdo con la autoridad competente.

Artículo 12

Contratos de ejecución de obra

1. Cualquier operación de elaboración, o relacionada con la fabricación, que se lleve a cabo en virtud de un contrato estará sujeta a un contrato escrito entre la parte que encomienda la obra y el ejecutante.
2. El contrato deberá precisar las responsabilidades de cada parte y, en particular, el respeto de las prácticas correctas de fabricación por parte del ejecutante y la manera en que la(s) persona(s) cualificada(s) responsable (s) de la aprobación asumirá(n) su plena responsabilidad.
3. El ejecutante no subcontratará ninguna parte de los trabajos que le hayan sido confiados en virtud del contrato sin la autorización escrita de la otra parte contratante.
4. El ejecutante respetará los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación y se someterá a las inspecciones que lleven a cabo las autoridades competentes de conformidad con lo dispuesto en el artículo 26 de la Directiva 75/319/CEE.

Artículo 13

Reclamaciones y retirada de productos

Los fabricantes deberán disponer de un sistema de registro y de examen de las reclamaciones, así como de un sistema eficaz de retirada rápida y permanente de los medicamentos presentes en la red de distribución. Toda reclamación relativa a deficiencias será registrada y examinada por el fabricante. El fabricante informará a la autoridad competente de cualquier deficiencia que pudiere provocar la retirada de un medicamento o restricciones anormales del suministro. Siempre que sea posible, se indicará también el país de destino. Toda retirada de un medicamento se efectuará de conformidad con el artículo 33 de la Directiva 75/319/CEE.

Artículo 14

Autoinspección

Los fabricantes procederán a efectuar autoinspecciones repetidas que formarán parte del sistema de garantía de la calidad para controlar la aplicación y el respeto de las prácticas correctas de fabricación y para proponer cualquier medida correctora necesaria. Se llevarán registros de tales autoinspecciones y de toda medida correctora adicional.

CAPÍTULO III

Disposiciones finales

Artículo 15

Los Estados Miembros adoptarán las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas necesarias para cumplir la presente Directiva, a más tardar, el 1 de enero de 1992. Informarán inmediatamente de ello a la Comisión.

Cuando los Estados Miembros adopten dichas disposiciones, éstas harán referencia a la presente Directiva o irán acompañadas de dicha referencia en su publicación oficial. Los Estados Miembros establecerán las modalidades de la mencionada referencia.

Artículo 16

Los destinatarios de la presente Directiva serán los Estados Miembros.

Hecho en Bruselas, el 13 de junio de 1991.

Por la Comisión

Martin BANGEMANN

Vicepresidente

DIRECTIVA 91/412/CEE DE LA COMISIÓN

Directiva 91/412/CEE de la Comisión de 23 de julio de 1991 por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos veterinarios

LA COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Económica Europea,

Vista la Directiva 81/851/CEE del Consejo, de 28 de septiembre de 1981, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados Miembros sobre medicamentos veterinarios ⁽¹⁾, cuya última modificación la constituye la Directiva 90/676/CEE ⁽²⁾ y, en particular, su artículo 27 *bis*,

Vista la Directiva 90/677/CEE del Consejo, de 13 de diciembre de 1990, por la que se amplía el ámbito de aplicación de la Directiva 81/851/CEE relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados Miembros sobre medicamentos veterinarios y por la que se establecen disposiciones adicionales para los medicamentos veterinarios inmunológicos ⁽³⁾,

Considerando que todos los medicamentos veterinarios fabricados o importados en la Comunidad, incluidos los medicamentos destinados a la exportación, deben fabricarse de acuerdo con los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación;

Considerando que, de conformidad con las legislaciones nacionales, los Estados Miembros pueden exigir el respeto de esos principios de prácticas correctas de fabricación en el curso de la fabricación de medicamentos destinados a pruebas clínicas;

Considerando que las directrices detalladas contempladas en el artículo 27 *bis* de la Directiva 81/851/CEE han sido publicadas por la Comisión en consulta con los servicios de inspección farmacéutica de los Estados Miembros en forma de un *Guía de las Normas de Correcta Fabricación de medicamentos*;

Considerando que es necesario que todos los titulares de una autorización de fabricación asuman una gestión eficaz de la calidad de sus operaciones de elaboración, y que esto implica la aplicación de un sistema de Garantía de Calidad farmacéutica;

Considerando que los agentes que representan a las autoridades competentes deben informar acerca del cumplimiento de las prácticas correctas de fabricación y que estos informes deben ser remitidos a las autoridades competentes de cualquier Estado miembro que haya presentado al respecto una solicitud razonada;

Considerando que los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación deben referirse principalmente al personal, instalaciones y equipo, documentación, producción, control de calidad, contratos de ejecución de obra, reclamaciones y retirada de productos y a la autoinspección;

⁽¹⁾ DO n° L 317 de 6. 11. 1981, p. 1.

⁽²⁾ DO n° L 373 de 31. 12. 1990, p. 15.

⁽³⁾ DO n° L 373 de 31. 12. 1990, p. 26.

Considerando que los principios y directrices que establece la presente Directiva se ajustan al dictamen del Comité para la adaptación al progreso técnico de las Directivas sobre la eliminación de los obstáculos técnicos al comercio en el sector de los medicamentos veterinarios creado por el artículo 2 ter de la Directiva 81/852/CEE del Consejo, de 28 de septiembre de 1981, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados Miembros sobre las normas y protocolos analíticos, toxicofarmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos veterinarios ⁽⁴⁾, cuya última modificación la constituye la Directiva 87/20/CEE ⁽⁵⁾,

HA ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA:

CAPITULO I

Disposiciones generales

Artículo 1

Esta Directiva establece los principios y directrices a los que deben ajustarse las Normas de Correcta Fabricación de medicamentos veterinarios cuya elaboración exige la autorización a la que se refiere el artículo 24 de la Directiva 81/851/CEE.

Artículo 2

A los efectos de esta Directiva será de aplicación la definición de medicamento establecida en el punto 2 del artículo 1 de la Directiva 65/65/CEE del Consejo ⁽⁶⁾, así como la definición de medicamento veterinario fijada en el apartado 2 del artículo 1 de la Directiva 81/851/CEE. Además,

- por *fabricante* se entenderá todo titular de la autorización a la que se refiere el artículo 24 de la Directiva 81/851/CEE;
- por *persona cualificada* se entenderá la persona a la que se refiere el artículo 29 de la Directiva 81/851/CEE;
- por *Garantía de Calidad farmacéutica* se entenderá la totalidad de las medidas adoptadas con objeto de asegurar que los medicamentos veterinarios sean de la calidad requerida para el uso al que están destinados;
- por *Normas de Correcta Fabricación* se entenderá la parte de la Garantía de Calidad que asegura que los medicamentos son elaborados y controlados de manera constante de acuerdo con las normas de calidad apropiadas para el uso al que están destinados.

Artículo 3

Mediante la continua realización de las inspecciones a las que se refiere el artículo 34 de la Directiva 81/851/CEE, los Estados Miembros procurarán que los fabricantes respeten los principios y directrices a los que deben ajustarse las Normas de Correcta Fabricación que establece la presente Directiva.

⁽⁴⁾ DO n° L 317 de 6. 11. 1981, p. 16.

⁽⁵⁾ DO n° L 15 de 17. 1. 1987, p. 34.

⁽⁶⁾ DO n° 22 de 9. 2. 1965, p. 369/65.

Para la interpretación de estos principios y directrices a los que deben ajustarse las Normas de Correcta Fabricación, los fabricantes y los agentes de la autoridad competente seguirán las directrices detalladas a las que se refiere el artículo 27 *bis* de la Directiva 81/851/CEE. Estas directrices detalladas están publicadas por la Comisión en la *Guía de Normas de Correcta Fabricación de medicamentos* y en sus anexos (Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, *Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea*, volumen IV).

Artículo 4

Los fabricantes procurarán que todas las operaciones de elaboración se lleven a cabo de conformidad con las Normas de Correcta Fabricación y con la autorización de fabricación.

Para los medicamentos veterinarios importados de países terceros, los importadores se asegurarán de que los medicamentos hayan sido elaborados por fabricantes debidamente autorizados que se hayan ajustado a Normas de Correcta Fabricación equivalentes, como mínimo, a las establecidas por la Comunidad.

Artículo 5

Los fabricantes garantizarán que todas las operaciones de elaboración sujetas a una autorización de comercialización se lleven a cabo de conformidad con la información facilitada en la solicitud de autorización de comercialización aceptada por las autoridades competentes.

Los fabricantes revisarán periódicamente sus métodos de elaboración a la luz del progreso científico y técnico. Siempre que resulte necesaria una modificación en el expediente de la autorización de comercialización, la propuesta de modificación se presentará a las autoridades competentes.

CAPITULO II

Principios y directrices a los que deben ajustarse las Normas de Correcta Fabricación

Artículo 6

Gestión de calidad

Los fabricantes establecerán y aplicarán un sistema eficaz de garantía farmacéutica en el que participarán activamente la dirección y el personal de los distintos servicios implicados.

Artículo 7

Personal

1. Los fabricantes deberán disponer de personal competente y con las cualificaciones adecuadas en todas sus instalaciones fabriles y en número suficiente para alcanzar el objetivo de garantía de la calidad farmacéutica.

2. Las tareas del personal directivo y de supervisión, incluido el personal cualificado, responsable de la aplicación de las prácticas correctas de fabricación deberán definirse en la descripción de funciones. Las relaciones jerárquicas deberán definirse en un organigrama. Los organigramas y las listas de funciones se aprobarán con arreglo a los procedimientos internos del fabricante.
3. El personal a que se refiere el apartado 2 deberá disponer de los poderes suficientes para poder desempeñar correctamente sus funciones.
4. El personal recibirá formación inicial y permanente sobre la teoría y la aplicación de los conceptos de Garantía de Calidad y de prácticas correctas de fabricación.
5. Se establecerán y aplicarán programas de higiene adaptados a las actividades que se vayan a llevarse a cabo. Estos programas incluirán procedimientos relativos a la salud, la higiene y el vestuario del personal.

Artículo 8

Locales y equipo

1. Los locales y el equipo destinados a la fabricación deberán estar ubicados, diseñados, construidos, adaptados y mantenidos de forma conveniente a las operaciones que deben realizarse.
2. aL disposición, el diseño y utilización de los locales y equipo deberán tener por finalidad reducir al mínimo el riesgo de errores y hacer posible una limpieza y mantenimiento eficaces con objeto de evitar la contaminación, la contaminación cruzada y, en general, cualquier efecto negativo sobre la calidad del producto.
3. Los locales y el equipo destinados a la realización de operaciones de elaboración esenciales para la calidad de los productos deberán reunir las condiciones adecuadas.

Artículo 9

Documentación

1. Los fabricantes deberán disponer de un sistema de documentación compuesto por las especificaciones, fórmulas de fabricación, instrucciones de elaboración y acondicionamiento, procedimientos y protocolos relativos a las diferentes operaciones de elaboración que lleve a cabo. Los documentos deberán ser claros, exentos de errores y actualizados. Deberá disponerse de documentos previamente establecidos para las operaciones y las condiciones generales de elaboración, así como de documentos específicos para la fabricación de cada lote. Este conjunto de documentos deberá permitir reconstituir el proceso de fabricación de cada lote. La documentación relativa a los lotes deberá conservarse por lo menos hasta un año después de la fecha de caducidad de los mismos, o, por lo menos, hasta cinco años desde la certificación a que se refiere el apartado 2 del artículo 30 de la Directiva 81/851/CEE.

2. Cuando se utilice un sistema de tratamiento de datos electrónico, fotográfico o de otro tipo en lugar de la documentación escrita, los fabricantes deberán obtener la validación del sistema demostrando que los datos estarán adecuadamente almacenados durante el período de almacenamiento previsto. Los datos almacenados mediante estos sistemas deberán ser fácilmente accesibles en forma legible. Los datos almacenados electrónicamente estarán protegidos contra la pérdida y el deterioro (por ejemplo, duplicación o copia de seguridad y transferencia a otro sistema de almacenamiento).

Artículo 10

Producción

Las diferentes operaciones de producción se llevarán a cabo de acuerdo con instrucciones y procedimientos previamente establecidos y de conformidad con las prácticas correctas de fabricación. Deberá disponerse de recursos adecuados y suficientes para la realización de controles durante el proceso de fabricación.

Se adoptarán las medidas técnicas y/o de organización adecuadas para evitar la contaminación cruzada y las mezclas de productos.

Cualquier nueva fabricación o modificación importante de un proceso de fabricación deberá ser validado. Las fases críticas de los procesos de fabricación serán revalidadas periódicamente.

Artículo 11

Control de calidad

1. Los fabricantes establecerán y mantendrán un departamento de control de la calidad. Este departamento será independiente de otros y estará bajo la autoridad de una persona que tenga las cualificaciones necesarias.

2. El departamento de control de calidad deberá disponer de uno o más laboratorios de control con el personal y equipo adecuados para llevar a cabo los análisis y pruebas necesarios en relación con los materiales de partida y los materiales de acondicionamiento, así como los controles de los productos intermedios y acabados. Podrá autorizarse, de conformidad con el artículo 12, el recurso a laboratorios externos una vez concedida la autorización a que se refiere el apartado 2 del artículo 10 de la Directiva 81/851/CEE.

3. Durante el control definitivo de los productos acabados previo a su venta o distribución, el departamento de control de calidad, además de los resultados analíticos, tendrá en cuenta los otros elementos indispensables como las condiciones de producción, los resultados de los controles durante el proceso, el examen de los documentos de fabricación y la conformidad de los productos con sus especificaciones (incluido el acondicionamiento final).

4. Se guardarán muestras de cada lote de productos acabados durante al menos un año a partir de la fecha de caducidad. A menos que en el Estado miembro donde se realice la fabricación se exija un período más largo, deberán conservarse muestras de los materiales de partida (que no sean disolventes, gases y agua) durante un mínimo de dos años desde la liberación del producto terminado. Dicho período podrá abreviarse si su estabilidad, mencionada en la especificación pertinente, es inferior. Todas estas muestras deberán ponerse a disposición de las autoridades competentes.

Para determinados medicamentos fabricados individualmente o en pequeñas cantidades, o cuando su almacenamiento pudiese plantear problemas especiales, se podrán definir otras condiciones de muestreo y de conservación de muestras de acuerdo con la autoridad competente.

Artículo 12

Contratos de ejecución de obra

1. Cualquier operación de elaboración, o relacionada con la fabricación, que se lleve a cabo en virtud de un contrato, estará sujeta a un contrato escrito entre la parte que encomienda la obra y el ejecutante.
2. El contrato deberá precisar las responsabilidades de cada parte y, en particular, el respeto de las prácticas correctas de fabricación por parte del ejecutante y la manera en que la(s) persona(s) cualificada(s) responsable(s) de la aprobación de cada lote asumirá(n) su plena responsabilidad.
3. El ejecutante no subcontratará ninguna parte de los trabajos que le hayan sido confiados en virtud del contrato sin la autorización escrita de la otra parte contratante.
4. El reejecutante respetará los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación y se someterá a las inspecciones que lleven a cabo las autoridades competentes de conformidad con lo dispuesto en el artículo 26 de la Directiva 81/851/CEE.

Artículo 13

Reclamaciones y retirada de productos

Los fabricantes deberán disponer de un sistema de registro y de examen de las reclamaciones, así como un sistema eficaz de retirada rápida y permanente de los medicamentos presentes en la red de distribución. Toda reclamación relativa a deficiencias será registrada y examinada por el fabricante. El fabricante informará a la autoridad competente de cualquier deficiencia que pudiere provocar la retirada de un medicamento o restricciones anormales del suministro. Siempre que sea posible, se indicará también el país de destino. Toda retirada de un medicamento se efectuará de conformidad con el artículo 42 de la Directiva 81/851/CEE.

Artículo 14

Autoinspección

Los fabricantes procederán a efectuar autoinspecciones repetidas que formarán parte del sistema de garantía de la calidad para controlar la aplicación y el respeto de las prácticas correctas de fabricación y para proponer cualquier medida correctora necesaria. Se llevarán registros de tales autoinspecciones y de toda medida correctora adicional.

CAPITULO III

Disposiciones finales

Artículo 15

Los Estados Miembros adoptarán las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas necesarias para cumplir la presente Directiva, a más tardar el 23 de julio de 1993. Informarán inmediatamente de ello a la Comisión.

Cuando los Estados Miembros adopten dichas disposiciones, éstas harán referencia a la presente Directiva o irán acompañadas de dicha referencia en su publicación oficial. Los Estados Miembros establecerán las modalidades de la mencionada referencia.

Artículo 16

Los destinatarios de la presente Directiva serán los Estados Miembros.

Hecho en Bruselas, el 23 de julio de 1991.

Por la Comisión

Martin BANGEMANN

Vicepresidente

**GUÍA DE NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN
DE MEDICAMENTOS**

EXIGENCIAS BÁSICAS

CAPÍTULO 1 GESTIÓN DE LA CALIDAD

Principio

El titular de una autorización de fabricación debe fabricar los medicamentos asegurando que los mismos son adecuados para su uso previsto, cumplen los requisitos de la autorización de comercialización y no exponen a los pacientes a riesgos debidos a defectos en la seguridad, calidad o eficacia. El logro de este objetivo de calidad es responsabilidad de la dirección de la empresa y exige la participación y el compromiso del personal de muchos departamentos diferentes y a todos los niveles dentro de la empresa, de los proveedores de la empresa y de los distribuidores. Para conseguir el objetivo de calidad de forma fiable, es necesaria la existencia de un sistema de Garantía de Calidad, diseñado globalmente y aplicado de forma adecuada, según Las Normas de Correcta Fabricación y de Control de Calidad. Este sistema debe estar documentado en todos sus aspectos y es necesario verificar su efectividad. Todas las partes del sistema de Garantía de Calidad deben estar dotadas de forma conveniente de personal competente y de locales, equipos e instalaciones adecuadas y suficientes. El titular de la autorización de comercialización y La Persona o Personas Cualificadas tienen además otras responsabilidades legales.

- 1.1 Los conceptos básicos de Garantía de Calidad, Normas de Correcta Fabricación y Control de Calidad guardan una estrecha relación entre sí. Estos conceptos se describen a continuación para llamar la atención sobre sus relaciones y sobre su importancia fundamental en la producción y control de medicamentos.

Garantía de calidad

- 1.2 La garantía de Calidad es un amplio concepto que se refiere a todos los temas que afectan, individual o colectivamente, a la calidad de un producto. Consiste en la suma total de las actividades organizadas con el objetivo de garantizar que los medicamentos posean la calidad requerida para su uso previsto. En consecuencia, la Garantía de Calidad incorpora las Normas de Correcta Fabricación junto con otros factores que escapan al ámbito de la presente Guía.

El sistema de Garantía de Calidad adecuado para la fabricación de medicamentos debe asegurar que:

- i) Los medicamentos se diseñan y desarrollan de forma que se tenga en cuenta lo requerido por las Normas de Correcta Fabricación y las Buenas Prácticas de Laboratorio;
- ii) Las operaciones de producción y control están claramente especificadas y se adoptan las Normas de Correcta Fabricación;
- iii) Las responsabilidades del personal directivo están claramente especificadas;
- iv) Se toman medidas para la fabricación, abastecimiento y utilización de los materiales correctos de partida y de acondicionamiento;
- v) Se realizan todos los controles necesarios de los productos intermedios y cualquier otro tipo de controles durante el proceso y validaciones;

- vi) El producto terminado se ha elaborado y controlado de forma correcta, según procedimientos definidos;
- vii) Los medicamentos no se venden o suministran antes de que una Persona Cualificada haya certificado que cada lote de producción se ha producido y controlado con arreglo a los requisitos de la Autorización de Comercialización y cualquier otro tipo de disposiciones relativas a la producción, control y aprobación de medicamentos;
- viii) Existen disposiciones adecuadas para garantizar, en la medida de lo posible, que los medicamentos se almacenan, distribuyen y manipulan posteriormente de forma que su calidad se mantiene íntegra hasta la fecha de caducidad;
- ix) Hay un procedimiento de autoinspección y/o auditoría de la calidad que evalúa periódicamente la efectividad y aplicabilidad del sistema de Garantía de Calidad.

Normas de Correcta Fabricación de medicamentos

1.3 Las Normas de Correcta Fabricación son la parte de Garantía de Calidad que garantiza que los productos se producen de forma homogénea y se controlan para conseguir los niveles de calidad adecuados a su uso previsto, con arreglo a los requisitos de la Autorización de Comercialización.

Las Normas de Correcta Fabricación se refieren tanto a la producción como al control de calidad. Los requisitos básicos de las NCF son los siguientes:

- i) todos los procesos de fabricación deben definir claramente, y revisarse de forma sistemática teniendo en cuenta la experiencia y demostrar que son capaces de fabricar de forma homogénea medicamentos de la calidad necesaria y que cumplan sus especificaciones;
- ii) las fases críticas de los procesos de fabricación y los cambios significativos de dichos procesos deben estar validados;
- iii) debe disponerse de todo lo necesario para el cumplimiento de las NCF, como:
 - a) personal cualificado
 - b) espacio y locales adecuados;
 - c) equipos y servicios convenientes;
 - d) materiales, envases y etiquetas correctos;
 - e) instrucciones y procedimientos aprobados;
 - f) almacenamiento y transporte adecuados;
- iv) las instrucciones y procedimientos deben estar escritos en una hoja de instrucciones con un lenguaje claro e inequívoco, aplicable específicamente a las instalaciones de que se disponga;
- v) es necesario formar a los operarios para que realicen los procedimientos de forma correcta;

- vi) es necesario registrar datos durante la fabricación, de forma manual y/o mediante instrumentos de registro, para demostrar que se cumple en la realidad todas las fases requeridas por los procedimientos e instrucciones definidas y que la cantidad y la calidad del producto son las previstas. Es necesario registrar e investigar a fondo cualquier desviación significativa;
- vii) debe conservarse de forma íntegra y accesible un protocolo de fabricación, además de los datos de la distribución, que permita reconstruir la historia completa de un lote;
- viii) la distribución de los productos a mayoristas debe minimizar el riesgo de disminuir la calidad;
- ix) debe disponerse de un sistema de retirada de los lotes de producto, a partir de sus puntos de distribución y venta;
- x) es necesario examinar las reclamaciones sobre los productos comercializados, investigar las causas de los defectos de calidad y tomar las medidas convenientes respecto a los productos defectuosos y para evitar la repetición de estos casos.

Control de calidad

1.4 El Control de Calidad es la parte de las Normas de Correcta Fabricación que se refiere al muestreo, especificaciones y ensayos, y a los procedimientos de organización, documentación y aprobación que garantizan la ejecución real de los ensayos necesarios y pertinentes y que los materiales no quedan aprobados para su uso ni los productos aprobados para su distribución y venta, hasta que su calidad haya sido considerada satisfactoria.

Los requisitos básicos de Control de Calidad son que:

- i) se dispone de las instalaciones, personal cualificado y procedimientos aprobados necesarios para la realización del muestreo, inspección y control de los materiales de partida, materiales de acondicionamiento, productos intermedios, a granel y terminados y, en su caso, para controlar las condiciones ambientales para cumplir las NCF;
- ii) el muestreo de los materiales de partida, materiales de acondicionamiento, productos intermedios, a granel y terminados se realiza por personal y métodos aprobados por el control de calidad;
- iii) los métodos de ensayo están validados;
- iv) se registran datos, de forma manual y/o con instrumentos de registro, para demostrar que se aplican realmente los procedimientos necesarios de muestreo, inspección y ensayo. Es necesario registrar e investigar a fondo cualquier desviación;
- v) los productos terminados contienen los principios activos con arreglo a la composición cuali y cuantitativa de la Autorización de Comercialización, poseen la pureza necesaria y se encuentran en envase apropiado y correctamente etiquetado;

- vi) se lleva un registro con los resultados de la inspección, y se evaluán formalmente los ensayos realizados en los materiales y productos intermedios, a granel y terminados conforme a sus especificaciones. La valoración de los productos incluye la revisión y evaluación de la correspondiente documentación de producción y el estudio de las desviaciones de los procedimientos especificados;
- vii) no se autoriza la venta ni la distribución de ningún lote de producto ante de que una persona Cualificada certifique que dicho producto cumple los requisitos de la Autorización de Comercialización;
- viii) se conservan suficientes muestras de referencia de los materiales de partida y de los productos para posibilitar el futuro examen del producto en caso necesario, y el producto se mantiene en su envase final, salvo que se produzcan envases excepcionalmente grandes.

CAPÍTULO 2 PERSONAL

Principio

El establecimiento y mantenimiento de un sistema satisfactorio de Garantía de Calidad y la correcta fabricación de medicamentos depende de las personas. Por esta razón, debe haber suficiente personal cualificado para realizar todas las tareas que corresponden al fabricante. Cada persona debe comprender claramente que responsabilidades le son atribuidas y estas responsabilidades deberán figurar en instrucciones escritas. Todo el personal debe conocer las Normas de Correcta Fabricación que le afecten y debe recibir formación inicial y continuada, incluyendo instrucciones referentes a la higiene, según sus necesidades.

Normas generales

- 2.1 El fabricante debe disponer de una cantidad adecuada de personal con la cualificación y experiencia práctica necesarias. Una sola persona no debe acumular responsabilidades en exceso de forma que quede amenazada la calidad.
- 2.2 El fabricante debe disponer de un organigrama. El personal que ejerza cargos de responsabilidad debe tener una descripción de sus tareas especificadas recogidas en un documento escrito y debe disponer de la autoridad suficiente para cumplir con su responsabilidad. Estas tareas pueden delegarse en otras personas con un nivel satisfactorio de cualificación. No debe haber lagunas ni superposiciones inexplicadas en las responsabilidades del personal que tenga relación con la aplicación de las Normas de Correcta Fabricación.

Personal responsable

- 2.3 El personal responsable se compone del responsable de Producción, del responsable del Control de Calidad, y, si al menos una de estas personas no es responsable de las tareas descritas en el artículo 22 de la Directiva 75/319/CEE, la Persona o Personas Cualificadas designadas a tal fin. Normalmente, estos puestos de responsabilidad deben ser ocupados por personal en dedicación exclusiva. Los responsables de Producción y de Control de Calidad deben ser mutuamente independientes. En grandes organizaciones, puede ser necesario delegar algunas de las funciones recogidas en los puntos 2.5, 2.6 y 2.7.

2.4 Las obligaciones de la Persona o Personas Cualificadas se describen detalladamente en el artículo 22 de la Directiva 75/319/CEE y pueden resumirse de la forma siguiente:

- a) en el caso de medicamentos fabricados dentro de la Comunidad Europea, una Persona Cualificada debe garantizar que cada lote se ha producido y ensayado/comprobado con arreglo a las directivas y la autorización de comercialización (*);
- b) en el caso de medicamentos fabricados fuera de la Comunidad Europea, una Persona Cualificada debe garantizar que todo lote importado ha sido objeto, en el país importador, de las pruebas especificadas en la letra b) del apartado 1 del artículo 22;
- c) una Persona Cualificada debe certificar en un registro o documento equivalente, cuando se realizan las operaciones y antes de la aprobación, que cada lote de producción cumple lo dispuesto en artículo 22.

Las personas responsables de estas tareas deben poseer la cualificación requerida en el artículo 23 de la misma Directiva y estarán de forma permanente y continua a disposición del titular de la Autorización de Fabricación para desempeñar sus responsabilidades. Estas responsabilidades pueden delegarse, pero sólo en otra u otras Personas Cualificadas.

2.5 El responsable del departamento de Producción suele tener las siguientes responsabilidades:

- i) garantizar que los productos se fabrican y almacenan con arreglo a la documentación pertinente con el fin de obtener la calidad prevista;
- ii) aprobar las instrucciones relativas a las operaciones de producción y garantizar su estricto cumplimiento;
- iii) garantizar que los protocolos de producción son evaluados y firmados por una persona autorizada antes de su envío al departamento de control de calidad;
- iv) comprobar el mantenimiento de su departamento, locales y equipo;
- v) garantizar que se realizan las validaciones adecuadas;
- vi) garantizar que se da la formación inicial y continuada necesaria para el personal de su departamento, y que dicha formación se adecúa a las necesidades.

2.6 El responsable del departamento de Control de Calidad suele tener las siguientes responsabilidades:

- i) aprobar o rechazar, según proceda, los materiales de partida, los materiales de acondicionamiento y los productos intermedios, a granel y terminados;
- ii) evaluar los protocolos de cada lote;
- iii) garantizar que se realizan todas las pruebas necesarias;
- iv) aprobar las especificaciones, instrucciones de muestreo, métodos de ensayo y demás procedimientos de control de calidad;
- v) aprobar y controlar los análisis por contrato;

(*) Con arreglo a la Directiva 75/319/CEE y la Jurisprudencia del tribunal de Justicia de las Comunidades Europeas (Asunto 247/81), los medicamentos que hayan sido controlados de forma adecuada en la CEE por una persona cualificada no tienen que volver a someterse a control o comprobación en ningún otro Estado miembro de la Comunidad.

- vi) comprobar el mantenimiento de su departamento, locales y equipos;
- vii) garantizar que se realizan las validaciones necesarias;
- viii) garantizar que se da la formación inicial y continuada necesaria para el personal de su departamento y que dicha formación se adecúa a las necesidades.

En el Capítulo 6 se recogen otras tareas del departamento de Control de Calidad.

- 2.7 Los responsables de Producción y Control de Calidad suelen compartir o ejercer conjuntamente ciertas responsabilidades relativas a la calidad. Estas responsabilidades pueden incluir, en relación con las disposiciones nacionales:
- autorización de procedimientos escritos y otros documentos, incluyendo sus modificaciones;
 - seguimiento y control de las condiciones ambientales de la fabricación;
 - higiene industrial;
 - validación de procesos;
 - formación;
 - aprobación y control de proveedores de material;
 - aprobación y control de fabricantes contratados;
 - designación y control de las condiciones de almacenamiento de materiales y productos;
 - conservación de protocolos;
 - control del cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación
 - inspección, investigación y muestreo con el fin de controlar los factores que puedan afectar a la calidad.

Formación

- 2.8 El fabricante debe asegurar la formación de todo el personal cuyo trabajo se desarrolle en zonas de producción o en laboratorios de control (incluyendo al personal técnico, de mantenimiento y de limpieza), y la de cualquier otro personal cuyas actividades puedan afectar a la calidad del producto.
- 2.9 Además de la formación básica en la teoría y en la práctica de las Normas de Correcta Fabricación, el personal de reciente contratación debe recibir una formación adecuada a las tareas que le sean asignadas. También debe proporcionarse formación continuada y su efectividad práctica debe evaluarse de forma periódica. Debe disponerse de programas de formación, aprobados por el responsable de producción o por el responsable de control de calidad, según convenga. Debe conservarse un archivo de formación.

- 2.10 El personal que trabaje en zonas con riesgo de contaminación, como las zonas limpias o zonas donde se manejen sustancias muy activas, tóxicas, infecciosas o sensibilizantes, debe recibir formación específica.
- 2.11 Se restringirá el acceso de los visitantes o del personal no formado a las zonas de producción y control de calidad. Si esta fuera inevitable, se les dará información previa, especialmente sobre la higiene personal y la ropa protectora establecida. Dichos visitantes deben ser objeto de estrecha supervisión.
- 2.12 El concepto de Garantía de Calidad y toda las medidas que puedan mejorar su comprensión y aplicación deben tratarse a fondo durante las sesiones de formación.

Higiene del personal

- 2.13 Hay que establecer programas detallados de higiene y adaptarlos a las diferentes necesidades de la fábrica. Estos programas deben incluir procedimientos relativos a la salud, prácticas higiénicas y ropa del personal. El personal que desarrolle su trabajo en las zonas de producción y control debe comprender y seguir estrictamente dichos procedimientos. La dirección de la empresa debe fomentar estos programas de higiene y discutirlos ampliamente durante las sesiones de formación.
- 2.14 Es necesario garantizar, en la medida de lo posible, que no interviene en la fabricación de medicamentos ninguna persona afectada por una enfermedad infecciosa o que tenga heridas abiertas en la superficie del cuerpo por la ropa.
- 2.15 Todo el personal debe someterse a examen médico en el momento de su contratación. Corresponde al fabricante asegurarse de que se dan instrucciones para que se pongan en su conocimiento todos los estados de salud que puedan ser de importancia para la fabricación. Después de primer reconocimiento médico, deben realizarse otros reconocimientos cuando sea necesario para el trabajo y la salud personal.
- 2.16 Toda persona que penetre en la zona de fabricación debe llevar ropa protectora adecuada a las operaciones que deba realizar.
- 2.17 Se prohibirá comer, beber, mascar o fumar, así como guardar comida, bebida, tabaco o accesorios del fumador y medicamentos personales en las zonas de producción y almacenamiento. En general, debe prohibirse cualquier práctica antihigiénica en las zonas de fabricación o en cualquier otra zona donde el producto pueda verse afectado negativamente.
- 2.18 Debe evitarse el contacto directo entre las manos del operario y el producto expuesto, así como cualquier otra parte del equipo que entre en contacto con los productos.
- 2.19 Hay que instruir al personal sobre el uso de los equipos lavamanos.
- 2.20 En las directrices complementarias se tratan los requisitos específicos de la fabricación de grupos especiales de productos, como por ejemplo los preparados estériles.

CAPÍTULO 3 LOCALES Y EQUIPO

Principio

Los locales y el equipo deben emplazarse, diseñarse, construirse, adaptarse y mantenerse de forma conveniente a las operaciones que deban realizarse. Su disposición y diseño deben tender a minimizar el riesgo de errores y a permitir una limpieza y mantenimiento efectivos para evitar la contaminación cruzada, la acumulación de polvo o suciedad y, en general, cualquier efecto negativo sobre la calidad de los productos.

Locales

Normas generales

- 3.1 Los locales deben situarse en un entorno que, considerándolo junto con las medidas necesarias para proteger la fabricación, presente un riesgo mínimo de provocar la contaminación de los materiales o productos.
- 3.2 Los locales deben mantenerse cuidadosamente, garantizando que las operaciones de reparación y mantenimiento no supongan ningún riesgo para la calidad de los productos. Los locales deben limpiarse y, en su caso, desinfectarse con arreglo a instrucciones detalladas recogidas por escrito.
- 3.3 La iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben ser adecuadas de forma que no afecten negativamente, de manera directa o indirecta, a los productos farmacéuticos durante su fabricación y almacenamiento ni a la precisión del funcionamiento del equipo.
- 3.4 Los locales deben diseñarse y equiparse de forma que se consiga una máxima protección contra la entrada de insectos u otros animales.
- 3.5 Deben tomarse medidas para evitar la entrada de personal no autorizado. Las zonas de producción, almacenamiento y control de calidad no deben utilizarse como lugar de paso por el personal que no trabaje en las mismas.

Zona de producción

- 3.6 Con el fin de minimizar el riesgo de graves problemas médicos debidos a la contaminación cruzada, debe disponerse de instalaciones separadas y diseñadas específicamente para los fines de producción de medicamentos especiales, como productos muy sensibilizantes (por ejemplo, penicilina) o preparados biológicos (como por ejemplo procedentes de microorganismos vivos). La producción de algunos otros productos, como ciertos antibióticos, hormonas, citotóxicos, medicamentos muy activos y productos no farmacéuticos, no debe realizarse en las mismas instalaciones. Para estos productos, en casos excepcionales, puede aceptarse el principio de trabajo por campañas en las mismas instalaciones, siempre que se adopten precauciones específicas y se realicen las necesarias validaciones. La fabricación de productos tóxicos, como plaguicidas y herbicidas, no debe permitirse en locales utilizados para fabricar medicamentos.

- 3.7 Los locales deben disponerse preferentemente de forma que la producción pueda realizarse en zonas conectadas según un orden lógico, correspondiente a la secuencia de las operaciones y a los niveles requeridos de limpieza.
- 3.8 La adecuación del espacio de trabajo y de almacenamiento durante el proceso debe permitir la colocación ordenada y lógica del equipo y materiales de forma que se minimice el riesgo de confusión entre diferentes medicamentos o sus componentes, se evite la contaminación cruzada y disminuya el riesgo de omisión o ejecución errónea de cualquier fase de la fabricación o del control.
- 3.9 Cuando haya expuestos al ambiente materiales de partida o de acondicionamiento primario, o productos intermedios o a granel, las superficies interiores (paredes, suelos y techos) deben ser lisas, sin grietas ni fisuras, no deben liberar partículas y deben permitir su limpieza de forma fácil y efectiva y, en caso necesario, debe ser posible desinfectarlas.
- 3.10 Las conducciones, puntos de luz y ventilación y otros servicios deben diseñarse y situarse de forma que se evite la creación de recovecos difíciles de limpiar. En la medida de lo posible, estos equipos deben tener acceso desde el exterior de las zonas de fabricación para las operaciones de mantenimiento.
- 3.11 Los sumideros deben ser del tamaño adecuado y tener receptáculos con sifones. En la medida de lo posible, hay que evitar los canales abiertos pero, si son necesarios, deben ser poco profundos para facilitar su limpieza y desinfección.
- 3.12 Las zonas de producción deben ventilarse de forma eficaz, con instalaciones de control del aire (temperatura y, en caso necesario, humedad y filtración) adecuadas a los productos manipulados, a las operaciones realizadas y al medio ambiente exterior.
- 3.13 La pesada de los materiales de partida debe realizarse normalmente en una sala de pesadas separada y diseñada para este uso.
- 3.14 En los casos en que se produzca polvo (por ejemplo, durante las operaciones de muestreo, mezclado, elaboración o envasado de productos secos), deben tomarse medidas específicas para evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza.
- 3.15 Los locales para el acondicionamiento de medicamentos deben estar diseñados específicamente y dispuestos de forma que se eviten las confusiones y la contaminación cruzada.
- 3.16 Las zonas de producción deben estar bien iluminadas, especialmente donde se lleven a cabo controles visuales en línea.
- 3.17 Los controles durante el proceso pueden hacerse dentro de la zona de producción siempre que no supongan ningún peligro para la producción.

Zonas de almacenamiento

- 3.18 Las zonas de almacenamiento deben tener la suficiente capacidad para permitir el almacenamiento ordenado de las diversas categorías de materiales y productos: materiales de partida y acondicionamiento, productos intermedios, a granel y terminados, productos en cuarentena, aprobados, rechazados, devueltos o retirados.

- 3.19 Las zonas de almacenamiento deben estar diseñadas o adaptadas para garantizar unas buenas condiciones de almacenamiento. En especial, deben ser limpias y secas y mantenerse dentro de unos límites aceptables de temperatura. En caso de que se necesiten condiciones especiales de almacenamiento (por ejemplo, de temperatura o humedad), estas condiciones deben procurarse y comprobarse.
- 3.20 Las naves de recepción y despacho de mercancías deben proteger de las inclemencias del tiempo a los materiales y productos. Las zonas de recepción deben estar diseñadas y equipadas para permitir la limpieza, en caso necesario, de los envases del material de entrada antes de su almacenamiento.
- 3.21 Cuando la cuarentena se haga mediante almacenamiento en una zona separada, esta zona debe estar indicada claramente y su acceso debe quedar restringido al personal autorizado. Cualquier sistema eventual que sustituya a la cuarentena física debe proporcionar una seguridad equivalente.
- 3.22 Normalmente debe existir una zona separada para el muestreo de materiales de partida. Si el muestreo se realiza en la zona de almacenamiento, debe llevarse a cabo de forma que se evite la contaminación cruzada.
- 3.23 Debe disponerse de zonas separadas para el almacenamiento de materiales o productos rechazados, retirados o devueltos.
- 3.24 Los materiales o productos muy activos deben almacenarse en una zona segura.
- 3.25 Los materiales impresos de envasado se consideran de importancia crítica para la conformidad del medicamento y debe prestarse especial atención a su almacenamiento seguro.

Zonas de control de calidad

- 3.26 Los laboratorios de Control de Calidad deben estar separados de las zonas de producción. Esto es especialmente importante en el caso de laboratorios de control de productos biológicos, microbiológicos y radioisótopos, que también deben estar separados entre sí.
- 3.27 Los laboratorios de control deben estar diseñados de forma adecuada a las operaciones que deban realizarse en los mismos. Debe haber suficiente espacio para evitar confusiones y contaminación cruzada. Debe disponerse del suficiente espacio de almacenamiento en condiciones adecuadas para las muestras y los archivos.
- 3.28 Puede ser necesario disponer de salas separadas para proteger instrumentos sensibles del efecto de las vibraciones, interferencias eléctricas, humedad etc.
- 3.29 Es necesario establecer resuissitos especiales en los laboratorios que manipulen sustancias especiales, como muestras biológicas o radiactivas.

Zonas auxiliares

- 3.30 Las salas de descanso y cantinas deben estar separadas de las demás zonas.

- 3.31 Las instalaciones de vestuarios, lavabos y servicios sanitarios deben ser de fácil acceso y adecuados al número de usuarios. Los servicios sanitarios no deben estar en comunicación directa con las zonas de producción o almacenamiento.
- 3.32 Los talleres de mantenimiento deben estar separados de las zonas de producción, en la medida de lo posible. Siempre que se conserven en la zona de producción piezas y herramientas, deben mantenerse en espacios o cajones reservados a tal fin.
- 3.33 Las áreas destinadas a albergar animales deben estar bien aisladas de las demás áreas, con instalaciones independientes de acondicionamiento de aire y con entrada aparte (acceso para animales).

Equipo

- 3.34 El equipo de fabricación debe estar diseñado, emplazado y mantenido de forma adecuada a su uso previsto.
- 3.35 Las operaciones de reparación y mantenimiento no deben suponer ningún peligro para la calidad de los productos.
- 3.36 El equipo de fabricación debe estar diseñado de forma que pueda limpiarse de forma fácil y completa. La limpieza debe realizarse con arreglo a procedimientos detallados recogidos por escrito y el equipo conservarse en estado limpio y seco.
- 3.37 El equipo de lavado y limpieza debe seleccionarse y utilizarse de forma que no sea fuente de contaminación.
- 3.38 El equipo debe instalarse de forma que se evite todo riesgo de error o contaminación.
- 3.39 El equipo de producción no debe suponer ningún peligro para los productos. Las partes del equipo de producción que entren en contacto con el producto no deben reaccionar con éste, adicionarse al mismo ni absorberlo de forma que quede afectada la calidad del producto y, en consecuencia, se origine algún peligro.
- 3.40 Para las operaciones de producción y control debe disponerse de balanzas y equipos de medición de la escala y precisión adecuadas.
- 3.41 El equipo de medición, pesada, registro y control debe calibrarse y comprobarse a intervalos definidos según métodos adecuados. Debe conservarse un archivo de estas pruebas.
- 3.42 Las conducciones fijas deben estar rotuladas claramente para indicar su contenido y, cuando sea apropiado, la dirección del flujo.
- 3.43 Las conducciones de agua destilada, desionizada y, en su caso, de otros tipos deben tratarse con arreglo a procedimientos escritos que detallen los límites de la contaminación microbiológica y las medidas que deben tomarse.
- 3.44 El equipo defectuoso debe retirarse, a ser posible, de las zonas de producción y control de calidad, o, al menos, debe quedar rotulado claramente como defectuoso.

CAPÍTULO 4 DOCUMENTACIÓN

Principio

Una buena documentación constituye una parte fundamental del sistema de Garantía de Calidad. La documentación escrita claramente evita los errores propios de la comunicación oral y permite seguir la historia de los lotes. Las especificaciones, fórmulas, métodos e instrucciones de fabricación procedimientos y registros deben estar exentos de error y presentarse en forma escrita. La legibilidad de los documentos es de importancia primordial.

Normas generales

- 4.1 Las especificaciones describen de forma detallada los requisitos que tienen que cumplir los productos o materiales utilizados u obtenidos durante la fabricación. Estas especificaciones sirven como base de la evaluación de la calidad.

La fórmula patrón, el método patrón y las instrucciones de acondicionamiento determinan a todos los materiales de partida utilizados y establecen todas las operaciones de elaboración y acondicionamiento.

Los procedimientos indican la forma de realizar ciertas operaciones como las de limpieza, vestido, control del medio ambiente, muestreo, ensayos y equipo.

Los protocolos recogen la historia de cada lote de producto, incluyendo su distribución, y también todas las demás circunstancias importantes que pueden afectar a la calidad del producto final.

- 4.2 Los documentos deben diseñarse, prepararse, revisarse y distribuirse cuidadosamente, y deben ajustarse a las partes correspondientes de los expedientes de autorización de fabricación y comercialización.
- 4.3 Los documentos tienen que ser aprobados, firmados y fechados por personas autorizadas y adecuadas.
- 4.4 Los documentos deben estar redactados de forma que se evite toda ambigüedad; su título, naturaleza y objetivo deben figurar claramente. La disposición debe ser ordenada y de forma que permita una fácil comprobación. Los documentos reproducidos deben ser claros y legibles. La reproducción de documentos de trabajo a partir de documentos patrón no debe permitir la introducción de ningún error en el proceso de reproducción.
- 4.5 Los documentos deben revisarse periódicamente y mantenerse actualizados. Cuando se haya revisado un documento, debe preverse un sistema para evitar el uso inadvertido de los documentos ya sustituidos.
- 4.6 Los documentos no deben ser manuscritos; sin embargo, cuando los documentos requieran la introducción de datos, estas entradas pueden escribirse a mano con letra clara, legible e indeleble. Debe dejarse espacio suficiente para permitir la realización de dichas entradas.

- 4.7 Cualquier modificación realizada en un dato escrito en un documento debe firmarse y fecharse; la modificación no debe impedir la lectura del dato inicial. En su caso, habrá que indicar la causa de la modificación.
- 4.8 Los protocolos deben realizarse o completarse en el momento en que se lleva a cabo cada actividad y de forma que puedan seguirse todas las actividades significativas relativas a la fabricación de los medicamentos. Los datos se conservarán en el archivo hasta, al menos, un año después de la fecha de caducidad del producto terminado.
- 4.9 Los datos pueden quedar registrados mediante sistemas electrónicos de tratamiento de datos, o medios fotográficos o de otro tipo fiable, pero deben conservarse procedimientos detallados relativos al sistema utilizado y hay que comprobar la exactitud de los registros. Si la documentación se maneja con métodos electrónicos de tratamiento de datos, éstos sólo podrán ser introducidos o modificados en el ordenador por personas autorizadas y habrá que llevar un registro de cambios y supresiones; el acceso debe restringirse mediante el uso de contraseñas u otros medios y el resultado de la introducción de datos fundamentales debe comprobarse independientemente. Los archivos de lotes conservados electrónicamente deben protegerse mediante copias de seguridad en cinta magnética, papel u otros medios. Es especialmente importante que se pueda acceder fácilmente a los datos durante el período en que se conserven.

Documentos necesarios

Especificaciones

- 4.10 Debe disponerse de especificaciones autorizadas y fechadas adecuadamente para los materiales de partida y acondicionamiento y para los productos terminados; cuando corresponda, también existirán para productos intermedios o a granel.

Especificaciones de los materiales de partida y de acondicionamiento

- 4.11 Las especificaciones de los materiales de partida y acondicionamiento impreso o primario deben incluir, cuando corresponda:
- a) una descripción de los materiales, con los puntos siguientes:
 - denominación del producto y código interno de referencia;
 - referencia, en su caso, a una monografía de farmacopea;
 - proveedores aprobados y, a ser posible, productor original de los productos
 - una muestra del material impreso;
 - b) normas para el muestreo y ensayo o referencia a los procedimientos;
 - c) requisitos cuali y cuantitativos con límites de aceptación;
 - d) condiciones de almacenamiento y precauciones;
 - e) período máximo de almacenamiento antes de repetir el examen

Especificaciones de productos intermedios y a granel

4.12 Debe disponerse de especificaciones de productos intermedios y a granel si estos se adquieren o se expiden, o si los datos obtenidos con los productos intermedios se utilizan para la evaluación del producto terminado. Las especificaciones deben ser similares a las especificaciones de los materiales de partida o de los productos terminados, según convenga.

Especificaciones de los productos terminados

4.13 Las especificaciones de los productos terminados deben incluir:

- a) la denominación del producto y el código de referencia, en su caso;
- b) la fórmula o su referencia;
- c) descripción de la forma farmacéutica y del envase;
- d) instrucciones del muestreo y ensayo o referencia a estos procedimientos;
- e) requisitos cuali y cuantitativos, con los límites de aceptación;
- f) condiciones de almacenamiento y precauciones, en su caso;
- g) período de caducidad.

Fórmula Patrón y Método Patrón

Para cada producto y lote que se fabrique debe disponerse de la Fórmula Patrón y del Método Patrón autorizados oficialmente. Estos documentos pueden combinarse para formar uno solo.

4.14 La Fórmula Patrón debe incluir:

- a) la denominación del producto, con un código de referencia del producto correspondiente a su especificación;
- b) descripción de la forma farmacéutica, actividad del producto y tamaño del lote;
- c) lista de todos los materiales de partida que deben utilizarse, con sus cantidades respectivas, descritos con su denominación y una referencia que sea exclusiva de cada material; debe mencionarse cualquier sustancia que pueda desaparecer durante la elaboración;
- d) declaración del rendimiento final previsto con los límites de aceptación, y de rendimientos intermedios significativos, en su caso.

4.15 El Método Patrón debe incluir:

- a) una declaración del emplazamiento de la elaboración y la maquinaria principal que se vaya a utilizar;
- b) los métodos, o su referencia, que se vayan a utilizar para preparar la maquinaria fundamental (por ejemplo, limpieza, ensamblaje, calibrado, esterilización);
- c) instrucciones detalladas del proceso paso a paso (por ejemplo, comprobaciones de material, tratamientos previos, secuencia de la adición de materiales, tiempos de mezclado, temperaturas);

- d) instrucciones de todos los controles durante el proceso con sus límites;
- e) en caso necesario, los requisitos de almacenamiento a granel de los productos, incluyendo el envase, el etiquetado y las condiciones especiales de almacenamiento cuando corresponda;
- f) cualquier precaución especial que deba tenerse en cuenta.

Instrucciones de acondicionamiento

4.16 Debe haber instrucciones de acondicionamiento autorizadas oficialmente para cada producto, tamaño y tipo de envase. Normalmente estas instrucciones deben incluir o hacer referencia a los siguientes puntos:

- a) denominación del producto;
- b) descripción de su forma farmacéutica, y actividad en su caso;
- c) tamaño del envase expresado en términos de número de unidades, peso o volumen del producto en el envase final;
- d) relación completa de todos los materiales de acondicionamiento necesarios para un tamaño normal de lote, con inclusión de las cantidades, tamaños y tipos, con el número de código o referencia correspondiente a las especificaciones de cada material de acondicionamiento;
- e) en su caso, un ejemplo o reproducción de los correspondientes materiales de acondicionamiento impresos, y muestras que indiquen donde deben marcarse el número del lote y la fecha de caducidad del producto;
- f) precauciones especiales que deban tenerse en cuenta, incluyendo el examen cuidadoso de la zona y del equipo para garantizar la disponibilidad de la línea antes de que empiecen las operaciones;
- g) descripción de la operación de acondicionamiento, con inclusión de cualquier operación auxiliar significativa y el equipo que debe utilizarse;
- h) pormenores de los controles durante el proceso con instrucciones sobre la toma de muestras y los límites de aceptación.

Protocolos de producción de lotes

4.17 Debe conservarse un protocolo de producción por cada lote que se elabore, que estará basado en las partes más importantes de la Fórmula Patrón y Método Patrón vigentes. Debe estudiarse el sistema de preparación de estos protocolos para evitar errores de transcripción. En él deberá figurar el número del lote que se esté fabricando.

Antes de iniciar la elaboración, debe comprobarse y registrarse que el equipo y el lugar de trabajo están libres de productos, documentos o materiales anteriores no necesarios para el proceso que se va a realizar, y que el equipo está limpio y en situación adecuada para utilizarse.

La siguiente información, al ser realizada cada acción durante el proceso de producción, debe quedar registrada, y al finalizar, el registro debe ser visado por la persona responsable de las operaciones de producción:

- a) denominación del producto;
- b) fechas y horas del inicio, de las fases intermedias importantes y del término de la producción;
- c) nombre del responsable de cada fase de la producción;
- d) iniciales de los operarios de las diferentes fases significativas de la producción y, en su caso, de la persona que supervise cada una de estas operaciones (por ejemplo, la pesada);
- e) número de lote y/o número de control analítico, así como las cantidades de cada material de partida pesadas en la realidad (con inclusión del número de lote y de la cantidad añadida de cualquier material recuperado o reelaborado);
- f) cualquier operación o acontecimiento importante en la elaboración y equipo principal utilizado;
- g) registro de los controles durante el proceso, iniciales de la persona o personas que los realicen y resultados obtenidos;
- h) cantidad del producto obtenida en diferentes fases importantes de la fabricación (rendimiento);
- i) anotación de las incidencias que hayan surgido, incluyendo la justificación de cualquier desviación, con autorización firmada, respecto a la Fórmula y al Método Patrón.

Protocolo de Acondicionamiento de Lotes

4.18 Debe conservarse un Protocolo de Acondicionamiento para cada lote total o parcialmente elaborado. Este Protocolo se basará en las partes más importantes de las instrucciones de acondicionamiento y estará diseñado de forma que se eviten errores de transcripción. El Protocolo debe llevar el número de lote y la cantidad de producto a granel que debe acondicionarse, así como el número de lote y la cantidad prevista de producto terminado que se vaya a obtener.

Antes del inicio de las operaciones de acondicionamiento, debe comprobarse y registrarse que el equipo y el lugar de trabajo están libres de productos, documentos o materiales anteriores no necesarios para las operaciones previstas del envasado, y que el equipo está limpio y en situación adecuada para su utilización.

La siguiente información debe consignarse en el momento en que se realice cada actividad y el protocolo, tras ser completado, debe ser visado y firmado por el responsable o responsables de las operaciones de acondicionamiento:

- a) denominación del producto;
- b) fecha o fechas y hora de las operaciones de acondicionamiento;

- c) nombre del responsable que realice la operación de acondicionamiento;
- d) iniciales de los operarios de las diferentes fases importantes;
- e) registros de las comprobaciones de la identidad y conformidad con las instrucciones de acondicionamiento, con inclusión de los resultados de los controles durante el proceso;
- f) datos de las operaciones de acondicionamiento realizadas, con referencias del equipo y las líneas de acondicionamiento utilizadas;
- g) en la medida de lo posible, muestras del material de acondicionamiento impreso que se haya utilizado, incluyendo muestras con el número del lote, fecha de caducidad y cualquier impresión suplementaria
- h) notas sobre cualquier problema especial, especificando cualquier desviación de las instrucciones de acondicionamiento con autorización escrita por la persona adecuada;
- i) cantidades y número de referencia o identificación de todos los materiales impresos de acondicionamiento y productos a granel producidos, utilizados, destruidos o devueltos a almacén y las cantidades de producto obtenido, con el fin de obtener el balance adecuado.

Procedimientos y registros

Recepción

- 4.19 Debe disponerse de procedimientos y registros escritos de la recepción de cada entrega de todo el material de partida y de acondicionamiento primario e impreso.
- 4.20 Los registros de la recepción deben incluir:
- a) denominación del material en la nota de entrega y envases;
 - b) denominación del producto dentro del laboratorio y/o código (si es diferente del punto a);
 - c) fecha de recepción;
 - d) nombre del proveedor y, a ser posible, nombre del fabricante;
 - e) número de lote o referencia del fabricante;
 - f) cantidad total y número de envases recibidos;
 - g) número de lote asignado tras la recepción;
 - h) observaciones (por ejemplo, sobre el estado de los envases).
- 4.21 Debe disponerse de procedimientos escritos sobre el etiquetado interior, cuarentena y almacenamiento de los materiales de partida, materiales de acondicionamiento y otros materiales, en su caso.

Muestreo

- 4.22 Debe disponerse de procedimientos escritos de muestreo que incluyan la persona o personas autorizadas para tomar muestras, los métodos y equipo que deben utilizarse, las cantidades que deben tomarse y cualquier precaución que deba observarse para evitar la contaminación del material o cualquier alteración de su calidad (véase el punto 13 del Capítulo 6).

Ensayos

- 4.23 Debe disponerse de procedimientos escritos sobre los ensayos de los materiales y productos en las diferentes fases de la fabricación, describiendo los métodos y equipos que deben utilizarse. Las pruebas realizadas deben quedar registrada (véase el punto 17 del capítulo 6)

Otros

- 4.24 Debe disponerse de procedimientos escritos de aprobación y rechazo de materiales y productos, especialmente de la aprobación para la venta del producto terminado por parte de la persona o Personas Cualificadas con arreglo a los requisitos del artículo 22 de la Directiva 75/319/CEE.
- 4.25 Deben conservarse registros de la distribución de cada lote del producto para posibilitar su retirada del mercado en caso necesario (véase el Capítulo 8).
- 4.26 Debe disponerse de procedimientos escritos y de los registros correspondientes de las actividades realizadas o de las conclusiones alcanzadas, en su caso, sobre:
- validaciones
 - montaje del equipo y calibración;
 - mantenimiento, limpieza y desinfección;
 - temas de personal, como formación, vestuario, higiene;
 - control de las condiciones ambientales;
 - control de la entrada de insectos y otros animales;
 - reclamaciones;
 - retirada de productos;
 - devoluciones.
- 4.27 Debe disponerse de instrucciones claras de funcionamiento del equipo principal de fabricación y de control.
- 4.28 Los equipos más importantes deben tener un cuaderno en el que se registren, en su caso, las validaciones, calibraciones y operaciones de mantenimiento, limpieza o reparación, mencionando los datos y la identidad de las personas que realicen estas operaciones.
- 4.29 La utilización de los equipos más importantes y las zonas donde se hayan elaborado los productos deben quedar registrados convenientemente por orden cronológico.

CAPÍTULO 5 PRODUCCIÓN

Principio

Las operaciones de producción deberán seguir procedimientos claramente definidos y cumplir las Normas de Correcta Fabricación con el fin de obtener productos de la calidad requerida con arreglo a las Autorizaciones de Fabricación y Comercialización.

Normas generales

- 5.1 La producción debe ser realizada y supervisada por personal competente.
- 5.2 Toda manipulación de materiales y productos, como recepción y cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, fraccionamiento, elaboración, envasado y distribución debe realizarse con arreglo a procedimientos o instrucciones escritas y, en su caso, debe quedar registrada.
- 5.3 Todos los materiales de entrada deben someterse a pruebas para garantizar que el envío corresponde al pedido. Los envases se limpiarán cuando sea necesario y se etiquetarán con los datos establecidos.
- 5.4 Cualquier deterioro de los envases u otro problema que pueda afectar negativamente a la calidad de un material deberá investigarse, registrarse y ser objeto de un informe al departamento de control de calidad.
- 5.5 Los materiales de partida y los productos terminados deberán mantenerse en cuarentena, física o administrativamente, inmediatamente después de su recepción o elaboración, hasta que se haya aprobado su utilización o distribución.
- 5.6 Los productos intermedios y a granel adquiridos como tales deben tratarse a su recepción como si fueran materiales de partida.
- 5.7 Todos los materiales y productos deben almacenarse en las condiciones adecuadas establecidas por el fabricante y de forma ordenada para permitir la separación de lotes y la rotación de las existencias.
- 5.8 Deberán realizarse comprobaciones de rendimiento y balance de cantidades en la medida necesaria para garantizar que no existen discrepancias que excedan los límites aceptables.
- 5.9 No deberán realizarse de forma simultánea o consecutiva en la misma sala operaciones con distintos productos salvo que no haya peligro de confusión ni contaminación cruzada.
- 5.10 En todas las fases de la elaboración, los productos y materiales deberán protegerse de la contaminación microbiana o de otro tipo.

- 5.11 Durante el trabajo con materiales y productos secos, deberán adoptarse precauciones especiales para evitar la producción y difusión de polvo. Esto afecta especialmente a la manipulación de materiales muy activos o sensibilizantes.
- 5.12 Durante todo el proceso, todos los materiales, envases a granel, equipos importantes y, en su caso, salas utilizadas deberán rotularse, o identificarse de otra forma, con indicación del producto o material que se esté elaborando, su potencia (en su caso) y número de lote. Cuando proceda, esta indicación deberá mencionar también la fase de producción.
- 5.13 Las etiquetas aplicadas a los envases, equipos o locales deberán ser claras, inequívocas y de un formato aprobado por la empresa. Frecuentemente es útil utilizar colores para indicar la situación (por ejemplo, en cuarentena, aceptado, rechazado, limpio,...) además de la expresión escrita.
- 5.14 Deberá comprobarse que las conducciones y otros elementos de los equipos utilizados para transporte de algunos productos de una zona a la otra están conectadas de forma correcta.
- 5.15 En la medida de lo posible, deberá evitarse cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos. Si se producen desviaciones, éstas deberán ser aprobadas por escrito por una persona competente, con participación del departamento de Control de Calidad cuando así convenga.
- 5.16 El acceso a los locales de producción quedará limitado al personal autorizado.
- 5.17 Deberá evitarse utilizar para la producción de productos no farmacéuticos las zonas y el equipo destinados a la producción de medicamentos.

Prevención de la contaminación cruzada en la producción

- 5.18 Deberá evitarse la contaminación de un material de partida o de un producto por otro material o producto. Este riesgo de contaminación cruzada accidental se origina por la liberación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles u organismos procedente de materiales y productos en proceso, de residuos en la maquinaria y de la ropa de los operarios. La significación de este riesgo varía según el tipo de contaminante y de producto contaminado. Entre los contaminantes más peligrosos figuran los materiales muy sensibilizantes, los preparados biológicos tales como microorganismos vivos, ciertas hormonas, citotóxicos y otros materiales muy activos. Los productos en los que la contaminación tiene más importancia son los administrados por inyección, en grandes dosis y/o durante un tiempo prolongado.
- 5.19 La contaminación cruzada deberá evitarse mediante las medidas técnicas u organizativas adecuadas, por ejemplo:
 - a) producción en zonas separadas (necesarias para productos como penicilinas, vacunas vivas, preparados bacterianos vivos y algunos otros productos biológicos) o por campañas (separación temporal) seguidas de la limpieza adecuada;
 - b) existencia de esclusas y sistemas de extracción de aire adecuados;

- c) disminución del riesgo de contaminación causado por la recirculación o reintroducción de aire tratado insuficientemente o no tratado;
- d) uso de ropa protectora dentro de las zonas en que se elaboran productos con riesgo especial de contaminación cruzada;
- e) uso de procedimientos de limpieza y descontaminación de efectividad conocida, ya que la limpieza poco eficaz del equipo es una fuente común de contaminación cruzada;
- f) uso de sistemas cerrados de producción;
- g) pruebas para detectar residuos y utilización de etiquetas con la situación de limpieza del equipo.

5.20 Las medidas adoptadas para evitar la contaminación cruzada y su efectividad se comprobarán periódicamente con arreglo a procedimientos establecidos.

Validación

- 5.21 Los estudios de validación deberán reforzar las Normas de Correcta Fabricación y se realizarán con arreglo a procedimientos definidos. Quedarán registrados sus resultados y conclusiones.
- 5.22 Cuando se adopte una nueva fórmula de fabricación o método de preparación, deberán tomarse medidas para demostrar su idoneidad para la elaboración rutinaria. Deberá demostrarse que el proceso definido, utilizando los materiales y el equipo especificados, origina un producto que presenta de forma homogénea la calidad requerida.
- 5.23 Deberán validarse las modificaciones importantes del proceso de fabricación incluyendo cualquier cambio en el equipo o en los materiales que puedan afectar a la calidad del producto y/o a la reproducibilidad del proceso.
- 5.24 Los procesos y procedimientos deberán ser objeto de revalidación periódica de forma crítica para garantizar que siguen siendo capaces de proporcionar los resultados previstos.

Materiales de partida

- 5.25 La adquisición de materiales de partida es una operación importante en la que debe participar el personal que conozca especialmente a fondo a los proveedores.
- 5.26 Los materiales de partida deberán proceder solamente de proveedores aprobados mencionados en la especificación correspondiente y, cuando sea posible, directamente del productor. Se recomienda que las especificaciones establecidas por el fabricante para los materiales de partida se discutan con los proveedores. Es beneficioso que todos los aspectos de la producción y control del material de partida en cuestión, incluyendo los requisitos de manipulación etiquetado y envasado, así como las reclamaciones y los procedimientos de devolución, sean discutidos con el fabricante o el proveedor de los mismos.

- 5.27 En cada entrega de material se comprobará la integridad de los envases y sus cierres, así como la correspondencia entre la nota de entrega y las etiquetas del proveedor.
- 5.28 Si una entrega de material está compuesta por diferentes lotes, cada lote deberá considerarse por separado a efectos de muestreo, ensayos y aprobación.
- 5.29 Los materiales de partida en la zona de almacenamiento deberán estar etiquetados de forma adecuada (véase el punto 13 del capítulo 5). Las etiquetas deben proporcionar al menos la siguiente información:
- la denominación del producto y el código interno de referencia, en su caso;
 - un número de lote dado en la recepción;
 - en su caso, la situación del contenido (por ejemplo, en cuarentena, en estudio, aprobado, rechazado);
 - en su caso, fecha de caducidad o fecha a partir de la cual es necesario volver a analizarlo.

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

- 5.30 Deberá haber procedimientos o medidas adecuados para garantizar la identidad del contenido de cada envase de material de partida. Deberán identificarse los envases a granel de los que se hayan tomado muestras (véase el capítulo 6).
- 5.31 Solo podrán utilizarse los materiales de partida que hayan sido aprobados por el departamento de Control de Calidad y que no hayan pasado su fecha de caducidad.
- 5.32 Los materiales de partida sólo deberán ser fraccionados por personal designado a tal fin, y siguiendo un procedimiento escrito para garantizar que los materiales correctos se pesan o miden de forma precisa y se ponen en recipientes limpios y etiquetados adecuadamente.
- 5.33 Toda porción de material pesada o medida, así como su peso o volumen, debe someterse a comprobación independiente y esta comprobación debe quedar registrada.
- 5.34 Los materiales fraccionados para su utilización en cada lote deben mantenerse unidos y etiquetados como tales de forma visible.

Operaciones de elaboración productos intermedios y a granel

- 5.35 Antes de iniciar cualquier operación de elaboración, deberá garantizarse que la zona de trabajo y el equipo están limpios y exentos de cualquier material de partida, producto, residuo de productos o documentos no necesarios para la operación en curso.
- 5.36 Los productos intermedios y a granel deben mantenerse en las condiciones adecuadas.
- 5.37 Los procesos fundamentales deberán estar validados (véase "Validación " en el presente Capítulo).
- 5.38 Deberán realizarse y registrarse los controles durante el proceso y del medio ambiente que sean necesarios.

- 5.39 Deberá registrarse e investigarse cualquier desviación importante respecto al rendimiento previsto.

Materiales de acondicionamiento

- 5.40 La adquisición, manipulación y control de los materiales de acondicionamiento primarios e impresos recibirán una atención similar a la prestada a los materiales de partida.
- 5.41 Se prestará especial atención al material impreso. Este material se conservará en condiciones de seguridad adecuadas de forma que se evite el acceso no autorizado al mismo. Las etiquetas cortadas y demás material impreso suelto deberá conservarse y transportarse en envases cerrados independientes para evitar confusiones. El material de acondicionamiento deberá utilizarse sólo después de haber sido aprobado por el personal autorizado con arreglo a un procedimiento aprobado y documentado.
- 5.42 Cada entrega o cada lote de material de acondicionamiento impreso o primario deberá recibir un número específico de referencia o una señal de identificación.
- 5.43 El material de acondicionamiento primario o impreso que haya quedado obsoleto o caducado deberá destruirse y su eliminación quedará registrada.

Operaciones de acondicionamiento

- 5.44 Cuando se establezca un programa de operaciones de acondicionamiento, deberá prestarse especial atención para minimizar el riesgo de contaminación cruzada, confusión o sustitución. No deberán acondicionarse diferentes productos en estrecha proximidad salvo que exista una separación física entre ellos.
- 5.45 Antes del inicio de las operaciones de acondicionamiento, será necesario asegurarse de que la zona de trabajo, las líneas de acondicionamiento, las máquinas impresoras y el resto de la maquinaria están limpios y libres de cualquier producto, material o documento utilizado previamente, si estos no son necesarios para la operación en curso. La conformidad de la línea se decidirá con arreglo a una relación adecuada de comprobaciones.
- 5.46 La denominación y el número de lote del producto que se esté manejando deberán figurar en cada puesto o línea de acondicionamiento.
- 5.47 Todos los productos y materiales de acondicionamiento que se vayan a utilizar deben examinarse en el momento de su entrega al departamento de acondicionamiento para comprobar su cantidad, identidad y conformidad con las instrucciones de acondicionamiento.
- 5.48 Los recipientes utilizados para el llenado deben estar limpios antes de esta operación. Debe prestarse atención para evitar la presencia de cualquier contaminante, como fragmentos de vidrio y partículas metálica, y eliminarlos en caso de estar presentes.
- 5.49 En general, las operaciones de llenado y cerrado deben ir seguidas lo más rápidamente posible del etiquetado. En caso contrario, deben utilizarse procedimientos adecuados para garantizar la exclusión de confusiones o errores en el etiquetado.

- 5.50 Deberá comprobarse y registrarse la correcta realización de cualquier operación de impresión (por ejemplo, número de código, fecha de caducidad) que se lleve a cabo independientemente o durante el envasado. Debe prestarse especial atención a la impresión a mano que debe revisarse a intervalos regulares.
- 5.51 Debe ponerse especial cuidado cuando se utilicen etiquetas cortadas y cuando se realice la sobreimpresión fuera de la línea. Las etiquetas en bobina son preferibles normalmente a las etiquetas cortadas, ya que ayudan a evitar confusiones.
- 5.52 Debe comprobarse que los lectores de código electrónicos, contadores de etiquetas o instrumentos similares funcionan correctamente.
- 5.53 La información impresa y grabada en el material de acondicionamiento debe estar bien marcada y no decolorarse ni borrarse.
- 5.54 El control del producto en línea durante el envasado debe incluir al menos las siguientes comprobaciones:
- a) aspecto general de los envases;
 - b) si los envases están completos;
 - c) si se utilizan los productos y materiales de acondicionamiento correctos;
 - d) si son correctas las sobreimpresiones;
 - e) funcionamiento correcto de los controles de línea.

Las muestras tomadas de la línea de acondicionamiento no deben volver a la misma.

- 5.55 Los productos que hayan intervenido en un hecho inhabitual sólo podrán reintroducirse en el proceso después de someterse a inspección, investigación y aprobación por personal autorizado de modo especial. Esta operación deberá quedar registrada detalladamente.
- 5.56 Deberá investigarse y explicarse satisfactoriamente, antes de la aprobación del producto, cualquier discrepancia significativa o inhabitual observada durante el balance de la cantidad de producto a granel y materiales impresos de acondicionamiento con el número de unidades producidas.
- 5.57 Tras la realización de una operación de acondicionamiento, deberá destruirse cualquier material de acondicionamiento que haya quedado con el número del lote y esta destrucción quedará registrada. Deberá seguirse un procedimiento documentado si se devuelven a almacén materiales impresos sin código de lote.

Productos terminados

- 5.58 Los productos terminados deberán mantenerse en cuarentena hasta su aprobación final en las condiciones establecidas por el fabricante.
- 5.59 En el Capítulo 6 (Control de calidad) se describen la evaluación de los productos terminados y la documentación necesaria antes de que el producto quede aprobado para su venta.
- 5.60 Tras la aprobación, los productos terminados se almacenarán como existencias utilizables en las condiciones establecidas por el fabricante.

Materiales rechazados, recuperados y devueltos

- 5.61 Los materiales y productos rechazados deberán marcarse claramente como tales y almacenarse aparte en zonas restringidas. Estos materiales serán devueltos a los proveedores o, en su caso, reelaborados o destruidos. Cualquier medida adoptada deberá ser aprobada y registrada por personal autorizado.
- 5.62 La reelaboración de productos rechazados debe ser una medida excepcional y sólo se permitirá si no queda afectada la calidad del producto final, si se cumplen las especificaciones y si se realiza con arreglo a un procedimiento definido y autorizado tras evaluación de los riesgos implicados. Deberá conservarse un registro de la reelaboración.
- 5.63 La introducción total o parcial de lotes anteriores, conformes a la calidad requerida, en un lote del mismo producto en una fase determinada de la fabricación deberá ser autorizada previamente. Esta recuperación se realizará con arreglo a un procedimiento definido tras evaluación de los riesgos implicados, incluyendo cualquier posible efecto sobre la caducidad. Esta recuperación quedará registrada.
- 5.64 El departamento de control de calidad deberá considerar la necesidad de realizar pruebas suplementarias de cualquier producto terminado que se haya reelaborado o al que se haya incorporado un producto recuperado.
- 5.65 Los productos devueltos del mercado que hayan salido del control del fabricante serán destruidos salvo que su calidad sea satisfactoria sin ninguna duda; estos productos pueden destinarse a su venta de nuevo, reetiquetado o incorporación al producto a granel de un lote posterior, sólo después de haber sido evaluados a fondo por el departamento de control de calidad con arreglo a un procedimiento escrito. En esta evaluación deberá tenerse en cuenta la naturaleza del producto, las condiciones especiales de almacenamiento que pueda requerir, su estado y antecedentes y el tiempo transcurrido desde su distribución. En el caso de que surgiera alguna duda sobre la calidad del producto, éste debería considerarse no adecuado para su redistribución o reutilización, aunque podría realizarse una reelaboración química elemental para recuperar el principio activo. Cualquier medida adoptada deberá registrarse convenientemente.

CAPÍTULO 6 CONTROL DE CALIDAD

Principio

El control de calidad se refiere al muestreo, especificaciones y ensayos así como a la organización, documentación y procedimientos de aprobación que garanticen la realización de los ensayos pertinentes y necesarios y la no aprobación de los materiales para su uso ni de los productos para su venta o distribución hasta que su calidad haya sido considerada satisfactoria. El control de calidad no se limita a operaciones de laboratorio, sino que debe intervenir en todas las decisiones que puedan afectar a la calidad del producto. La independencia del control de calidad respecto a la producción se considera fundamental para el funcionamiento satisfactorio del mismo (véase también el Capítulo 1).

Normas generales

- 6.1 Cada titular de una autorización de fabricación debe tener un departamento de Control de Calidad. Este departamento debe ser independiente de los demás y estar bajo la autoridad de una persona con las cualificaciones y experiencia adecuadas y con uno o más laboratorios de control a su disposición. Contará con los recursos adecuados para garantizar que todas las decisiones de control de calidad se realizan en la práctica de forma fiable.
- 6.2 Las principales obligaciones del jefe de Control de Calidad se resumen en el capítulo 2. El departamento de control de calidad en conjunto tendrá también otras tareas, como establecer, validar y aplicar todos los procedimientos de control de calidad, conservar las muestras de referencia de materiales y productos, garantizar el etiquetado correcto de envases de materiales y productos, realizar el control de la estabilidad de los productos, participar en la investigación de reclamaciones relativas a la calidad del producto, etc. Todas estas operaciones se realizarán con arreglo a procedimientos escritos y, en su caso, quedarán registradas.
- 6.3 La evaluación de los productos terminados abarcará todos los factores significativos incluyendo las condiciones de producción resultado de los controles durante el proceso, revisión de la documentación de fabricación (acondicionamiento incluido), conformidad con la especificación del producto terminado y examen del producto acabado final.
- 6.4 El personal de control de calidad tendrá acceso a las zonas de producción con fines de muestreo e investigación según convenga.

Buenas prácticas de laboratorio en control de calidad

- 6.5 Los locales y equipos del laboratorio de control deberán cumplir los requisitos generales y específicos de las zonas de control de calidad recogidos en el Capítulo 3.

- 6.6 El personal, locales y equipos de los laboratorios deberán ser adecuados a las tareas impuestas por la naturaleza y la escala de las operaciones de fabricación. El recurso a laboratorios externos, con arreglo a los principios detallados en el Capítulo 7 (Análisis por contrato), puede aceptarse por causas especiales, pero debe quedar reflejado en los protocolos de control de calidad.

Documentación

- 6.7 La documentación de laboratorio debe seguir los principios dados en el Capítulo 4. Una parte importante de esta documentación se refiere a control de calidad y el departamento de control de calidad debe tener a su disposición los siguientes documentos:
- especificaciones;
 - procedimientos de muestreo;
 - procedimientos de control y resultados de las pruebas (incluyendo los documentos de trabajo utilizados en el análisis y/o cuadernos de laboratorio);
 - informes y/o certificados analíticos;
 - datos del control del medio ambiente, cuando sea necesario;
 - registros de validación de los métodos de ensayo, en su caso;
 - procedimientos para la calibración de instrumentos y mantenimiento del equipo y registro de los datos obtenidos.
- 6.8 Cualquier documentación de control de calidad relativa a un lote deberá conservarse un año tras la fecha de caducidad del lote y, al menos cinco años desde la fecha de la certificación mencionada en el artículo 22.2 de la Directiva 75/319/CEE.
- 6.9 Respecto a algunos tipos de datos (por ejemplo resultados de pruebas analíticas, rendimientos, controles del medio ambiente, ...) se recomienda que los registros se conserven de forma que se puedan evaluar las tendencias.
- 6.10 Además de la información incluida en el Protocolo del Lote, deben conservarse otros datos originales como cuadernos y/o registros de laboratorio de forma que sea fácil su consulta.

Muestreo

- 6.11 La toma de muestras debe realizarse con arreglo a procedimientos escritos y aprobados que describan:
- el método de muestreo;
 - el equipo que debe utilizarse;
 - la cantidad de muestra que debe tomarse;
 - instrucciones para la eventual subdivisión de la muestra;
 - tipo y condiciones del envase que debe utilizarse para la muestra;
 - identificación de los envases muestreados;

- precauciones especiales que deban observarse, especialmente en relación con el muestreo de material estéril o nocivo;
 - las condiciones de almacenamiento;
 - instrucciones de limpieza y almacenamiento del equipo de muestreo.
- 6.12 Las muestras de referencia deberán ser representativas del lote de materiales o productos de los que se tomen. También podrán tomarse otras muestras para controlar la parte más delicada de un proceso (por ejemplo, inicio o final de un proceso).
- 6.13 Los envases con su muestra deben llevar una etiqueta que indique el contenido, el número de lote, la fecha de muestreo y los envases de los que se han tomado muestras.
- 6.14 Deberán conservarse muestras de referencia de cada lote de producto terminado hasta un año después de la fecha de caducidad. Los productos terminados se conservarán normalmente en su envase final y se mantendrán en las condiciones recomendadas. Las muestras de material de partida (distintos de los disolventes, gases y agua) se conservarán durante un mínimo de dos años (*) si su estabilidad lo permite. Las muestras de referencia de materiales y productos tendrán el tamaño suficiente para permitir al menos repetir un examen completo.

Ensayos

- 6.15 Los métodos analíticos deberán estar validados. Todas las operaciones de control descritas en la autorización de comercialización deberán realizarse con arreglo a los métodos aprobados.
- 6.16 Los resultados obtenidos se registrarán y comprobarán para asegurar que son coherentes entre sí. Todos los cálculos se examinarán detalladamente.
- 6.17 Los ensayos realizados quedarán registrados en los correspondientes protocolos que incluirán, al menos, los siguientes datos:
- a) denominación del material o producto y, en su caso forma farmacéutica;
 - b) número de lote y, en su caso, fabricante y/o proveedor;
 - c) referencias de las especificaciones y procedimientos de ensayos pertinentes;
 - d) resultados de los ensayos, con observaciones y cálculos, y referencia a los eventuales certificados de análisis;
 - e) fechas de los ensayos;
 - f) iniciales de las personas que realicen los ensayos;
 - g) iniciales de las personas que verifiquen los ensayos y los cálculos, en su caso;
 - h) declaración inequívoca de aprobación o rechazo (u otra decisión sobre la consideración del producto), fecha y firma del responsable designado.

(*) En la República Federal de Alemania, Francia y Grecia, deben conservarse muestras de los materiales de partida tanto tiempo como del producto terminado correspondiente.

- 6.18 Todos los controles durante el proceso, incluso los realizados en la zona de producción por personal de producción, deberán llevarse a cabo con arreglo a métodos aprobados por control de calidad y sus resultados quedarán registrados.
- 6.19 Deberá prestarse especial atención a la calidad de los reactivos de laboratorio, material de vidrio y soluciones volúmetricas, patrones de referencia y medios de cultivo; todo este material se preparará con arreglo a procedimientos escritos.
- 6.20 Los reactivos de laboratorio previstos para un uso prolongado se rotularán con la fecha de preparación y la firma de la persona que los haya preparado. La fecha de caducidad de reactivos inestables y medios de cultivo se reflejará en la etiqueta, junto con las condiciones específicas de almacenamiento. Además, en el caso de las soluciones volúmetricas, se indicarán la última fecha de valoración y el último factor vigente.
- 6.21 Cuando sea necesario, deberá indicarse en el envase la fecha de recepción de cualquier sustancia utilizada en las pruebas (por ejemplo, reactivos y patrones de referencia). Deberán seguirse las instrucciones de uso y almacenamiento. En algunos casos puede ser necesario realizar una prueba de identificación y/o de otro tipo para comprobar los reactivos en el momento de su recepción o antes de su utilización.
- 6.22 Los animales utilizados para comprobar componentres, materiales o productos, se mantendrán en cuarentena antes de su utilización, cuando así convenga. Estos animales se mantendrán y controlarán de forma que quede garantizada su idoneidad para el uso previsto. Los animales estarán identificados y se llevarán registros adecuados que reflejen las circunstancias de su utilización.

CAPÍTULO 7 FABRICACIÓN Y ANÁLISIS POR CONTRATO

Principio

La fabricación y análisis por contrato deberán definirse, aprobarse y controlarse correctamente para evitar malentendidos que puedan redundar en una calidad insatisfactoria del producto o del trabajo. Existirá un contrato por escrito entre el contratante y el contratado en el que se establezcan claramente las obligaciones de cada parte. El contrato delimitará la forma en que la persona Cualificada, que aprueba cada lote de producto para su venta, ejerce su plena responsabilidad.

Nota:

El presente Capítulo trata de las responsabilidades de los fabricantes en relación con las Autoridades Competentes de los Estados Miembros respecto a la concesión de Autorizaciones de Comercialización y Fabricación. En ningún caso interfiere con la responsabilidad del contratante y contratado, respectivamente frente a los consumidores; este aspecto depende de otras disposiciones de la legislación nacional y comunitaria.

Normas generales

- 7.1 Se formalizará un contrato por escrito que cubra la fabricación y/o análisis acordados y cualquier otro acuerdo técnico relacionado.
- 7.2 Todos los acuerdos de fabricación y análisis por contrato, incluyendo cualquier modificación de tipo técnico que se proponga, deberán estar en consonancia con la Autorización de Comercialización del producto en cuestión.

Agente contratante

- 7.3 El contratante es responsable de evaluar la competencia del contratado para realizar de forma conveniente el trabajo necesario y de garantizar por medio del contrato que se siguen las Normas de Correcta Fabricación descritas en la presente guía.
- 7.4 El contratante suministrará al contratado toda la información necesaria para realizar las operaciones contradas correctamente de acuerdo con la autorización de comercialización y cualquier otro requisito legal. El contratante comprobará que el contratado es totalmente consciente de cualquier problema relacionado con el producto o con el trabajo que pudiera originar un riesgo en sus locales, equipo, personal, otros materiales y otros productos.

- 7.5 El contratante comprobará que todos los materiales y productos elaborados que le sean entregados por el contratado cumplen sus especificaciones o que los productos han sido aprobados por una Persona Cualificada.

Agente contratado

- 7.6 El contratado deberá disponer de locales y equipo, conocimientos y experiencia y personal competente adecuado para realizar satisfactoriamente el trabajo encargado por el contratante. La fabricación por contrato podrá ser realizada sólo por un fabricante que sea titular de una autorización de fabricación.
- 7.7 El contratado comprobará que todos los productos o materiales que le sean entregados son adecuados para su fin previsto.
- 7.8 El contratado no pasará a un tercero ninguna parte del trabajo que le haya sido confiado con arreglo al contrato sin que el contratante lo haya estudiado y aprobado previamente. Los acuerdos celebrados entre el contratado y cualquier tercero deberán garantizar que la información de la fabricación y de los análisis esté disponible de la misma manera que entre el contratante y el contratado originales.
- 7.9 El contratado se abstendrá de cualquier actividad que pueda afectar negativamente a la calidad del producto fabricado y/o analizado para el contratante.

Contrato

- 7.10 Deberá redactarse un contrato entre el contratante y el contratado que especifique sus responsabilidades respectivas respecto a la fabricación y control del producto. Los aspectos técnicos del contrato deberán ser elaborados por personas competentes con un conocimiento suficiente de la tecnología farmacéutica, análisis y Normas de Correcta Fabricación. Todos los acuerdos de fabricación y análisis deben ser conformes a la autorización de comercialización y recibir la aprobación de ambas partes.
- 7.11 El contrato deberá especificar la forma en que la Persona Cualificada que libera el lote para su venta garantiza que cada lote ha sido fabricado y comprobado para cumplir los requisitos de la Autorización de Comercialización.
- 7.12 El contrato debe describir claramente quién es responsable de la adquisición de materiales, comprobación y aprobación de materiales, realización de la producción y controles de calidad, incluidos los controles durante el proceso, y quién tiene la responsabilidad de tomar muestras y analizarlas. En el caso de análisis por contrato, el contrato deberá establecer si el contratado debe tomar muestras en los locales del fabricante.

- 7.13 El contratante deberá conservar, o tener a su disposición los protocolos de producción, así como las muestras de referencia. Todo dato importante para evaluar la calidad de un producto en caso de reclamación o sospecha de algún defecto, debe ser accesible y estar especificado en los procedimientos de retirada de productos defectuosos del contratante.
- 7.14 El contrato debe permitir el acceso del contratante a las instalaciones del contratado.
- 7.15 En caso de análisis por contrato, el contratado debe aceptar que puede ser inspeccionado por las autoridades competentes.

CAPÍTULO 8 RECLAMACIONES Y RETIRADA DE PRODUCTOS

Principio

Todas las reclamaciones y cualquier información relativa a productos posiblemente defectuosos deben ser objeto de revisión a fondo con arreglo a procedimientos escritos. Con el fin de prevenir todas las contingencias y de acuerdo con el artículo 28 de la Directiva 75/319/CEE, debe establecerse un sistema para retirar del mercado, en caso necesario, de manera rápida y eficaz los productos defectuosos o sospechosos de serlo.

Reclamaciones

- 8.1 Deberá designarse un responsable para tratar las reclamaciones y decidir las medidas que deban adoptarse; este responsable contará con suficiente personal auxiliar. Si el responsable es diferente de la persona cualificada, esta última deberá ser informada de cualquier reclamación, investigación o retirada.
- 8.2 Deberá haber procedimientos escritos que describan las medidas a tomar en caso de reclamación sobre posibles defectos en un producto, incluyendo la necesidad de considerar su retirada.
- 8.3 Cualquier reclamación relativa a un defecto en un producto deberá registrarse con todos los pormenores originales y someterse a investigación a fondo. El responsable de control de calidad deberá intervenir en el estudio de dichos problemas.
- 8.4 Si se descubre o sospecha un defecto en un lote, habrá que considerar si es necesario comprobar otros lotes para determinar si se han visto también afectados. En especial, deberán investigarse otros lotes que puedan contener partes reelaboradas del lote defectuoso.
- 8.5 Todas las decisiones y medidas adoptadas como resultado de una reclamación deberán registrarse y se hará referencia a las mismas en los correspondientes protocolos del lote.
- 8.6 Los registros de reclamaciones deberán revisarse periódicamente para buscar cualquier indicación de problemas específicos o repetitivos que requieran atención especial y la eventual retirada de productos comercializados.
- 8.7 Se deberá informar a las Autoridades Competentes cuando un fabricante considere necesario tomar alguna medida en relación con una fabricación posiblemente defectuosa, deterioro de algún producto o cualquier otro problema grave de calidad de un producto.

Retiradas

- 8.8 Deberá nombrarse un responsable de la ejecución y coordinación de la retirada de productos, así como el suficiente personal para tratar todos los aspectos de las retiradas con el grado adecuado de urgencia. Este responsable deberá ser independiente de la organización de ventas y comercialización. Si esta persona es diferente de la Persona Cualificada, éste último deberá ser informado de cualquier operación de retirada.
- 8.9 Deberá haber procedimientos establecidos por escrito, comprobados y actualizados periódicamente cuando sea necesario, con el fin de organizar las actividades de retirada.
- 8.10 En cualquier momento debe ser posible iniciar las operaciones de retirada con rapidez.
- 8.11 Todas las autoridades competentes de todos los países en que se hayan distribuido los productos deberán ser informadas rápidamente si se tiene la intención de retirar algún producto por ser, o poder ser, defectuoso.
- 8.12 El responsable o responsables de las retiradas deberán tener fácil acceso a los registros de distribución, que contendrán suficiente información sobre los distribuidores mayoristas y sobre los clientes abastecidos directamente (con direcciones, números de teléfono dentro y fuera de la jornada laboral, lotes y cantidades entregadas), siendo este punto de aplicación también a los productos exportados y muestras médicas.
- 8.13 Los productos retirados se identificarán y almacenarán independientemente en una zona segura mientras se esté a la espera de una decisión sobre su destino final.
- 8.14 Quedará registrada la evolución del proceso de retirada y se elaborará un informe final, en el que se incluirá un balance entre las cantidades de los productos que se hayan entregado y las que se hayan recuperado.
- 8.15 La efectividad de las disposiciones sobre retirada de productos deberá evaluarse de vez en cuando.

CAPÍTULO 9 AUTOINSPECCIÓN

Principio

Será necesario realizar autoinspecciones para comprobar el grado de aplicación y cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación y proponer las necesarias medidas correctoras.

- 9.1 Los siguientes aspectos tendrán que examinarse periódicamente siguiendo un programa preestablecido para verificar su conformidad con los principios de Garantía de Calidad: asuntos de personal, locales, equipos, documentación, producción, control de calidad, distribución de medicamentos, medidas de tratamiento de reclamaciones y retiradas de productos y autoinspección.
- 9.2 Las autoinspecciones tendrán que ser realizadas de forma independiente y pormenorizada por una persona o personas competentes nombradas a tal efecto por la empresa. También pueden ser útiles las inspecciones independientes realizadas por expertos ajenos a la empresa.
- 9.3 Todas las autoinspecciones deberán quedar registradas. Los informes incluirán todas las observaciones realizadas durante las inspecciones y, en su caso, las propuestas de medidas correctoras. También quedarán registradas las declaraciones sobre las actividades emprendidas como consecuencia de la autoinspección.

ANEXOS

ANEXO 1 FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES

Principio

La fabricación de medicamentos estériles está sujeta a requisitos especiales para minimizar los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y de pirógenos. 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 establecidos y validados cuidadosamente. La confianza en la esterilidad u otros aspectos de la calidad no debe basarse exclusivamente en un proceso final o en los ensayos sobre producto terminado.

Nota:

Esta guía no establece métodos detallados para determinar la calidad microbiológica, de partículas del aire, superficies, etc. Se hace referencia a otros compendios, tales como las normas CEN/ISO.

Normas generales

1. La fabricación de medicamentos estériles debe realizarse en zonas limpias en las que se acceda a través de esclusas para el personal o para equipos y materiales. Las zonas limpias deberán mantenerse con un grado adecuado de limpieza y estarán dotadas de aire que haya pasado a través de filtros de eficacia apropiada.
2. Las diversas operaciones de preparación de los componentes, preparación del producto y llenado deberán realizarse en zonas separadas dentro de la zona limpia. Las operaciones de fabricación se clasifican en dos categorías: en primer lugar, aquellas en que el producto se esteriliza al final y, en segundo lugar, aquellas que se realizan asépticamente en todas o algunas de sus fases.
3. Las zonas limpias para la fabricación de medicamentos 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. A fin de cumplir las condiciones “en funcionamiento”, estas zonas deben diseñarse de forma que alcancen ciertos niveles especificados de limpieza del aire en situación de “en reposo”. La situación “en reposo” es aquella en que la instalación está completa con su equipo de producción instalado y en funcionamiento pero sin que esté presente el personal. La situación “en funcionamiento” es aquella en que la instalación está funcionando de la forma definida de trabajo con el personal especificado trabajando.

Para la fabricación de medicamentos estériles hay normalmente 4 grados de zonas limpias:

Grado A: La zona específica de operaciones de alto riesgo como por ejemplo, llenado, bandejas de tapones, ampollas, viales abiertos y realización de conexiones asépticas. Estas condiciones se consiguen normalmente en cabina de flujo laminar. Los sistemas de flujo laminar deben proporcionar una velocidad homogénea del aire de 0,45 m/s ± 20% (valor orientativo) en el punto de trabajo.

Grado B: Entorno para la zona de grado A en el caso de preparación y llenado aséptico.

Grados C y D: Zonas limpias para realizar fases menos críticas de la fabricación de medicamentos estériles.

En el cuadro siguiente se recoge la clasificación de partículas del aire correspondiente a estos grados.

	en reposo (b)		en funcionamiento	
Grado	número máximo permitido de partículas/m ³ igual o superior a			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3 500	0	3 500	0
B(a)	3 500	0	350 000	2 000
C(a)	350 000	2 000	3 500 000	20000
D(a)	3 500 000	20 000	sin definir (c)	sin definir (c)

Notas:

- (a) Con el fin de alcanzar los grados de aire B, C y D, el número de renovaciones del aire debe ser proporcional al tamaño de la sala y al equipo y personal presentes en la misma. El sistema de aire debe estar provisto de filtros adecuados, como los HEPA, para los grados A, B, y C.
- (b) Las orientaciones dadas para el número máximo permitido de partículas en la situación "en reposo" corresponde aproximadamente a la Norma Federal 209 E de EE.UU. y a las clasificaciones ISO de la forma siguiente: los grados A y B se corresponden con la clase 100, M 3.5, ISO 5; el grado C con la clase 10.000, M 5.5, ISO 7 y el grado D con la clase 100.000, M 6.5, ISO 8.
- (c) El requisito y límite de esta zona dependerán de la naturaleza de las operaciones que se realicen en ella.

En los cuadros siguientes se dan ejemplos de operaciones que deben realizarse en los diversos grados (véanse también los apartados 11 y 12).

Grado	Ejemplos de operaciones con productos esterilizados al final (véase el apartado 11)
A	Llenado de medicamentos, cuando exista riesgo inusual
C	Preparación de soluciones, cuando exista riesgo inusual. Llenado de medicamentos
D	Preparación de soluciones y componentes para su llenado posterior

Grado	Ejemplo de operaciones para preparación aséptica (véase el apartado 12)
A	Preparación y llenado asépticos
C	Preparación de soluciones para filtrar
D	Manipulación de componentes tras su lavado

Las condiciones de partículas indicadas en el cuadro para la situación “en reposo” deben recuperarse en ausencia de personal tras un breve periodo de “limpieza” de 15-20 minutos (valor orientativo), una vez finalizadas las operaciones. Las condiciones de partículas para el grado A en funcionamiento que figuran en el cuadro deben mantenerse en la zona inmediata al producto siempre que el producto o el envase abierto esté expuesto al entorno. Se acepta que no siempre puede demostrarse la conformidad con las normas de partículas en el punto de llenado, debido a la producción de partículas o gotitas procedentes del propio producto.

4. Deben supervisarse las zonas “en funcionamiento”, a fin de controlar el nivel de partículas de los distintos grados.
5. Para controlar el nivel de contaminación microbiana de los distintos grados “en funcionamiento”, deben monitorizarse las áreas.

Cuando se realicen operaciones asépticas, la monitorización debe ser frecuente utilizando métodos como placas de sedimentación, muestreo volumétrico del aire y 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. Los resultados de la monitorización deben estudiarse al revisar la documentación del lote para la liberación del producto terminado. Las superficies y el personal deben supervisarse tras las operaciones críticas. También es necesario realizar una monitorización microbiológica adicional distinta a la de producción como, por ejemplo, tras la validación de sistemas, limpieza y desinfección.

Límites recomendados para la monitorización microbiológica de las zonas limpias “en funcionamiento”.

Grado	Límites recomendados de la contaminación microbiana (a)			
	muestra de aire ufc/m ³	placas de sedimentación (diámetro 90 mm) ufc/4 horas (b)	placas de contacto (diámetro 55 mm) ufc/placa	impresión de guantes 5 dedos ufc/guante
A	< 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) Las placas de sedimentación individuales deben exponerse durante menos de 4 horas.

- Deben establecerse límites adecuados de alerta y adopción de medidas según los resultados de la monitorización microbiana y de partículas. Si se superan estos límites, los procedimientos de trabajo deben establecer medidas correctoras.

Tecnología de aislador

- 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, más o menos resistentes 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.

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. La clasificación de aire requerida para el entorno de fondo 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 la validación adecuada. Esta validación debe tener en cuenta todos los factores críticos de la tecnología de los aisladores, por ejemplo la calidad del aire del interior y del exterior (entorno de fondo) del aislador, desinfección del mismo, proceso de transferencia e integridad del aislador.

9. La monitorización debe realizarse de forma sistemática e incluir pruebas frecuentes de la ausencia de fugas del aislador y del sistema de guante/manga.

Tecnología de soplado/llenado/*sellado*

10. 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 llenan y se sellan, todo en una sola máquina automática. El equipo de soplado/llenado/sellado utilizado para la producción aséptica, que esté provisto de un chorro 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.

Con esta tecnología particular, debe prestarse especial atención a los siguientes puntos: diseño y calificación del equipo, validación y reproducibilidad de la limpieza y la esterilización in situ, clasificación del entorno de fondo de sala limpia donde se encuentre el equipo, formación y vestimenta de los trabajadores, e intervenciones en la zona crítica del equipo, incluido el eventual montaje aséptico antes del comienzo de la operación de llenado.

Productos esterilizados al final del proceso

11. La preparación de componentes y de la mayoría de los productos debe hacerse al menos en un entorno de grado D para que sea bajo el riesgo de contaminación microbiana y de partículas, 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 preciso elaborarlo necesariamente en recipientes no cerrados, la preparación debe realizarse en un entorno de grado C.

El llenado de productos esterilizados al final del proceso debe realizarse en un entorno al menos de grado C.

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 estén expuestos necesariamente durante más de unos segundos antes de su cierre, el llenado debe hacerse en una zona de grado A con un fondo al menos de grado C. La preparación y llenado de pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones debe realizarse generalmente en un entorno de grado C antes de la esterilización final.

Preparación aséptica

12. 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 un entorno de grado A con fondo de grado B.

La preparación de soluciones que deban esterilizarse 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 un entorno A con fondo de grado B.

La manipulación y el llenado de productos preparados asepticamente deben hacerse en un entorno de grado A con fondo de grado B.

La transferencia de recipientes parcialmente cerrados, como los utilizados en la liofilización, antes de completar su cerrado, debe hacerse en un entorno de grado A con fondo de grado B o bien en bandejas de transporte cerradas en un entorno de grado B.

La preparación y llenado de pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones estériles deben hacerse en un entorno de grado A con fondo de grado B, cuando el producto esté expuesto y no se filtre posteriormente.

Personal

13. En las zonas limpias sólo debe estar presente el número mínimo de personas necesarias; esto es especialmente importante durante la elaboración aséptica. Las inspecciones y controles deberán realizarse fuera de las zonas limpias en la medida de lo posible.
14. 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. Esta formación debe hacer referencia a la higiene y a los elementos básicos de microbiología. 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.
15. El personal que haya intervenido en la elaboración de materiales de tejidos animales o de cultivos de microorganismos distintos de los utilizados en el proceso de fabricación en curso, no deberá penetrar en las zonas de producción estéril salvo que hayan seguido procedimientos de entrada rigurosos y claramente definidos.
16. Es fundamental conseguir altos niveles de higiene personal y limpieza. El personal de fabricación de preparados estériles debe recibir instrucciones para que comunique cualquier situación que pueda causar la liberación de cantidades o tipos anormales de contaminantes; es deseable realizar chequeos sanitarios periódicos 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.

17. El cambio y el lavado de ropa 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.
18. En las zonas limpias no deberán llevarse relojes de pulsera, maquillaje ni joyas.
19. La vestimenta y su calidad serán adecuados al proceso y al grado de la zona de trabajo. Deberá llevarse de forma que proteja al producto de la contaminación.

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 cubrezapatos adecuados. Deberán tomarse medidas para evitar la entrada en la zona limpia de contaminación procedente del exterior.

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 cubrezapatos 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 con un tocado que se introducirá en el cuello del traje; deberá utilizarse una máscara para evitar la emisión de gotitas. Se utilizarán guantes apropiados esterilizados de caucho o plástico, sin polvos de talco, y se llevará calzado esterilizado o desinfectado. Las parte inferior de los pantalones se introducirán en el calzado y las mangas en los guantes. La vestimenta protectora no debe liberar prácticamente ninguna fibra ni partícula y debe retener las partículas producidas por el cuerpo.

20. 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 (esterilizada o desinfectada de forma adecuada) en cada sesión de trabajo, o al menos una vez al día si los resultados de monitorización justifican esta medida. Los guantes se desinfectarán periódicamente durante las operaciones. Las máscaras y los guantes se cambiarán al menos en cada sesión de trabajo.
21. La vestimenta de las zonas limpias se lavará y tratará de forma que no acumule contaminantes adicionales que pueda 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.

Locales

22. 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 en su caso.
23. 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 equipo. Las puertas deben diseñarse cuidadosamente para evitar los citados recovecos difíciles de limpiar, por esta razón no son recomendables las puertas correderas.
24. Los techos falsos deben quedar sellados para evitar la contaminación procedente del espacio situado por encima de los mismos.
25. Las conducciones, cañerías y demás elementos necesarios deberán instalarse de manera que no se creen recovecos, aberturas sin sellar y superficies que sean difíciles de limpiar.
26. Los fregaderos y sumideros estarán prohibidos en las zonas de grado A/B utilizadas para la fabricación aséptica. En otras zonas, habrá sifones entre la máquina o fregadero y los sumideros. Los sumideros del suelo de las salas de menor grado de limpieza deben estar provistos de trampillas o tapas herméticas para evitar el reflujo.
27. Los vestuarios estarán diseñados como esclusas y se utilizarán para proporcionar una separación física de las diferentes fases de cambio de vestimenta, para minimizar así la contaminación microbiana y por partículas de la vestimenta protectora. Los vestuarios estarán barridos de forma eficaz por aire filtrado. La fase final del vestuario deberá tener, en situación de reposo, el mismo grado que la zona a la que conduzca. 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.
28. Las puertas de una esclusa no se abrirán simultáneamente. Deberá disponerse 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.
29. La entrada de aire filtrado debe mantener una presión positiva y un flujo de aire respecto a las zonas adyacentes de grado menor 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 necesario manipular ciertos materiales como, por ejemplo, materiales o productos patógenos, altamente tóxicos, radiactivos o virus y bacterias vivos, 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.

30. Debe demostrarse que los sistemas de flujo aire no presentan riesgo de contaminación, es decir, 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.
31. Debe contarse con un sistema de alarma para detectar los fallos en el suministro de aire. Las zonas entre las cuales es importante que haya una diferencia de presión deberán contar con el correspondiente indicador. Las diferencias de presión se registrarán periódicamente o quedarán documentadas de otra manera.

Equipo

32. Las cintas transportadoras no deben pasar nunca a través de la separación entre una zona de grado A o B y una zona de elaboración de menor grado de limpieza de aire, salvo que la propia cinta sea esterilizada continuamente (por ejemplo, en un túnel de esterilización).
33. En la medida de lo posible, 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, siempre que sea posible, después de montar por completo todo el equipo.
34. Cuando se hayan realizado operaciones de mantenimiento del equipo dentro de la zona limpia, esta zona deberá 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 o asepsia.
35. Las instalaciones de tratamiento y los sistemas de distribución de agua deberán diseñarse, construirse y mantenerse de forma que se asegure la producción fiable de agua de calidad apropiada. Estas instalaciones no funcionarán por encima de su capacidad prevista. El agua para inyectables se producirá, conservará y distribuirá de manera que se evite el crecimiento microbiano como, por ejemplo, mediante circulación constante a una temperatura superior a los 70 °C.
36. Todo el equipo, como los sistemas de esterilización, filtración y tratamiento de aire, respiraderos de aire y filtros de gas, sistemas de tratamiento, generación, almacenamiento y distribución de agua, deben ser objeto de mantenimiento planificado y validación; su utilización de nuevo deberá ser aprobada.

Desinfección

37. La desinfección de las zonas limpias es especialmente importante. Estas zonas deberá limpiarse a fondo con arreglo a un programa fijado por escrito. Si se utilizan desinfectantes se empleará más de un tipo. Deberán realizarse controles periódicos para detectar la aparición de cepas resistentes.
38. Los desinfectantes y detergentes deberán someterse a control en cuanto a su contaminación microbiana; las diluciones se mantendrán en recipientes previamente limpiados y se conservarán sólo durante un periodo definido si no se esterilizan. Los desinfectantes y detergentes utilizados en las zonas de grado A y B deben ser estériles antes de su utilización.

39. La fumigación de zonas limpias puede ser útil para reducir la contaminación microbiológica de lugares inaccesibles.

Elaboración

40. Deberán adoptarse precauciones para minimizar la contaminación durante todas las fases de elaboración, incluidas las fases previas a la esterilización.
41. No deberán elaborarse ni envasarse preparados de origen microbiano en zonas utilizadas para la elaboración de 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.
42. La validación del proceso aséptico debe incluir la simulación del proceso utilizando un medio nutritivo. La forma del medio de cultivo utilizado debe ser equivalente en general a la forma farmacéutica del producto. La prueba de simulación del proceso debe imitar, lo más exactamente posible, el proceso de fabricación aséptica normal e incluir todas las fases críticas posteriores de la fabricación. La simulación del proceso debe repetirse a intervalos definidos y después de cualquier modificación significativa del equipo y proceso. El número de envases utilizados para llenado con el medio de cultivo debe ser suficiente para que la evaluación sea válida. Para lotes pequeños, el número de envases para el medio de cultivo, debe ser al menos igual al tamaño del lote del producto. La tasa de contaminación debe ser inferior al 0,1% con un nivel de confianza del 95%.
43. Debe procurarse que las validaciones no pongan en peligro el proceso de elaboración.
44. Las fuentes de agua, el equipo de tratamiento de agua y el agua tratada, debe monitorizarse periódicamente para detectar su contaminación química y biológica y, en su caso, las endotoxinas. Debe conservarse registros de los resultados de la monitorización y de cualquier medida adoptada a este respecto.
45. Las actividades en las zonas limpias, especialmente cuando se estén realizando operaciones asépticas, deberán mantenerse a un nivel mínimo y el movimiento de personal deberá 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.
46. La contaminación microbiológica de las materias primas debe ser mínima. Las especificaciones deberán incluir requisitos de calidad microbiológica cuando en la monitorización se haya especificado esta necesidad.
47. Deberá minimizarse la presencia en zonas limpias de los envases y materiales que puedan desprender fibras.
48. Cuando sea pertinente, se tomarán medidas para minimizar la contaminación por partículas del producto final.
49. Los componentes, envases y equipos deberán manipularse después del proceso de limpieza final de forma que no vuelvan a contaminarse.

50. El intervalo entre el lavado y secado y la esterilización de los componentes, envases y equipos, así como entre su esterilización y su utilización, deberá ser lo más breve posible y estará sometido a un límite de tiempo adecuado a las condiciones de almacenamiento.
51. 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.
52. La carga biológica será controlada antes de la esterilización. Habrá límites de trabajo de la contaminación inmediatamente antes de la esterilización que estarán en función de la eficacia del método utilizado. Cuando sea pertinente, se controlará la ausencia de pirógenos. Todas las soluciones, especialmente las destinadas a inyecciones de gran volumen, deberán pasar a través de un filtro de retención microbiana, a ser posible inmediatamente antes del envasado.
53. Los componentes, envases, equipo y demás artículos necesarios en la zona limpia, cuando se esté realizando un trabajo aséptico deberán 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. Los gases no combustibles deberán pasar a través de filtros de retención microbiana.
54. Deberá validarse la eficacia de cualquier procedimiento nuevo, y la validación se repetirá a intervalos programados en función de los resultados o cuando se realice algún cambio importante en el proceso o en el equipo.

Esterilización

55. Deben validarse todos los procesos de esterilización. Se prestará especial atención cuando el método de esterilización adoptado no esté descrito en la edición vigente de la Farmacopea Europea, o cuando se utilice con un producto que no sea una solución acuosa u oleosa simple. Siempre que sea posible, el método preferido es el de esterilización por calor. En cualquier caso, el proceso de esterilización debe realizarse de acuerdo con las autorizaciones de comercialización y fabricación.
56. Antes de que se adopte un proceso de esterilización, deberá demostrarse su idoneidad para el producto y su eficacia para lograr las condiciones deseadas de esterilización en todas las partes de cada tipo de carga que deba someterse a dicho proceso, mediante mediciones físicas e indicadores biológicos cuando sea pertinente. La validez del proceso deberá verificarse a intervalos programados, al menos una vez al año, y siempre que se hayan aportado modificaciones significativas al equipo. Deberán conservarse registros de los resultados.
57. Para lograr una esterilización eficaz, todo el material deberá someterse al tratamiento necesario y el proceso deberá diseñarse para garantizar que se consigue este objetivo.
58. Se establecerán patrones validados de carga para todos los procesos de esterilización.

59. Los indicadores biológicos se considerarán como un método adicional de control de la esterilización. Deberán conservarse y utilizarse de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y su calidad se comprobará mediante 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.
60. 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 recipiente de productos o componentes deberá 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, cuando sea apropiado, para indicar si un lote (o sublote) ha pasado o no por un proceso de esterilización, pero estos indicadores no aseguran de forma fiable que el lote sea estéril en realidad.
61. Habrá registros de la esterilización de cada ciclo de esterilización. Estos registros se aprobarán como parte del procedimiento de aprobación del lote.

Esterilización por calor

62. Cada ciclo de esterilización por calor deberá 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. La posición de las sondas de temperatura utilizadas para controlar y/o registrar estos datos habrá sido fijada durante la validación y, en su caso, habrá sido también comprobado con una segunda sonda de temperatura independiente situada en el mismo lugar.
63. También podrán utilizarse indicadores químicos o biológicos, pero sin que sustituyan a las mediciones físicas.
64. Debe dejarse tiempo suficiente para que toda la carga alcance la temperatura necesaria antes de iniciar el cómputo del tiempo de esterilización. Dicho tiempo tendrá que determinarse para cada tipo de carga que se vaya a tratar.
65. 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, salvo que pueda demostrarse que no se aprobaría el uso de ningún envase que pudiera tener fugas.

Calor húmedo

66. El proceso se controlará mediante mediciones de temperatura y de presión. La instrumentación para ajustar las condiciones será normalmente independiente de la instrumentación de control y de los gráficos de registro. Cuando se utilicen sistemas automáticos de ajuste y control para estas aplicaciones, deberán estar validados para garantizar el cumplimiento de los requisitos críticos del proceso. 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. Deberá comprobarse frecuentemente la ausencia de fugas en la cámara cuando forme parte del ciclo una fase de vacío.
67. Los artículos que se vayan a esterilizar, que no estén en envases cerrados, deberán envolverse en un material que permita la eliminación del aire y la penetración del vapor pero que impida la recontaminación tras la esterilización. Todas las partes de la carga deberán estar en contacto con el agente esterilizador a la temperatura necesaria durante el tiempo necesario.
68. Deberán tomarse medidas para garantizar que el vapor utilizado en la esterilización tiene la calidad adecuada y no contiene aditivos en un grado que pudiera provocar la contaminación del producto o del equipo.

Calor seco

69. 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 pirógenos, deberán utilizarse como parte de la validación pruebas con carga de endotoxinas.

Esterilización por radiación

70. 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.
71. Durante el procedimiento de esterilización deberá medirse la dosis de radiación. Con este fin, se utilizarán indicadores dosimétricos, independientes de la tasa de dosis, que den una medida cuantitativa de la dosis recibida por el propio producto. Los dosímetros se incluirán 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 absorbancias de los dosímetros se leerán en un corto periodo de tiempo después de su exposición a la radiación.

72. Podrán utilizarse indicadores biológicos como control adicional.
73. Los procedimientos de validación deben garantizar que se tienen en cuenta los efectos de las variaciones en la densidad de los envases.
74. Los procedimientos de manipulación de materiales deben evitar la confusión entre materiales irradiados y no irradiados. Cada paquete debe llevar discos de color sensibles a la radiación para distinguir entre envases que se han sometido a la radiación y los que no.
75. La dosis de radiación total deberá administrarse durante de un periodo de tiempo determinado previamente.

Esterilización con óxido de etileno

76. Este método sólo deberá 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 liberación 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.
77. Es fundamental el contacto directo entre el gas y las células microbianas; deberán tomarse precauciones para evitar la presencia de microorganismos que puedan estar encerrados en materiales como cristales o proteínas desecadas. La naturaleza y la cantidad de los materiales de acondicionamiento pueden afectar al proceso de forma significativa.
78. Antes de exponerse al gas, la humedad y la temperatura de los materiales deben equilibrarse con los valores de las mismas requeridos por el proceso. El tiempo necesario para ello se ajustará teniendo en cuenta la necesidad de reducir el tiempo previo a la esterilización.
79. Cada ciclo de esterilización deberá controlarse con indicadores biológicos apropiados, utilizando el número adecuado de unidades de indicadores distribuidas por toda la carga. La información así obtenida deberá incluirse en la documentación del lote.
80. En cada ciclo de esterilización se llevarán registros del tiempo empleado en completar el ciclo, de la presión, temperatura y 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 deberán incluirse en la documentación del lote.
81. Tras la esterilización, la carga deberá 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

82. 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 soluciones pueden filtrarse a través de un filtro estéril de 0,22 micras (o menos) de poro nominal, o con propiedades al menos equivalentes de retención de microorganismos, pasando el producto a un recipiente previamente esterilizado. Estos filtros pueden eliminar las bacterias y hongos, pero no todos los virus o micoplasmas. Debe considerarse el complementar el proceso de filtración con alguna forma de tratamiento por calor.
83. Debido a los posibles riesgos adicionales del método de filtración respecto a otros procesos de esterilización, puede ser 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 envasado.
84. Las características de liberación de fibras de los filtros deben ser mínimas.
85. Será necesario comprobar antes de su utilización, la integridad del filtro esterilizado, y deberá confirmarse inmediatamente después de su utilización por un método adecuado, como la prueba de punto de burbuja, flujo de difusión o mantenimiento de la presión. El tiempo empleado en filtrar un volumen conocido de solución a granel y la diferencia de presión que debe aplicarse en el filtro deberán determinarse durante la validación y será necesario registrar e investigar cualquier diferencia importante que se dé en estos parámetros durante la fabricación normal. Los resultados de estos controles quedarán registrados en la documentación del lote. Después de cada utilización deberá confirmarse la integridad de los filtros críticos de las salidas de gas y de aire. La integridad de los demás filtros deberá confirmarse a intervalos apropiados.
86. No deberá utilizarse el mismo filtro durante más de una jornada de trabajo, salvo previa validación de dicho uso.
87. El filtro no deberá afectar al producto reteniendo componentes de éste ni añadiéndole sustancias.

Acabado de productos estériles

88. Los envases se cerrarán mediante métodos validados adecuadamente. Los envases cerrados por fusión como, por ejemplo, las ampollas de cristal o plástico deberán someterse a una prueba de integridad del 100%. De los otros envases se someterán muestras a la prueba de integridad según procedimientos adecuados.
89. En los envases cerrados a vacío se comprobará el mantenimiento de este vacío tras un periodo adecuado y previamente determinado.

90. Los envases de productos parenterales llenos deberán inspeccionarse individualmente para detectar la contaminación por materia extraña u otros defectos. Si la inspección se hace visualmente, deberá llevarse a cabo en condiciones adecuadas y controladas de iluminación y fondo. Los operarios que realicen la inspección deberán someterse a controles periódicos de agudeza visual, con gafas si las llevan, y se les permitirá interrumpir frecuentemente dicha inspección. Cuando se utilicen otros métodos de inspección, el proceso deberá validarse y se comprobará periódicamente la eficacia del equipo. Los resultados quedarán registrados.

Control de calidad

91. El ensayo de esterilidad aplicado al producto terminado deberá considerarse sólo como el último elemento de una serie de medidas de control mediante las que se garantiza la esterilidad. El ensayo debe validarse respecto al producto correspondiente.
92. En aquéllos casos en que se haya autorizado la aprobación paramétrica, deberá prestarse especial atención a la validación y la supervisión de todo el proceso de fabricación.
93. 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 del trabajo
 - 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.

ANEXO 2 FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS PARA USO HUMANO

Objetivo

Los métodos utilizados en la fabricación de medicamentos biológicos son un factor crítico a la hora de diseñar el control reglamentario adecuado. Por ello, los medicamentos biológicos pueden definirse en gran parte haciendo referencia a su método de fabricación. Entran en el objetivo del presente anexo los medicamentos biológicos preparados por los siguientes métodos de fabricación (*):

- a) cultivos microbianos con exclusión de los que resultan de las técnicas de ADNr;
- b) cultivos microbianos y celulares, incluidos los que resultan de las técnicas de ADN recombinante o de hibridoma;
- c) extracción a partir de tejidos biológicos;
- d) propagación de agentes vivos en embriones o animales

(No todos los aspectos del presente anexo podrán aplicarse necesariamente a los productos de la categoría a)).

Nota:

Al esbozar esta directriz, se han tenido en cuenta debidamente los requisitos generales de la OMS para los establecimientos de fabricación y los laboratorios de control.

La presente directriz no establece requisitos detallados para clases específicas de productos biológicos y se sugiere consultar otras directrices del Comité de especialidades Farmacéuticas (CEF), por ejemplo la directriz sobre anticuerpos monoclonales y la directriz sobre productos de la tecnología del ADN recombinante ("Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea", Volumen III).

Principio

La fabricación de medicamentos biológicos implica determinadas consideraciones específicas que surgen de la naturaleza de los productos y de los procesos. La forma en que se producen, controlan y administran los medicamentos biológicos hacen necesarias precauciones particulares.

(*) Entre los medicamentos biológicos fabricados por estos métodos se pueden señalar : vacunas, inmunoseros, antígenos, hormonas, citoquinas, enzimas y otros productos de fermentación (incluidos los anticuerpos monoclonales y los productos derivados del ADNr).

Al contrario que los medicamentos convencionales, que se producen utilizando técnicas físicas y químicas capaces de un elevado grado de homogeneidad, la producción de medicamentos biológicos implica procesos y materiales biológicos, como el cultivo de células o la extracción de material a partir de organismos vivos. Estos procesos biológicos pueden presentar una variabilidad inherente por lo que la serie y naturaleza de los subproductos que se obtienen también son variables. Además, los materiales utilizados en estos procesos de cultivo proporcionan buenos sustratos para el crecimiento de contaminantes microbianos.

El control de los medicamentos biológicos suele implicar técnicas de análisis biológico que tienen una variabilidad mayor que las determinaciones fisicoquímicas. Por ello, tienen gran importancia en la fabricación de los medicamentos biológicos los controles durante el proceso.

Personal

1. Todo el personal (incluido el de limpieza, mantenimiento o control de calidad) empleado en las áreas en que se fabriquen medicamentos biológicos debe recibir una formación específica adicional relativa a los productos que se fabrican y al tipo de trabajo que realizan. Debe darse al personal información y formación pertinentes sobre higiene y microbiología.
2. Las personas responsables de la producción y del control de calidad deben tener una formación adecuada en las disciplinas científicas pertinentes, como bacteriología, biología, biometría, química, medicina, farmacia, farmacología, virología, inmunología y medicina veterinaria, además de la experiencia práctica suficiente que les permita ejercer su función de gestión en el proceso de que se trate.
3. Puede ser necesario tener en cuenta la situación inmunológica del personal con vistas a la seguridad del producto. Todo el personal empleado en la producción, mantenimiento, ensayo y cuidado de los animales (así como los inspectores) deben ser vacunados, cuando sea necesario, con vacunas específicas apropiadas y pasar revisiones periódicas de salud. Aparte del problema obvio de la exposición del personal a agentes infecciosos, toxinas potentes o alérgenos, es necesario evitar el riesgo de contaminación de un lote de producción con agentes infecciosos. En general, se excluirá la presencia de visitantes en las áreas de producción.
4. Cualquier cambio en la situación inmunológica del personal, que pueda afectar de forma adversa a la calidad del producto, imposibilitará el trabajo en el área de producción. La producción de vacuna BCG se limitará a personal cuidadosamente vigilado mediante controles regulares de la situación inmunológica o con radiografías de tórax.

5. Durante una jornada de trabajo, el personal no debe pasar de aquellas áreas en que es posible la exposición a organismos vivos o animales a zonas donde se estén manejando otros productos u organismos diferentes. Si es inevitable dicho paso, el personal implicado en cualquiera de estos tipos de producción debe seguir medidas de descontaminación, claramente definidas, incluido el cambio de ropa y zapatos y, si es necesario, una ducha.

Instalaciones y equipo

6. La intensidad del control ambiental de la contaminación microbiana y por partículas de las instalaciones de producción se adaptará al producto y a la etapa de producción, teniendo en cuenta el nivel de contaminación de los materiales de partida y el riesgo del producto acabado.
7. El riesgo de contaminación cruzada entre medicamentos biológicos, especialmente durante aquellas etapas del proceso de fabricación en las que se utilizan organismos vivos, puede requerir precauciones adicionales referentes a las instalaciones y al equipo, como el uso de instalaciones y equipo separados, producción por campañas y uso de sistemas cerrados. La naturaleza del producto y el equipo utilizado determinarán el nivel de separación que se necesita para evitar la contaminación cruzada.
8. En principio, se utilizarán instalaciones separadas para producir vacuna BCG y para el manejo de organismos vivos utilizados en la producción de tuberculina.
9. Se utilizarán instalaciones reservadas para el manejo de bacillus anthracis, de Clostridium botulinum, y de Clostridium tetani, hasta que acabe el proceso de inactivación.
10. Puede aceptarse una producción por campañas en el caso de otros organismos formadores de esporas, siempre que las instalaciones se reserven a este grupo de productos y no se procese más de un producto a la vez.
11. En el caso de productos como los anticuerpos monoclonales y los preparados por técnicas de ADNr, puede ser aceptable la producción simultánea en el mismo área utilizando sistemas cerrados de biofermentadores.
12. Las etapas de procesado tras la recolección pueden realizarse simultáneamente en el mismo área de producción, siempre que se tomen las precauciones adecuadas para evitar la contaminación cruzada. Es el caso de las vacunas con virus muertos y de los toxicoides, este proceso en paralelo sólo se hará después de inactivar el cultivo o de una detoxificación.
13. Para procesar productos estériles se utilizarán áreas de presión positiva, pero se puede utilizar, por razones de contención, una presión negativa en áreas específicas en el punto de exposición de los patógenos.

Cuando se usen áreas de presión negativas cabinas de seguridad para el tratamiento aséptico de los patógenos, dichas zonas estarán rodeadas de una zona estéril de presión positiva.

14. Las unidades de filtración de aire serán específicas para el área de procesado en cuestión, y no debe haber recirculación de aire a partir de áreas en que se manejen organismos patógenos vivos.
15. El diseño y distribución de las áreas de producción y del equipo permitirán la limpieza y descontaminación efectivas (p.ej., mediante fumigación). Se validará la adecuación de los procedimientos de limpieza y descontaminación.
16. El equipo utilizado durante el manejo de los organismos vivos se diseñará de forma que mantenga los cultivos en estado puro e incontaminados por fuentes externas durante la elaboración.
17. Los sistemas de canalización, las válvulas y los filtros de ventilación se diseñarán adecuadamente de forma que faciliten la limpieza y la esterilización. Se fomentará el uso de sistemas de limpieza y de esterilización "in situ". Las válvulas de los tanques de fermentación serán completamente esterilizables por vapor. Los filtros de ventilación serán hidrofóbos y validados para establecer su duración.
18. La contención primaria se diseñará y controlará para demostrar que está libre de riesgos de fugas.
19. Se descontaminarán de forma efectiva los efluentes que puedan contener microorganismos patógenos.
20. Debido a la variabilidad de los productos o procesos biológicos, habrá que medir o pesar durante el proceso de producción algunos aditivos o ingredientes (p. ej. tampones). En estos casos, pueden tenerse en el área de producción pequeñas cantidades de estas sustancias.

Alojamiento y cuidado de los animales

21. Se usan animales en la fabricación de muchos productos biológicos, por ejemplo, vacuna antipoliomelítica (monos), antídotos para venenos de serpientes (caballos y cabras), vacuna de la rabia (conejos, ratones y hamsters) y gonadotropina sérica (caballos). Además, pueden usarse animales en el control de calidad de la mayor parte de los sueros y vacunas, p.ej. vacuna de la tosferina (ratón), pirogenicidad (conejos), vacuna BCG (cobayas).
22. La Directiva 86/609/CEE establece requisitos generales para el alojamiento, cuidado y cuarentena de los animales. Los alojamientos de los animales utilizados en la producción y control de productos biológicos estarán separados de las áreas de producción y control. Se vigilará y registrará el estado de salud de los animales de los que se derivan algunos materiales de partida así como de aquellos que se utilizan para el control de calidad y los ensayos de seguridad. El personal empleado en dichas áreas dispondrá de vestimenta especial e instalaciones para cambiarse. Cuando se utilicen monos en la producción o control de calidad de medicamentos biológicos, se exige una consideración especial como establecen los actuales Requisitos de la OMS para Sustancias Biológicas N° 7.

Documentación

23. Las especificaciones relativas a los materiales biológicos de partida pueden necesitar documentación adicional sobre la fuente, origen, método de fabricación y controles aplicados, en particular controles microbiológicos.
24. Se exigen sistemáticamente especificaciones de los medicamentos biológicos intermedios y a granel.

Producción

Materiales de partida

25. Se definirá claramente la fuente, el origen y la adecuación de los materiales de partida. Cuando los ensayos necesarios lleven largo tiempo, puede permitirse procesar los materiales de partida antes de disponer de los resultados de los ensayos. En dichos casos, la entrega de un producto acabado estará condicionada a los resultados satisfactorios de dichos ensayos.
26. Cuando se necesite esterilizar los materiales de partida, esto se hará, en la medida de lo posible, mediante calor. Cuando sea necesario, pueden usarse también otros métodos adecuados para inactivar materiales biológicos (P.ej. irradiación)

Sistema de lote de siembra y de banco de células

27. A fin de evitar la pérdida indeseada de las propiedades que puede originarse por subcultivos repetidos o por generaciones múltiples, la producción de medicamentos biológicos obtenidos por cultivo microbiano, cultivo celular o propagación en embriones y animales, se basará en un sistema de lotes de siembra y/o de bancos de células patrón y de trabajo.
28. El número de generaciones (multiplicación, pasos) entre en el lote de siembra o en el banco de células y el producto acabado debe ser coherente con el expediente de autorización de comercialización. La fabricación a gran escala no debe cambiar esta relación fundamental.
29. Los lotes de siembra y los bancos de células se caracterizarán y se ensayarán de forma adecuada para detectar contaminantes. Su adecuación al uso debe demostrarse posteriormente mediante la consistencia de las características y la calidad de los sucesivos lotes del producto. Los lotes de siembra y los bancos de células se crearán, almacenarán y usarán de forma que se reduzca al mínimo el riesgo de contaminación o alteración.
30. La creación de un lote de siembra y de un banco de células debe hacerse en un ambiente adecuadamente controlado de forma que se proteja el lote de siembra y el banco de células y, si es de aplicación, al personal que los maneja. Mientras se esté creando el lote de siembra y el banco de células no se manejarán simultáneamente en el mismo área o por las mismas personas otros organismos vivos o material infeccioso (p.ej. virus, líneas celulares o cepas celulares).

31. Se aportará documentación que evidencie la estabilidad y recuperación de las siembras y de los bancos de células. Los contenedores de almacenamiento estarán herméticamente sellados, claramente etiquetados y mantenidos a la temperatura adecuada. Se llevará un inventario meticuloso. Se registrará de forma continua la temperatura de almacenamiento en los congeladores y se vigilará cuidadosamente el nitrógeno líquido. Se registrará cualquier desviación de los límites establecidos y toda medida correctiva que se tome.
32. Sólo el personal autorizado podrá manipular el material y esta manipulación deberá hacerse bajo la supervisión de una persona responsable. Se controlará el acceso al material almacenado. Los diferentes lotes de siembra o bancos de células se almacenarán de forma que se evite confusión o contaminación cruzada. Es deseable dividir los lotes de siembra y los bancos de células y almacenar las partes en localizaciones diferentes de manera que el riesgo de pérdida total sea mínimo.
33. Todos los recipientes de bancos de células y lotes de siembra, patrones y de trabajo, se tratarán de forma idéntica durante el almacenamiento. Una vez sacados del almacenamiento, los recipientes no deben volver al almacén.

Principios de funcionamiento

34. Se demostrarán las propiedades de favorecimiento del crecimiento que tienen los medios de cultivo.
35. 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 de forma que pueda garantizarse que se mantiene la ausencia de contaminación. Deberá asegurarse la conexión correcta de los recipientes entre sí cuando se hagan adiciones o tomas de muestras.
36. La centrifugación y la mezcla de productos pueden dar lugar a la formación de aerosol y es necesario confinar estas actividades de forma que se evite la transferencia de microorganismos vivos.
37. Si es posible, los medios se esterilizarán in situ. Siempre que sea posible, se utilizarán filtros que se esterilicen en línea para la adición sistemática a los fermentadores de gas, medios, ácidos o álcalis, agentes antiespumantes, etc.
38. Se tendrá especialmente en cuenta la validación de cualquier eliminación o inactivación necesaria de virus que se haya llevado a cabo (véanse las directrices CEF).
39. Cuando se inactiven o eliminen virus durante la fabricación, se tomarán medidas para evitar el riesgo de recontaminación de los productos tratados por los no tratados.
40. En la cromatografía se usa una amplia variedad de equipo y, en general, dicho equipo debe reservarse a la purificación de un producto y esterilizarse o sanitizarse entre lotes. Debe desaconsejarse el uso del mismo equipo en diferentes etapas del proceso. Se definirán los criterios de aceptación, el tiempo de vida y el método de sanitización o esterilización de las columnas.

Control de calidad

41. Los controles durante el proceso desempeñan un papel importante para garantizar la consistencia de la calidad de los medicamentos biológicos. Estos controles, que son cruciales para la calidad (p. ej. eliminación de virus) pero que no pueden realizarse sobre el producto acabado, deben hacerse en la etapa adecuada de producción.
42. Puede ser necesario guardar muestras de productos intermedios en cantidades suficientes y en condiciones de almacenamiento adecuadas de forma que permitan la repetición o confirmación del control de un lote.
43. Es necesaria la vigilancia continua de determinados procesos de producción, por ejemplo la fermentación. Estos datos formarán parte del registro del lote.
44. Cuando se utilice un cultivo continuo, se tendrán especialmente en cuenta los requisitos de control de calidad que corresponden a este tipo de método de producción.

ANEXO 3 FABRICACIÓN DE RADIOFÁRMACOS

Principio

La fabricación y manipulación de los radiofármacos entraña un riesgo potencial. Los tipos de radiación emitida y la vida media de los isótopos radioactivos son parámetros que contribuyen al nivel de riesgo. Se deberá prestar especial atención a la prevención de la contaminación cruzada, la retención de los radionucleidos contaminantes y la eliminación de residuos. Puede ser necesario tener especialmente en cuenta que muchos radiofármacos se fabrican, a menudo, en lotes de pequeño tamaño. Por su corta vida media, algunos radiofármacos se liberan antes de la finalización de determinadas pruebas de control de calidad, por lo que adquiere mucha importancia la evaluación continua de la efectividad del sistema de Garantía de Calidad.

Nota:

La fabricación debe ajustarse a los requisitos de las Directivas de EURATOM que estipulan las normas básicas para la protección de la salud del público en general y de los trabajadores frente a los peligros de las radiaciones ionizantes, así como a otros requisitos nacionales pertinentes.

Personal

1. Todo el personal (incluido el de limpieza y mantenimiento) que trabaja en lugares en los que se fabriquen productos radioactivos debe recibir una formación complementaria sobre este tipo de productos. En particular, se debe proporcionar al personal información detallada sobre la protección contra las radiaciones.

Instalaciones y equipo

2. Los productos radioactivos deberán almacenarse, procesarse, acondicionarse y controlarse en instalaciones especiales e independientes. El equipo utilizado para las operaciones de fabricación se reservará para los radiofármacos.
3. Para contener la radioactividad, puede ser necesario que la presión del aire sea más baja en los lugares donde se exponen los productos que en las zonas circundantes. Además, el producto necesita ser protegido de la contaminación ambiental.

4. En cuanto a los productos estériles, el lugar en el que se expongan los productos o envases deberá cumplir los requisitos ambientales descritos en el Suplemento sobre Productos Estériles. Ello puede conseguirse instalando en el lugar de trabajo un flujo laminar de aire filtrado con HEPA y poniendo esclusas en las entradas, requisitos que deben reunir los lugares de trabajo de confinación total. Deben situarse en un entorno que se ajuste al grado D como mínimo.
5. No se deberá recircular el aire extraído de lugares en los que se manipulen productos radioactivos; se diseñaran las salidas de aire de forma que se evite la posible contaminación ambiental por partículas y gases radioactivos.

Deberá disponerse de un mecanismo para evitar que el aire penetre en la zona limpia a través de conductos de extracción, por ejemplo, cuando no esté en funcionamiento el ventilador de extracción.

Producción

6. Se debe evitar la fabricación de distintos productos radioactivos en el mismo lugar de trabajo y de manera simultánea para reducir al mínimo el riesgo de contaminación cruzada o mezcla.
7. Adquieren especial importancia la validación de procesos, los controles durante estos y el seguimiento de sus parámetros y del entorno cuando sea necesario tomar la decisión de liberar o rechazar un lote o un producto, antes de finalizar todos los ensayos.

Control de calidad

8. Cuando los productos deban liberarse antes de terminar todos los ensayos, es necesario que la Persona Cualificada tome una decisión formal por escrito sobre la conformidad del lote. En este caso deberá existir un procedimiento escrito en el que se pormenoricen todos los datos de producción y control de calidad que deben tenerse en cuenta antes del envío del lote. Deberá haber también un procedimiento que describa aquellas medidas que adoptará la Persona Cualificada si, después del envío, los resultados de los ensayos son no satisfactorios.
9. A menos que se especifique lo contrario en la autorización de comercialización, deberán conservarse muestras de referencia de cada lote.

Distribución y retirada

10. Deberá llevarse un registro detallado de distribución y deberán existir procedimientos en los que se describan las medidas que deberán adoptarse para interrumpir el uso de los radiofármacos en mal estado. Habrá que demostrar que se pueden realizar operaciones de retirada en un corto espacio de tiempo.

ANEXO 4 FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS DISTINTOS DE LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS INMUNOLÓGICOS

Nota:

Este anexo se refiere a todos los medicamentos veterinarios que entran dentro del alcance de la Directiva 81/851/CEE distintos de los medicamentos veterinarios inmunológicos, sujetos a un anexo distinto.

Fabricación de premezclas para alimentos medicamentosos

A los efectos de estos apartados,

- un alimento medicamentoso es cualquier mezcla de un medicamento o medicamentos veterinarios y alimento o alimentos animales ya preparados para la comercialización y destinados a alimentar animales sin elaboración posterior debido a sus propiedades curativas o preventivas o a otras propiedades como medicamento cubierto por el artículo 1 (2) de la Directiva 65/65/CEE;
 - una premezcla para alimentos medicamentosos es cualquier medicamento veterinario preparado previamente con la intención de fabricar después alimentos medicamentosos.
1. La fabricación de premezclas para alimentos medicamentosos requiere el uso de grandes cantidades de vegetales que pueden atraer insectos y roedores. Las instalaciones se diseñarán, equiparán y harán funcionar de forma que reduzcan al mínimo estos riesgos (punto 3.4) y estarán sujetas también a un programa regular de control de plagas.
 2. Debido a la gran cantidad de polvo que se genera durante la producción de material a granel para las premezclas, se prestará atención específica a la necesidad de evitar la contaminación cruzada y a facilitar la limpieza (punto 3.14), por ejemplo, mediante la instalación de sistemas de transporte sellados y de extracción de polvo, cuando sea posible. No obstante, la instalación de estos sistemas no debe eliminar la necesidad de una limpieza regular de las áreas de producción.
 3. Las etapas del proceso que puedan tener una influencia adversa significativa sobre la estabilidad del principio o principios activos (p.ej., el uso de vapor en la fabricación de pellets) se llevarán a cabo de manera uniforme de un lote a otro.
 4. Se procurará fabricar las premezclas en zonas reservadas que, en tanto en cuanto sea posible, no formen parte de una instalación principal de fabricación. Otra posibilidad es rodear estas áreas reservadas de una zona tampón a fin de reducir al mínimo el riesgo de contaminación de otras zonas de fabricación.

Fabricación de ectoparasiticidas

5. Como excepción del punto 3.6, los ectoparasiticidas para aplicación externa a los animales, que son medicamentos veterinarios y están sujetos a autorización de comercialización, pueden producirse y envasarse por campañas en áreas específicas para plaguicidas. No obstante, no se producirán en dichas áreas otras categorías de medicamentos veterinarios.
6. Se emplearán procedimientos adecuados y validados de limpieza para prevenir la contaminación cruzada y se tomarán las medidas necesarias para garantizar el almacenamiento seguro del medicamento veterinario de acuerdo con la guía.

Fabricación de medicamentos veterinarios que contengan penicilinas

7. El uso de penicilinas en medicina veterinaria no presenta los mismos riesgos de hipersensibilidad en los animales que en seres humanos. Aunque se han registrado accidentes de hipersensibilidad en caballos y perros, hay otros materiales que son tóxicos a determinadas especies, p.ej., los antibióticos ionóforos en caballos. Aunque sería deseable que se cumplieran, los requisitos de que estos productos se fabriquen en instalaciones reservadas y con autocontención (punto 3.6) pueden pasarse por alto en el caso de instalaciones reservadas exclusivamente a la fabricación de medicamentos veterinarios. No obstante, se tomarán todas las medidas necesarias para evitar la contaminación cruzada y cualquier riesgo para la seguridad del trabajador de acuerdo con la guía. En estas circunstancias, los productos que contienen penicilina se fabricarán por campañas y se seguirán de procedimientos de descontaminación y limpieza adecuados y validados.

Conservación de las muestras (punto 1.4 viii y punto 6.14)

8. A causa del gran volumen de determinados medicamentos veterinarios en su envase final, en particular las premezclas, es evidente que no resulta factible a los fabricantes conservar muestras de cada lote en su envase final. Sin embargo, los fabricantes deben garantizar que se conservan y almacenan de acuerdo con la guía suficientes muestras representativas de cada lote.
9. En todos los casos, el envase usado para el almacenamiento se compondrá del mismo material que el envase primario de comercialización en el que se comercializa el producto.

Medicamentos veterinarios estériles

10. Cuando así haya sido aceptado por las autoridades competentes, se pueden fabricar medicamentos veterinarios esterilizados en su fase final en una zona limpia de un grado inferior al requerido en el anexo de "Preparados estériles", pero, al menos, en un ambiente de grado D.

ANEXO 5 FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS INMUNOLÓGICOS VETERINARIOS

Principio

La fabricación de medicamentos inmunológicos veterinarios tiene características especiales que deben tenerse en cuenta cuando se aplique y evalúe el sistema de Garantía de Calidad.

Debido al gran número de especies animales y agentes patógenos relacionados con ellas, la variedad de productos fabricados es muy amplia y el volumen de fabricación es a menudo bajo; por ello, es normal trabajar por campañas. Además, por la misma naturaleza de su fabricación (fases de cultivo, falta de esterilización final, etc.), los productos deben estar especialmente bien protegidos frente a la contaminación y a la contaminación cruzada. También debe protegerse el ambiente, especialmente cuando la fabricación implique el uso de agentes biológicos patógenos o exóticos, y el trabajador debe disponer de una protección especialmente eficaz cuando la fabricación implique el uso de agentes biológicos patógenos para el hombre.

Estos factores, junto con la inherente variabilidad de los medicamentos inmunológicos veterinarios y la relativa ineficacia, en particular, de las pruebas de control de calidad sobre el producto final para dar información adecuada acerca de los productos, hacen que el papel del sistema de Garantía de Calidad sea de la mayor importancia. Nunca se insistirá bastante en la necesidad de mantener un control de todos los aspectos de las Normas de Correcta Fabricación que a continuación se detallan, así como de los que se subrayan en esta guía. En particular, es importante que los datos producidos por el control de los diversos aspectos de las NCF (equipo, instalaciones, producto, etc.) sean rigurosamente evaluados y se tomen decisiones informadas que den lugar a medidas adecuadas, guardando registro de aquéllas.

Personal

1. Se dará información y entrenamiento adecuados en higiene y microbiología a todo el personal (incluso el de limpieza y mantenimiento) empleado en aquellas áreas en que se fabriquen productos inmunológicos. Este personal recibirá además formación específica acerca de los productos con los que trabaja.
2. El personal responsable será oficialmente formado en algunos de los siguientes campos o en todos ellos: bacteriología, biometría, química, inmunología, medicina, parasitología, farmacia, farmacología, virología y medicina veterinaria y deberá tener también un conocimiento adecuado de las medidas de protección ambiental.

3. Se protegerá al personal frente a posibles infecciones por los agentes biológicos utilizados en la fabricación. En el caso de agentes biológicos cuya patogenia para los seres humanos se conoce, se tomarán las medidas adecuadas para evitar la infección del personal que trabaja con dicho agente o con animales de experimentación.

Cuando proceda, se vacunará al personal y se le someterá a examen médico.

4. Se tomarán las medidas adecuadas para evitar que los agentes biológicos sean sacados fuera de la instalación de fabricación por personal que actúe como portador. En relación con el tipo de agente biológico, dichas medidas pueden incluir cambio completo de la vestimenta y ducha obligatoria antes de salir del área de producción.
5. En los productos inmunológicos, el riesgo de contaminación o de contaminación cruzada por el personal tiene importancia particular.

Se puede conseguir evitar la *contaminación* por el personal mediante un conjunto de medidas y procedimientos que garanticen el uso de vestimenta protectora adecuada durante las diferentes etapas del proceso de producción.

Se puede conseguir la prevención de *contaminación cruzada* por el personal implicado en la producción mediante un conjunto de medidas y procedimientos que garanticen que no pasarán de un área a otra salvo que hayan tomado las medidas adecuadas para eliminar el riesgo de contaminación. Durante un día de trabajo, el personal no pasará de áreas en que es probable la contaminación con organismos vivos o en que se albergan animales a aquellas instalaciones en las que se manejan otros productos u organismos. Si es inevitable este paso, el personal implicado en cada una de las etapas de producción seguirá procedimientos de descontaminación claramente definidos incluidos el cambio de vestimenta y calzado y cuando sea necesario, la ducha.

No se considerará en situación de riesgo de contaminación el personal que entre en un área confinada en la que no se hayan manejado organismos en operaciones en circuitos abiertos en las doce horas anteriores con el fin de controlar cultivos en frascos sellados, con superficie descontaminada, salvo que el organismo implicado sea un organismo exótico.

Instalaciones

6. Se diseñarán las instalaciones de forma que se controle tanto el riesgo del producto como el del medio ambiente.

Esto puede conseguirse usando áreas confinadas, limpias, limpias/confinadas o controladas.

7. Los agentes biológicos vivos se manejarán en zonas confinadas. El nivel de contención dependerá de la patogenicidad del microorganismo y de si se ha clasificado o no como exótico. (Se aplicará también cualquier otra legislación pertinente, como las Directivas 90/219/CEE y 90/220/CEE).
8. Los agentes biológicos inactivados se manejarán en áreas limpias. También se usarán áreas limpias cuando se manejen células no infectadas aisladas de organismos multicelulares y, en algunos casos, medios esterilizados por filtración.

9. Las operaciones en circuito abierto que impliquen productos o componentes que no vayan a ser esterilizados posteriormente se llevarán a cabo en una cámara de flujo laminar (grado A) en un área grado B.
10. Otras operaciones en las que se manejen agentes biológicos vivos (control de calidad, servicios de investigación y diagnóstico, etc.) se confinarán y separarán de forma adecuada si se realizan operaciones de producción en el mismo edificio. El nivel de confinamiento dependerá de la patogenicidad del agente biológico y de si se ha clasificado o no como exótico. Siempre que se realicen actividades de diagnóstico hay riesgo de introducir organismos muy patógenos. Por ello, el nivel de confinamiento debe ser adecuado para hacer frente a todos estos riesgos. También se necesitará contención si se hace control de calidad o se realizan otras actividades en edificios muy próximos a los utilizados para la producción.
11. Las instalaciones de confinamiento deberán ser fácilmente desinfectables y tendrán las características siguientes:
 - a) ausencia de salida de aire directamente al exterior
 - b) ventilación con aire a presión negativa. El aire se extraerá a través de filtros HEPA (de alta eficacia para aire y partículas) y no se recirculará excepto en el mismo área, siempre que se utilice posteriormente filtración con HEPA (normalmente se cumplirá esta condición si se hace pasar el aire recirculado por los filtros HEPA del área). Sin embargo puede permitirse recircular aire de una zona a otra siempre que pase por dos filtros HEPA, el primero de los cuales será vigilado continuamente para garantizar su integridad, y de que haya medidas adecuadas para evacuar el aire extraído si falla este filtro;
 - c) el aire procedente de las áreas de fabricación utilizadas para el manejo de organismos exóticos se filtrará a través de dos filtros HEPA montados en serie, y el aire de las zonas de producción no será recirculado;
 - d) un sistema de recogida y desinfección de efluentes líquidos, incluidos los líquidos de condensación contaminados procedentes de esterilizadores, biogeneradores, etc. Los residuos sólidos, incluidos los cadáveres de animales, se desinfectarán, esterilizarán o incinerarán según sea adecuado. Se retirarán los filtros contaminados utilizando un método seguro;
 - e) habitaciones para el cambio de vestimenta diseñadas y utilizadas como cámaras estancas y equipadas con instalaciones de lavado y ducha si procede. El gradiente de presión de aire debe ser tal que no haya flujo de aire entre el área de trabajo y el medio ambiente externo, ni riesgo de contaminación de la vestimenta exterior que se lleva fuera del área;
 - f) una esclusa para el paso del equipo, construido de forma que no haya flujo de aire contaminado entre el área de trabajo y el medio ambiente externo, ni riesgo de contaminación del equipo dentro de la esclusa. Esta tendrá un tamaño que permita la descontaminación efectiva de la superficie de los materiales que pasen por ella. Se tendrá en cuenta que haya un dispositivo para controlar el tiempo en el sistema de cierre de las puertas, con el fin de que haya tiempo suficiente para que el proceso de descontaminación sea efectivo.

- g) en muchos casos, un autoclave de barrera de doble puerta para la eliminación segura de los materiales de desecho y la introducción de elementos estériles.
12. Las zonas de paso del equipo y las habitaciones para cambiarse tendrán un mecanismo de cierre u otros sistema adecuado que evite la apertura de más de una puerta a la vez. Las habitaciones utilizadas para cambiarse deberán recibir aire filtrado con la misma calidad que el del área de trabajo, y estarán equipadas con un sistema de aspiración que produzca una circulación de aire adecuada, independiente de la del área de trabajo. Las zonas del paso del equipo se ventilarán normalmente de la misma forma, pero pueden aceptarse zonas de paso no ventiladas o equipadas solamente con aporte de aire.
 13. Las operaciones de producción como el mantenimiento de las células, preparación de medios, cultivo de virus, etc., que puedan producir contaminación se llevarán a cabo en áreas separadas. Los animales y los productos de origen animal se manejarán con las precauciones adecuadas.
 14. Las áreas de producción en las que se manejen agentes biológicos especialmente resistentes a la desinfección (p. ej. bacterias formadoras de esporas) se separarán y reservarán para este propósito particular hasta que se hayan inactivado los agentes biológicos.
 15. Con excepción de las operaciones de mezcla y subsiguiente llenado, sólo se manejará un agente biológico en un momento dado dentro de un área.
 16. Las áreas de producción se diseñarán de forma que permitan la desinfección entre campañas, usando métodos validados.
 17. La producción de agentes biológicos puede tener lugar en áreas controladas siempre que se realice con equipo totalmente confinado y esterilizado por calor, esterilizando también mediante calor todas las conexiones después de conectarlas y antes de desconectarlas. Puede aceptarse hacer conexiones bajo flujo laminar local siempre que sean pocas numerosas y que se utilicen técnicas asépticas y no haya riesgo de fugas. Los parámetros de esterilización utilizados antes de desconectar las conexiones deben ser validados para los organismos sometidos que se estén usando. Pueden colocarse diferentes productos en distintos biogeneradores, dentro del mismo área, siempre que no haya riesgo de contaminación cruzada accidental. No obstante, los organismos sometidos generalmente a requisitos especiales de confinamiento, estarán en áreas reservadas a dichos productos.
 18. Las jaulas de los animales destinados a usados para la producción, también serán sometidas a medidas adecuadas de confinamiento o de área limpia y estarán separadas de otras instalaciones para animales.

Las jaulas de los animales utilizados para el control de calidad, que implique el uso de agentes biológicos patógenos, se confinarán adecuadamente.
 19. El acceso a las áreas de fabricación se limitará al personal autorizado. Se harán públicos de forma adecuada procedimientos escritos claros y concisos.

20. Deberá poder accederse con facilidad a la documentación relativa a las instalaciones recogida en el expediente de registro de la instalación.

Se describirán con suficiente detalle el lugar y los edificios de fabricación (por medio de planos y explicaciones por escrito) de forma que se identifiquen correctamente la designación y condiciones de uso de todos los espacios así como los agentes biológicos que se manejan en ellos.

También se marcará claramente el flujo de personas y productos.

Se identificarán las especies animales que haya en las jaulas o en cualquier otra parte de la instalación.

También se indicarán las actividades que se realizan en los alrededores de la instalación.

Los planos de las instalaciones confinadas o de área limpia describirán el sistema de ventilación indicando entradas y salidas, filtros y sus especificaciones, número de renovaciones de aire por hora y gradientes de presión. Indicarán qué gradientes de presión se vigilan por indicador de presión.

Equipo

21. El equipo utilizado se diseñará y construirá de forma que cumpla los requisitos particulares para la fabricación de cada producto.

Antes de ser puesto en funcionamiento, el equipo se calificará y validará; posteriormente, se mantendrá y validará de forma regular.

22. Cuando proceda, el equipo garantizará la contención primaria satisfactoria de los agentes biológicos.

Cuando proceda, el equipo se diseñará y construirá de forma que permita una descontaminación o esterilización fácil y efectiva.

23. El equipo cerrado utilizado para el confinamiento primario de los agentes biológicos se diseñará y construirá de forma que evite cualquier fuga o formación de gotitas o aerosoles.

Se protegerán las entradas y salidas para gases de forma que se consiga la contención adecuada, por ejemplo, utilizando filtros hidrófobos de esterilización.

La introducción o eliminación de material tendrá lugar mediante un sistema cerrado esterilizable o, si es posible, en una instalación adecuada de flujo laminar.

24. Cuando proceda, el equipo se esterilizará adecuadamente antes del uso, preferiblemente mediante vapor seco a presión. Se pueden aceptar otros métodos si no puede utilizarse la esterilización por vapor debido a la naturaleza del equipo. Es importante no olvidar elementos individuales como las centrifugas o las instalaciones de baño maría.

El equipo utilizado para la purificación, separación o concentración se esterilizará o desinfectará al menos entre su uso para diferentes productos. Se estudiará el efecto de los métodos de esterilización en la efectividad y validez del equipo a fin de terminar el período de vida útil del mismo.

Deberán validarse todos los procesos de esterilización.

25. Se diseñará el equipo de forma a evitar cualquier mezcla entre diferentes organismos o productos. Se identificarán en cuanto a su función las tuberías, válvulas y filtros.

Se usarán incubadores diferentes para recipientes infectados y no infectados y también, en general, para diferentes organismos o células. Los incubadores que contengan más de un organismo o tipo de célula sólo se aceptarán si se toma las medidas adecuadas para sellar, descontaminar la superficie y separar los recipientes. Los recipientes de cultivo etc., se etiquetarán uno por uno. La limpieza y desinfección de los elementos puede ser particularmente difícil y debe recibir atención especial.

El equipo utilizado para el almacenamiento de agentes o productos biológicos se diseñará y utilizará de forma a evitar cualquier posible mezcla. Todos los productos almacenados se etiquetarán de forma clara e inequívoca y en recipientes a prueba de fugas. Los elementos como los lotes de siembra de células y organismos se almacenarán en un equipo reservado.

26. Se adaptarán sistemas de registro o alarma al equipo pertinente, p. ej., el que requiere control de temperatura.

Para evitar interrupciones, se pondrá en práctica un sistema de mantenimiento preventivo, juntamente con un análisis de tendencias de los datos registrados.

27. La carga de los liofilizadores exige una área adecuada limpia o confinada.

La descarga de los liofilizadores contamina el medio ambiente inmediato. Por ello, para los liofilizadores de una sola puerta, se descontaminará la sala limpia antes de introducir en el área el siguiente lote de fabricación, salvo que contenga los mismos organismos, mientras que los liofilizadores de doble puerta se esterilizarán después de cada ciclo salvo que se abran a algún área limpia.

La esterilización de los liofilizadores se hará de acuerdo con el punto 24. En caso de trabajo en campaña se esterilizarán al menos después de cada campaña.

Animales y sus alojamientos

28. Los requisitos generales para los alojamientos, cuidado y cuarentena de los animales están establecidos en la Directiva 86/609/CEE.
29. Los alojamientos de los animales estarán separados de otras instalaciones de producción y se diseñarán de forma adecuada.
30. Se definirá, vigilará y registrará el estado sanitario de los animales utilizados para la producción. Algunos animales se manejarán tal como se define en las monografías especiales (p.ej., rebaños sin patógenos específicos).

31. Los animales, agentes biológicos y pruebas que se efectúen estarán sometidos a un sistema de identificación para prevenir cualquier riesgo de confusión y controlar todos los riesgos posibles.

Desinfección y/o eliminación de residuos

32. En el caso de la fabricación de productos inmunológicos puede revestir una importancia particular la desinfección y/o la eliminación de residuos y efluentes. Se prestará, pues, a los procedimientos y al equipo una atención especial que permita evitar la contaminación ambiental, así como la validación y calificación de aquéllos.

Producción

33. Debido a la gran variedad de productos, el número frecuentemente muy amplio de etapas implicadas en la fabricación de medicamentos veterinarios inmunológicos y la naturaleza de los procesos biológicos, debe prestarse una atención especial a que cumplan los procedimientos de funcionamiento validados, se controle constantemente la producción en todas las etapas y se hagan los controles necesarios durante el proceso.

Además, se tendrán especialmente en cuenta los materiales de partida, los medios y el uso de un sistema de lote de siembra.

Materiales de partida

34. Se definirá claramente, mediante especificaciones escritas, la adecuación de los materiales de partida. En las especificaciones se incluirán detalles relativos al proveedor, método de fabricación, origen geográfico y especie animal de la que se derivan los materiales. Se incluirán los controles que se aplicarán a los materiales de partida. Tienen una importancia especial los controles microbiológicos.
35. Los resultados de los ensayos sobre materiales de partida deben ajustarse a las especificaciones. Cuando los ensayos lleven largo tiempo para su realización (p.ej. huevos procedentes de animales libres de patógenos específicos (SPF)) puede ser necesario procesar los materiales de partida antes de disponer de los resultados de los controles analíticos. En estos casos, la entrega de un producto acabado va condicionada a los resultados satisfactorios de los ensayos realizados sobre los materiales de partida.
36. Se prestará una atención especial al conocimiento del sistema de Garantía de Calidad de los proveedores para evaluar su idoneidad y el alcance de los ensayos de control de calidad requeridos.

37. Cuando sea posible, se utilizará el calor como método de elección para esterilizar los materiales de partida. Si es necesario, pueden utilizarse otros métodos validados, como la irradiación.

Medios

38. Se validará previamente de forma adecuada la capacidad de los medios para ayudar al crecimiento deseado.
39. Los medios se esterilizarán de preferencia in situ o a lo largo del proceso. El método de elección será el calor. También serán estériles los gases, medios, ácidos, álcalis, agentes antiespumantes y otros materiales introducidos en biogeneradores estériles.

Sistema de lote de siembra y de banco de células

40. A fin de prevenir la pérdida indeseada de propiedades que podría seguirse de repetidos subcultivos o generaciones múltiples, la producción de medicamentos veterinarios inmunológicos obtenidos por cultivo microbiano, celular o tisular, o por propagación en embriones y animales, se basará en un sistema de lotes de siembra y de bancos de células.
41. El número de generaciones (multiplicaciones, pasos) entre el lote de siembra o el banco de células y el producto acabado se ajustará al expediente de autorización de comercialización.
42. Los lotes de siembra y los bancos de células se caracterizarán adecuadamente y se someterán a ensayos contaminantes. Se establecerán los criterios de aceptación para nuevos lotes de siembra. Los lotes de siembra y los bancos de células se establecerán, almacenarán y utilizarán de forma que se reduzca al mínimo el riesgo de contaminación o cualquier alteración. Durante la constitución del lote de siembra y el banco celular, no se manejará simultáneamente en el mismo área o por la misma persona otro tipo de material vivo o infeccioso (p.ej., virus o líneas celulares).
43. La constitución del lote de siembra y del banco de células se realizará en un ambiente adecuado para proteger al lote de siembra y al banco celular y, si procede, al personal que lo maneja y al medio ambiente externo.
44. Se describirá por extenso el origen, forma y condiciones de almacenamiento del material de siembra. Se proporcionarán pruebas de la estabilidad y recuperación de las siembras y de los bancos. Los recipientes de almacenamiento estarán sellados herméticamente, claramente etiquetados y almacenados a una temperatura adecuada. Se controlarán adecuadamente las condiciones de almacenamiento. Se llevará un inventario en el que figurará cada recipiente.
45. Sólo se autorizará a manejar el material a personal autorizado y dicho manejo se hará bajo la supervisión de una persona responsable. Los lotes de siembra o los bancos de células diferentes deben ser almacenados de forma que se evite confusión o contaminación cruzada. Se aconseja dividir los lotes de siembra y los bancos de células y conservar las partes en diferentes localizaciones de forma que se reduzca al mínimo el riesgo de pérdida total.

Principios de funcionamiento

46. Durante los procesos de fabricación se evitarán o se reducirán al mínimo la formación de gotitas y la producción de espuma. La centrifugación y procedimientos de mezclas que puedan dar lugar a la formación de gotitas se llevarán a cabo en áreas adecuadas, confinadas o limpias /confinadas a fin de evitar la transferencia de organismos vivos.
47. Los vertidos accidentales, especialmente de organismos vivos, se tratarán de forma rápida y segura. Debe disponerse de medidas de descontaminación validadas para cada organismo. Cuando estén implicadas diferentes cepas de una misma especie bacteriana o virus muy similares el proceso tendrá que validarse para sólo una de ellas, salvo que haya una razón para creer que pueden variar de forma significativa en su resistencia al agente o agentes implicados.
48. Siempre que sea posible, las operaciones que impliquen transferencia de materiales como medios, cultivos, o productos estériles se llevarán a cabo en sistemas cerrados previamente esterilizados. Cuando esto no sea posible, las operaciones de transferencia deben protegerse mediante cabinas de flujo laminar.
49. La adición de medios o cultivos a los biogeneradores o a otros recipientes se hará en condiciones cuidadosamente controladas para garantizar que no se introduce contaminación. Se procurará garantizar que los recipientes estén conectados correctamente cuando se esté haciendo una adición de cultivos.
50. En caso necesario, por ejemplo, cuando dos o más fermentadores estén en la misma zona, los orificios para toma de muestras y para adición de productos, así como los conectores (tras la conexión, antes del flujo del producto y de nuevo tras la desconexión) se esterilizarán con vapor. En otras circunstancias, puede aceptarse la desinfección química de estos orificios y la protección de las conexiones bajo flujo laminar.
51. El equipo, la cristalería, las superficies externas de los recipientes con productos y otros materiales de este tipo se desinfectarán utilizando un método validado antes de sacarlos de un área confinada (véase el punto 47). La documentación del lote puede representar un problema particular. Sólo entrará y saldrá del área la documentación mínima necesaria para permitir el funcionamiento según las NCF. Los documentos en papel, si se han contaminado de forma evidente, por ejemplo, a causa de un derrame de líquidos o por aerosoles, o si el organismo implicado es un organismo exótico, se desinfectarán adecuadamente a través de una esclusa para equipo, o se transferirá la información al exterior por fotocopia o fax.
52. Los residuos sólidos o líquidos como los restos de la recogida de huevos, los frascos de cultivo de un solo uso, o los agentes biológicos o de cultivo indeseados, se esterilizarán preferentemente o se desinfectarán antes de sacarlos de un área confinada. No obstante, en algunos casos puede resultar adecuado utilizar tuberías o contenedores sellados.

53. Los artículos y materiales, incluida la documentación, que entren en un espacio de producción se controlarán cuidadosamente para garantizar que sólo se introducen materiales que tienen que ver con la producción. Debe existir un sistema que garantice que los materiales que entren en un espacio se cotejan con los que lo abandonan, de forma que no haya acumulación de materiales dentro de dicho espacio.
54. Los objetos y materiales termoestables que entren en un área limpia o en un área limpia/confinada lo harán mediante un autoclave u horno de doble entrada. Los objetos y materiales termolábiles entrarán a través de una esclusa con puertas interconectadas dónde serán desinfectados.

Se puede aceptar que se esterilicen los materiales y objetos en otro sitio siempre que estén rodeados de una envoltura doble y entren por una esclusa con las precauciones adecuadas.
55. Se tomarán precauciones para evitar contaminación o confusión durante la incubación. Habrá un procedimiento de limpieza y desinfección para los incubadores. Los envases que se encuentren dentro de los incubadores se etiquetarán cuidadosa y claramente.
56. A excepción de las operaciones de mezcla y posterior llenado (o cuando se utilicen sistemas totalmente cerrados) sólo se manejará un único agente biológico vivo dentro de un espacio de producción en un momento dado. Los espacios de producción se desinfectarán de forma efectiva entre los diferentes períodos de tiempo en que se manejen agentes biológicos vivos.
57. Se inactivarán los productos mediante adición de un inactivante acompañado de agitación suficiente. Posteriormente, la mezcla se transferirá a un segundo recipiente estéril, salvo que el contenedor sea de tamaño y forma tales que pueda invertirse y agitarse fácilmente para que se humedezcan todas las superficies internas con la mezcla final de cultivo e inactivante.
58. Los recipientes que contengan productos inactivados no se abrirán, ni se tomarán muestras de ellos, en áreas que contengan agentes biológicos vivos. Todo el procesado posterior de productos inactivados tendrá lugar en áreas limpias de grado A-B o en equipo cerrado reservado para productos inactivados.
59. Se tendrán especialmente en cuenta la validación de los métodos de esterilización, desinfección y eliminación e inactivación de virus.
60. El llenado se hará tan pronto como sea posible tras la producción. Los contenedores de producto a granel antes del llenado estarán sellados, adecuadamente etiquetados y almacenados en condiciones especificadas de temperatura.
61. Habrá un sistema que garantice la integridad y el cierre de los contenedores tras el llenado.
62. El cierre de los viales que contienen agentes biológicos vivos debe hacerse de forma que se garantice que no habrá contaminación de otros productos o escape de agentes vivos en otras áreas o al medio ambiente externo.

63. Por diferentes razones, puede haber un lapso de tiempo entre el llenado de los envases finales y su etiquetado y envasado. Se especificarán procedimientos para el almacenamiento de envases no etiquetados a fin de prever confusiones y garantizar condiciones satisfactorias de almacenamiento. Se prestará atención especial al almacenamiento de productos termolábiles o fotosensibles. Se especificarán las temperaturas de almacenamiento.
64. En cada etapa de producción se cotejará el rendimiento del producto con el rendimiento previsto del proceso. Se investigará cualquier discrepancia significativa.

Control de calidad

65. Los controles durante el proceso desempeñan un papel especialmente importante para garantizar la consistencia de la calidad de los medicamentos biológicos. Estos controles, que son cruciales para la calidad (p. ej. eliminación de virus) pero que no pueden realizarse en el producto acabado, se llevarán a cabo en una etapa adecuada de producción.
66. Puede ser necesario conservar muestras de los productos intermedios en cantidad suficiente y en condiciones de almacenamiento adecuadas para permitir la repetición o confirmación del control de un lote.
67. Puede necesitarse controlar de forma continua los datos durante un proceso de producción, por ejemplo la vigilancia de los parámetros físicos durante la fermentación.
68. El cultivo continuo de productos biológicos es una práctica común y debe prestarse atención especial a los requisitos de control de calidad a que da lugar este tipo de método de producción.

ANEXO 6 FABRICACIÓN DE GASES MEDICINALES

La fabricación de gases medicinales es un proceso industrial especializado que no suele ser llevado a cabo por industrias farmacéuticas por lo que los fabricantes de estos gases no siempre están familiarizados con las disposiciones reglamentarias que rigen la industria farmacéutica. No obstante, los gases medicinales están clasificados como medicamentos y su fabricación debe respetar las Normas de Correcta Fabricación.

Personal

1. La persona cualificada responsable de la entrega de los lotes tendrá un conocimiento minucioso de la producción y control de gases medicinales, incluida una experiencia práctica. Todo el personal conocerá las Normas de Correcta Fabricación que se refieran a los gases medicinales y será consciente de los aspectos de importancia crítica y de los riesgos potenciales para los pacientes que tienen los medicamentos en forma de gas.

Instalaciones y equipo

2. La fabricación de gases medicinales suele realizarse en equipo cerrado. Por consiguiente, la contaminación ambiental del producto es mínima. Sin embargo, puede haber riesgo de contaminación cruzada con otros gases.
3. Las instalaciones proporcionarán espacio suficiente para las operaciones de fabricación, llenado y ensayo de forma que se evite el riesgo de mezcla. Las instalaciones estarán limpias y ordenadas para favorecer el orden en el trabajo.
4. Las áreas de llenado tendrán un tamaño suficiente y una disposición adecuada que proporcione:
 - a) zonas separadas marcadas para los diferentes gases y los diferentes tamaños de bombonas
 - b) segregación claramente identificable de las bombonas llenas y vacías;
 - c) distinción clara entre las diferentes situaciones de las bombonas (p.ej., "en espera de llenado", "llena", "en espera de ensayo", o "entregada").

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 usarán de la forma más adecuada marcas en el suelo, separaciones, barreras, etiquetas y señales.

5. Es necesario garantizar que se introduce el gas correcto en el recipiente acuedado. No debe haber interconexiones entre conducciones por las que circulen gases diferentes. Las válvulas distribuidoras irán provistas de conexiones de llenado que correspondan sólo a la válvula del gas o de la mezcla de gases en particular, de forma que no puedan conectarse con la válvula distribuidora recipientes equivocados. (El uso de válvulas distribuidoras y de conexiones a la válvula del recipiente puede estar regulado por normativas nacionales o internacionales).
6. Las operaciones de mantenimiento y reparación no deben representar ningún riesgo para la calidad del gas medicinal.
7. Los gases medicinales se envasarán en zonas separadas de los gases no medicinales y no habrá intercambio de bombonas entre estas dos zonas.
8. Puede aceptarse el llenado de bombonas de gases medicinales y no medicinales al mismo tiempo en la misma línea aunque en zonas diferentes, siempre que el gas utilizado para fines no medicinales tenga al menos la misma calidad que el gas medicinal y que se hayan preparado las bombonas de acuerdo con los requisitos específicos a los que se refiere la presente directriz adicional. Deberá haber una válvula de retención en la línea de suministro de la zona de llenado de gases no medicinales, a fin de evitar la contaminación.
9. Las bombonas para gases medicinales tendrán las características técnicas adecuadas. Las bocas de salida de las bombonas irán provistas de dispositivos estancos.
10. El gas medicinal líquido refrigerado puede ser transportado en las mismas cisternas que el gas de la misma naturaleza no destinado a fines medicinales, siempre que este último sea al menos de la misma calidad que el gas medicinal.

Producción y control de calidad

11. Se controlarán continuamente durante la fabricación los niveles de calidad y de impurezas.
12. Todas las operaciones de transferencia de gases medicinales líquidos refrigerados a partir del almacenamiento inicial se harán de acuerdo con un procedimiento escrito diseñado para evitar cualquier contaminación.
13. Las remesas de gas pueden añadirse a tanques de almacenamiento a granel que contengan el mismo gas procedente de remesas anteriores. En este caso, se aplicará uno de estos puntos:
 - se ensayará una muestra, que deberá dar un resultado aceptable antes de añadir la remesa;
 - cuando el producto terminado sea un solo gas, la muestra se tomará bien de la mezcla de remesas en el tanque de almacenamiento a granel, bien de la primera bombona llenada, siempre que se haya purgado la línea de llenado después de haber añadido al tanque de granel la nueva remesa;
 - cuando el producto terminado sea una mezcla de gases, cada componente se ensayará por separado

14. La válvula distribuidora de gases medicinales se utilizará solamente para un gas o para una determinada mezcla de gases.
15. La limpieza y la purga del equipo de llenado y de las conducciones seguirán procedimientos escritos, y se harán pruebas para demostrar la ausencia de agentes limpiadores u otros contaminantes antes de permitir el uso de la línea.
16. Las bombonas nuevas y las que vuelvan a usarse después de cualquier prueba de presión se someterán a una inspección visual interna.
17. Antes del llenado se harán las siguientes comprobaciones:
 - inspección visual interna de cada válvula y recipiente para descartar indentaciones, quemaduras eléctricas u otros daños y la presencia de aceite o grasa;
 - verificación de cada conexión a las válvulas de las bombonas o de los recipientes criogénicos a fin de determinar si es del tipo adecuado al gas medicinal;
 - comprobación de que el ensayo hidrostático se ha llevado a cabo según se exige. Se dará a cada bombona un código que muestre la fecha del último ensayo hidrostático;
 - comprobación de que cada recipiente lleva su código de color y su etiqueta
18. Las bombonas que se hayan devuelto para ser llenadas de nuevo se prepararán de la forma siguiente: se eliminará cualquier resto de gas en las bombonas evacuando cada recipiente, continuando con una purga (presurización parcial seguida de evacuación) o evacuación del recipiente (al menos 635 mm HG, es decir, presión absoluta por debajo de 150 mbar). Otra posibilidad es hacer un análisis completo del gas remanente en cada recipiente. Debe tenerse en cuenta la inversión del recipiente mientras se procede a la evacuación, para ayudar a eliminar cualquier contaminante líquido.
19. Se harán controles apropiados para garantizar el llenado de los recipientes.
20. Si se trata de un solo gas medicinal envasado por medio de una válvula distribuidora múltiple, se someterá a ensayo al menos una bombona de productos de cada llenado de la válvula, a fin de establecer la pureza e identificar el gas, cada vez que se cambien las bombonas en la válvula distribuidora.
21. Si se trata de un solo gas medicinal envasado en bombona una por una mediante operaciones de llenado individuales, se identificará y se someterá a ensayo al menos una bombona de cada ciclo ininterrumpido de llenado. Ejemplo de un ciclo ininterrumpido de operación de llenado es una sesión de trabajo que utiliza el mismo personal, equipo y lote de gas a granel.
22. Si se trata de un producto terminado en forma de gas producido mediante la mezcla de dos gases diferentes en una bombona, se identificará y someterá a ensayo uno de los gases de cada bombona y se identificará y someterá a ensayo el otro gas de la mezcla en al menos una bombona de cada llenado a partir de la válvula distribuidora.
23. Si se trata de un producto terminado en forma de gas producido mediante la mezcla de tres gases diferentes en una bombona, se identificarán y someterán a ensayo dos de los gases de cada bombona y se identificará y someterá a ensayo el tercer gas de la mezcla en al menos una bombona de cada llenado a partir de la válvula distribuidora.

Cuando se mezclen gases en línea antes de un llenado (p.ej., óxido nitroso/oxígeno) se exigirá un análisis continuo de la mezcla objeto del envasado.

24. Cuando se llene una bombona con más de un gas, el proceso de llenado deberá garantizar que los gases están correctamente mezclados en cada bombona y que son totalmente homogéneos.
25. Se ensayará cada bombona llena a fin de descartar fugas, utilizando un método adecuado como la aplicación de solución de detección de fugas a la zona de la válvula.
26. Si se trata de gas criogénico líquido envasado en recipientes criogénicos para su entrega a los usuarios, se identificará y someterá a ensayo cada recipiente.
27. Los recipientes criogénicos conservados por los usuarios y rellenados in situ a partir de tanques móviles no estarán obligados a someterse a muestreo siempre que la compañía que hace el llenado expida un certificado de análisis de una muestra tomada de su tanque.
28. No es necesario conservar muestras, salvo que se especifique de otro modo.

Etiquetado

29. Cada bombona irá etiquetada y llevará un código de color. El número de lote irá en una etiqueta aparte.

Almacenamiento y entrega

30. Después del llenado, todas las bombonas se mantendrán en cuarentena hasta que sean liberadas por la persona cualificada.
31. Las bombonas de gas se almacenarán a cubierto y no se someterán a temperaturas extremas. Las zonas de almacenamiento estarán limpias, secas, bien ventiladas y sin materiales combustibles.
32. Los almacenes se organizarán de manera que permitan la separación de los diferentes gases y de las bombonas llenas y vacías, así como la rotación de las existencias.

ANEXO 7 FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS MEDICINALES

Principios

Debido a la naturaleza, a menudo compleja y variable, y al número y pequeñas cantidades de principios activos definidos, el control de los materiales de partida, el almacenamiento y la elaboración asumen una importancia particular en la fabricación de medicamentos a base de plantas medicinales.

Instalaciones

Áreas de almacenamiento

1. Las plantas en bruto (es decir, no elaboradas) se almacenarán en zonas separadas. El área de almacenamiento estará bien ventilada y equipada de forma que proteja frente a la entrada de insectos u otros animales, especialmente roedores. Se tomarán medidas efectivas para evitar la diseminación de cualquier animal o microorganismo que haya podido ser recogido al mismo tiempo que la planta al natural y para prevenir la contaminación cruzada. Los recipientes se situarán de forma que permitan la libre circulación de aire.
2. Se prestará especial atención a la limpieza y buen mantenimiento de las áreas de almacenamiento, en particular cuando se produzca polvo.
3. El almacenamiento de plantas, extractos, tinturas y otros preparados puede exigir condiciones especiales de humedad, temperatura o protección frente a la luz. Se proveerán y vigilarán estas condiciones.

Área de producción

4. Se tomarán disposiciones específicas durante el muestreo, la pesada, la mezcla y la elaboración de las plantas en bruto siempre que se produzca polvo, para facilitar la limpieza y evitar la contaminación cruzada, por ejemplo, extracción del polvo, instalaciones reservadas, etc.

Documentación

Especificaciones de los materiales de partida

5. Aparte de los datos descritos en la Guía General (punto 4.1 del capítulo 4), las especificaciones de las plantas medicinales en bruto incluirán, en la medida de lo posible:
 - nombre botánico (cuando sea apropiado, con el nombre de la clasificación, p.ej. Linnaeus);

- detalles de 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, etc.);
- si se usa toda la planta o sólo una parte de ella;
- cuando se compre una planta seca, se especificará el sistema de secado;
- descripción de la planta, con estudio macro o microscópico;
- pruebas de identificación adecuadas que incluyan, cuando sea adecuado, pruebas de identificación de principios activos conocidos o de marcadores. Se deberá disponer de un espécimen auténtico de referencia a fines de identificación;
- ensayo, cuando sea adecuado, de los constituyentes que tengan una actividad terapéutica conocida o de los marcadores;
- métodos adecuados para determinar la posible contaminación con plaguicidas y límites aceptados;
- ensayos de metales tóxicos y de contaminantes y adulterantes probablemente presentes;
- ensayos para materiales extraños
- ensayos para materiales extraños.

Se documentará cualquier tratamiento utilizado para reducir la contaminación fúngica o microbiana u otro tipo de infestación. Las especificaciones de dichos procedimientos deben estar disponibles e incluirán detalles del proceso, ensayos y límites de residuos.

Instrucciones de elaboración

6. Las instrucciones de elaboración describirán las diferentes operaciones llevadas a cabo en la planta en bruto, tales como el secado, troceado y tamizado e incluirán el tiempo y la temperatura de secado, así como los métodos utilizados para controlar el tamaño de los fragmentos de las partículas. Se describirá también el tamizado de seguridad u otros métodos de eliminar materiales extraños.

Respecto a la producción de un preparado a base de plantas, las instrucciones incluirán detalles sobre el vehículo o solvente, tiempo y temperaturas de extracción, detalles de todas las etapas de concentración y métodos utilizados (ver también la nota explicativa "Calidad de medicamentos a base de plantas", volumen III de las "Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea").

Toma de muestras

7. Debido a que la planta en bruto está constituida por una mezcla de plantas individuales y por tanto presenta una cierta heterogeneidad, la toma de muestras en estas sustancias tendrá que hacerse con especial cuidado por personal particularmente experto. Cada lote se identificará con su propia documentación.

Control de calidad

8. El personal de control de calidad deberá ser particularmente experto en medicamentos a base de plantas medicinales de forma que pueda realizar las pruebas de identificación y reconocer adulteraciones, presencia de crecimiento micótico, infestaciones, falta de uniformidad dentro de un mismo lote de plantas naturales etc.
9. La identidad y calidad de los medicamentos a base de plantas medicinales y del producto acabado se controlará tal como se describe en la directriz "Calidad de los medicamentos a base de plantas" (Volumen III de las "Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea").

ANEXO 8 TOMA DE MUESTRAS DE MATERIALES DE PARTIDA Y DE ALMACENAMIENTO

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 toma correcta de muestras es una parte esencial de un sistema de Garantía de Calidad.

Nota:

Se trata de la toma de muestras en el capítulo 6 de la Guía de buenas prácticas de fabricación, puntos 6.11 a 6.14. Estas directrices suplementarias dan 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 toma correcta de muestras. Esta formación incluirá:
 - planes de toma de muestras
 - procedimientos escritos de toma de muestras;
 - técnicas y equipo para la toma de muestras,
 - riesgos de contaminación cruzada
 - precauciones que hay que tomar en cuanto a las sustancias inestables o estériles,
 - 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. Normalmente, sólo puede garantizarse la identidad de un lote completo de materiales de partida si se toman muestras individuales de todos los envases y se lleva a cabo un ensayo de identidad en cada muestra. Puede permitirse tomar muestras de sólo una parte de los envases cuando se haya fijado un procedimiento validado para garantizar que ningún envase aislado de material de partida va a estar identificado incorrectamente en su etiqueta.

3. La validación tendrá en cuenta al menos los aspectos siguientes:
- naturaleza y posición del fabricante y del proveedor y conocimiento que tienen éstos de los requisitos de buenas prácticas de fabricación de la industria farmacéutica;
 - el sistema de Garantía de Calidad del fabricante del material de partida;
 - 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 único fabricante o una sola fábrica
- materiales de partida que llegan directamente de un fabricante o en el envase sellado del fabricante, cuando hay antecedentes de fiabilidad y el comprador (el fabricante de medicamento) o un organismo oficialmente acreditado han llevado a cabo auditorías regulares del sistema de Garantía de Calidad del fabricante.

Es improbable que pueda validarse satisfactoriamente este tipo de procedimientos en el caso de:

- materiales de partida suministrados por intermediarios, p.ej. los corredores, si no se conoce el origen de fabricación o no ha sido sometida a auditoría;
 - materiales de partida destinados a ser usados en productos parenterales
4. Podrá valorarse 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.

Material de acondicionamiento

5. 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 (por ejemplo, materiales de acondicionamiento primario y/o materiales impresos), los métodos de producción y el conocimiento de los sistemas de Garantía de Calidad del fabricante de los materiales de acondicionamiento basado en auditorías. El número de muestras tomadas se determinará estadísticamente y se especificará en un plan de toma de muestras.

ANEXO 9 FABRICACIÓN DE LÍQUIDOS, CREMAS Y POMADAS

Principios

Los líquidos, cremas y pomadas 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 equipo

1. Se recomienda utilizar sistemas cerrados de procesado 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.
2. Los tanques, recipientes, conducciones y bombas se diseñarán e instalarán de forma que puedan limpiarse fácilmente y desinfectarse si es necesario. En especial, el diseño del equipo incluirá un mínimo de espacios muertos o de sitios en los que puedan acumularse los residuos favoreciendo así la proliferación microbiana.
3. Se evitará siempre que sea posible el uso de aparatos de cristal. 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 especificará y controlará la calidad química y microbiológica del agua usada en la producción. Se prestará atención al mantenimiento de los sistemas de agua a fin de evitar el riesgo de proliferación microbiana. Después de desinfectar los sistemas de agua por medios químicos deberá utilizarse un procedimiento validado a fin de garantizar que el agente de desinfección sea eliminado de forma efectiva.
5. Se controlará la calidad de los materiales recibidos en tanques a granel antes de transferirlos a los tanques de almacenamiento.
6. Se prestará atención cuando se transfieran materiales por medio de conducciones a fin de garantizar que se dirigen a su destino correcto.
7. No deberá 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 palés de madera.

■ Anexo 9 Fabricación de líquidos, cremas y pomadas _____

8. Se cuidará y vigilará el mantenimiento de la homogeneidad de las mezclas, suspensiones, etc. durante el llenado. Se validarán los procesos de mezcla y llenado. Se prestará atención especial 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.
9. Cuando el producto terminado no se acondicione inmediatamente, se especificará y respetará el período máximo de almacenamiento y las condiciones de éste.

ANEXO 10 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 disposiciones 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 Garantía de Calidad de los componentes de la válvula y, en el caso de suspensiones, de la uniformidad.

General

1. Actualmente hay dos métodos corrientes de fabricación y llenado, que son los siguientes:
 - a) sistema de dos fases (llenado a presión). Se hace una suspensión del principio activo en un propelente de elevado punto de ebulición, se introduce la dosis en el recipiente, se ajusta la válvula y se inyecta a través del vástago de la válvula el propelente de menor punto de ebulición para completar el producto terminado. La suspensión de principio activo en el propelente se mantiene fría para reducir las pérdidas por evaporación.
 - b) Proceso en una fase (llenado en frío). Se suspende el principio activo en una mezcla de propelentes y se mantiene a alta presión y/o baja temperatura. A continuación se llena directamente el recipiente con la suspensión de una sola vez.

Instalaciones y equipo

2. La fabricación y el llenado deben realizarse, en la medida de lo posible, en un sistema cerrado.
3. Cuando se encuentren al descubierto los productos o componentes limpios se ventilará la zona con aire filtrado; esta zona cumplirá los requisitos de un medio ambiente de al menos grado D y se entrará a ella mediante esclusas de aire.

Producción y control de calidad

4. Las válvulas dosificadoras de los aerosoles son un artículo de ingeniería más complejo que la mayoría de los componentes farmacéuticos. Las especificaciones, la toma de muestras y los ensayos serán, en consecuencia, los adecuados. Es de especial importancia la auditoría del sistema de garantía de Calidad del fabricante de la válvula.
5. Todos los fluidos (por ejemplo, propelentes líquidos o gaseosos) se filtrarán para eliminar las partículas de un tamaño superior a $0,2 \mu$. Es recomendable una filtración adicional, cuando sea posible, inmediatamente antes del llenado.
6. 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 adjuvantes microbiológicos indebidos. Tras la limpieza, se mantendrán las válvulas en recipientes cerrados y limpios y se tomarán precauciones para no introducir contaminación durante el manejo subsiguiente, por ejemplo, a la hora de tomar muestras. Se enviarán los recipientes a la línea de llenado en condiciones de limpieza, o se limpiarán en la línea inmediatamente antes del llenado.
7. Se tomarán precauciones para garantizar la uniformidad de las suspensiones en el punto de llenado durante todo el proceso de llenado.
8. Cuando se utilice un proceso de llenado en dos fases, será necesario garantizar que ambas fases tienen el peso suficiente para conseguir la composición correcta. A este fin, a menudo es conveniente controlar el 100% del peso en cada etapa.
9. Los controles después del llenado garantizarán la ausencia de fugas indebidas. Todo ensayo de fugas se realizará de forma que se evite la contaminación microbiana o la humedad residual.

ANEXO 11 SISTEMAS INFORMATIZADOS

Principio

La introducción de sistemas informatizados en los sistemas de fabricación, incluidos el almacenamiento, la distribución y el control de calidad, no altera la necesidad de observar los principios fundamentales que se dan en otra parte de esta guía. Cuando un sistema informatizado sustituya a una operación manual, ello no debe dar como resultado una disminución en la calidad del producto o en la Garantía de Calidad. Hay que tener en cuenta el riesgo de perder aspectos del sistema previo al reducir la implicación de los operadores.

Personal

1. Es esencial que la cooperación entre el personal responsable y los que estén implicados en el sistema informatizado sea la más estrecha posible. Las personas situadas en puestos de responsabilidad tendrán el entrenamiento adecuado para gestionar y utilizar los sistemas dentro de su área de responsabilidad en la que se utilicen ordenadores. Esto incluirá la garantía de que se dispone de una experiencia adecuada y de que se utiliza esta experiencia para aconsejar en aspectos de diseño, validación, instalación y funcionamiento del sistema informatizado.

Validación

2. El alcance de la validación necesaria dependerá de cierto número de factores entre los que se puede señalar el uso al que vaya a destinarse el sistema, prospectivo o retrospectivo, y si se incorporan o no nuevos elementos. Se considerará la validación como parte del ciclo completo de vida de un sistema informatizado. Este ciclo incluye los estadios de planificación, especificación, programación ensayo, compra, documentación, funcionamiento, verificación y cambio.

Sistema

3. Se prestará atención a la ubicación del equipo en condiciones adecuadas en las que no puedan interferir con el sistema factores extraños.
4. Se elaborará y mantendrá actualizada una descripción por escrito detallada del sistema (incluyendo, en su caso, diagramas). Se describirán los principios, objetivos medidas de seguridad y prestaciones del sistema y los rasgos principales sobre la forma que se utiliza el ordenador y de la interacción de éste con otros sistemas y procedimientos.

5. El conjunto de programas es un componente crítico del sistema informatizado. El usuario de tales programas tomará todas las medidas razonables para garantizar que han sido elaborados de acuerdo con un sistema de garantía de Calidad.
6. Cuando sea necesario, el sistema incluirá una verificación automática de la entrada y tratamiento correcto de los datos.
7. Antes de poner en marcha un sistema que utilice un ordenador, debe comprobarse cuidadosamente y confirmar que es capaz de conseguir los resultados deseados. Si va a sustituir a un sistema manual, ambos deben funcionar en paralelo durante algún tiempo, como parte de su ensayo y validación.
8. Sólo introducirán o modificarán datos aquellas personas que estén autorizadas a ello. Entre los métodos adecuados de evitar la introducción no autorizada de datos que puede incluir el uso de claves, tarjetas codificadas, códigos personales y accesos restringidos a los terminales del ordenador. Debe haber un procedimiento definido para la emisión, cancelación y modificación de la autorización para introducir y modificar datos, incluyendo en ello el cambio de las palabras clave personales. Se prestará la debida consideración a los sistemas que permitan registrar los intentos de acceso por personas no autorizadas.
9. Cuando vayan a introducirse manualmente datos críticos (por ejemplo, el peso y el número de lote de un principio activo durante la preparación), habrá un control adicional de la exactitud del registro que se hace. Podrá realizar este control un segundo operador o un medio electrónico validado.
10. El sistema registrará la identidad de los operadores que introduzcan o confirmen datos críticos. La capacidad de modificar datos introducidos se restringirá a personas autorizadas. Cualquier alteración de una introducción de datos críticos debe ser autorizada y se registrará junto con el motivo del cambio. Se prestará atención al sistema que cree un registro completo de todas las entradas y modificaciones ("registro de auditoría").
11. Las alteraciones de un sistema o de un programa de ordenador sólo se harán de acuerdo con un procedimiento definido que incluirá disposiciones para validar, controlar, aprobar e implementar los cambios. Esta alteración sólo se llevará a cabo con el acuerdo previo de la persona responsable de la parte del sistema afectado y se registrará dicha alteración. Cualquier modificación significativa deberá validarse.
12. Con el fin de controlar la calidad, será posible obtener copias impresas significativas de los datos almacenados electrónicamente.
13. Los datos se asegurarán contra daños accidentales o voluntarios, por medios físicos o electrónicos, de acuerdo con el punto 4.9. de la Guía. Se controlará la accesibilidad, durabilidad y exactitud de los datos almacenados. Si se proponen cambios en el equipo del ordenador o en sus programas, se harán los controles anteriormente mencionados con una frecuencia adecuada al medio de almacenamiento que vaya a utilizarse.

14. Los datos se protegerán a intervalos regulares mediante una copia de seguridad. Los datos así recogidos se almacenarán tanto tiempo como sea necesario en un lugar separado y seguro.
15. En caso de avería, deberá contarse con soluciones alternativas para aquellos sistemas que necesiten estar funcionando. El tiempo necesario para poner en marcha el sistema alternativo debe estar de acuerdo con la posible urgencia con que sea necesario utilizarlo. Por ejemplo, la información necesaria para efectuar una retirada, deberá estar disponible lo antes posible.
16. Se definirán y validarán los procedimientos que hay que seguir si el sistema falla o se interrumpe. Se registrarán todos los posibles fallos y las acciones a tomar ante cada uno de ellos.
17. Se establecerá un procedimiento para registrar y analizar errores y permitir tomar medidas correctoras.
18. Cuando se usen empresas exteriores para proporcionar un servicio de ordenador, habrá un acuerdo formal que incluya una delimitación clara de responsabilidad de dichas empresas (véase el capítulo 7).
19. Cuando la liberación de lotes para su distribución y venta se realice utilizando un sistema informatizado, éste deberá ser capaz de reconocer que sólo una persona cualificada puede liberar los lotes e identificará y registrará claramente a la persona que los libera.

ANEXO 12 USO DE LAS RADIACIONES IONIZANTES EN LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS

Nota:

El poseedor o el solicitante de una autorización de comercialización de un producto que incluya la irradiación como parte de su elaboración deberá remitirse a la nota del Comité de Especialidades Farmacéuticas que da directrices sobre "radiaciones ionizantes en la fabricación de medicamentos".

Introducción

La radiación ionizante puede utilizarse durante el proceso de elaboración con varios fines entre los que se incluyen: la reducción de la carga biológica, la esterilización de los materiales de partida, de acondicionamiento, o de los medicamentos y el tratamiento de hemoderivados.

Hay dos tipos de procesos de irradiación: irradiación gamma a partir de una fuente radiactiva e irradiación por electrones de alta energía (radiación beta) procedente de un acelerador.

Radiación gamma: se pueden emplear dos modos de tratamiento diferentes:

- i) Por lotes: el producto se coloca en puntos fijos alrededor de la fuente de radiación y no puede ser cargado o descargado mientras está expuesto a la fuente de radiación
- ii) En continuo: un sistema automático transporta los productos a la celda de radiación, los hace pasar por un trayecto definido exponiéndolos a la fuente de radiación a una velocidad adecuada, y los saca de la celda.

Irradiación por electrones: el producto es transportado a un haz continuo o pulsado de electrones de alta energía (radiación beta) que barre hacia atrás y hacia adelante el recorrido por el que pasa el producto.

Responsabilidades

1. El tratamiento por irradiación podrá ser realizado por el fabricante de medicamentos o en una instalación de irradiación contratada (un "fabricante por contrato"), debiendo poseer ambos una autorización de fabricación adecuada.
2. El fabricante de medicamentos es responsable de la calidad del producto, en lo que va incluido también alcanzar el objetivo de la irradiación. El responsable de la instalación de irradiación contratada debe garantizar que el contenedor para irradiación (es decir aquel en el que los productos se irradian) recibe la dosis de radiación exigida por el fabricante.
3. La autorización de comercialización del producto indicará claramente la dosis exigida y los límites justificados.

Dosimetra

4. La dosimetría se define como la medición de la dosis absorbida mediante el uso de dosímetros. Para la validación, puesta en servicio y control del proceso es necesario comprender y usar correctamente la técnica.
5. La calibración de cada lote de dosímetros de rutina debe adaptarse a una norma nacional o internacional. Se determinará, justificará y cumplirá el período de validez de la calibración.
6. Para establecer la curva de calibración de los dosímetros de rutina y para medir los cambios en su absorbancia tras la irradiación se utilizará normalmente el mismo instrumento. Si se utiliza un instrumento diferente, se determinará la absorbancia absoluta de cada instrumento.
7. Según el tipo de dosímetro utilizado, se tendrán en cuenta las posibles causas de inexactitud, como los cambios en la humedad, en la temperatura, el tiempo transcurrido entre la irradiación y la medición y el nivel de dosis.
8. Tanto la longitud de onda del instrumento usado para la medición del cambio en la absorbancia de los dosímetros, como el instrumento utilizado para medir su grosor, deben someterse a controles regulares de calibración a intervalos establecidos según la estabilidad, la finalidad y el uso.

Validación del proceso

9. La validación es aquella acción que demuestra que el proceso, es decir, la aplicación al producto de la dosis absorbida prevista, conseguirá los resultados esperados. En la directriz sobre "uso de radiaciones ionizantes en la fabricación de medicamentos" se dan de forma más completa los requisitos de validación.
10. En la validación se incluirá un mapa de dosis para determinar la distribución de la dosis absorbida dentro del recipiente para irradiación para una configuración determinada del medicamento contenido.
11. Una especificación de proceso de irradiación incluirá al menos lo siguiente:
 - a) detalles del envasado del producto,
 - b) patrones de carga del producto dentro del recipiente para irradiación. Se deberá tener un cuidado especial, cuando se permita la mezcla de productos en un recipiente para irradiación, de que no haya una menor irradiación de un producto denso o de que éste no impida la irradiación de otros productos al interferir con el haz. Siempre que se haga una mezcla de productos, se especificará y validará;
 - c) el patrón de carga de los recipientes para irradiación alrededor de la fuente (en lotes) o el trayecto por la celda (modo continuo);
 - d) los límites máximo y mínimo de dosis absorbida en el producto (y la dosimetría de rutina asociada);

- e) límites máximo y mínimo de dosis absorbida en el envase para irradiación y dosimetría de rutina asociada a ello para controlar esta dosis absorbida;
- f) otros parámetros del proceso, como la tasa de dosis, tiempo máximo de exposición, número de exposiciones, etc.

Cuando la irradiación venga suministrada por contrato, formarán parte de este contrato al menos las partes (d) y (e) de la especificación del proceso de irradiación.

Prueba de puesta en marcha de la planta

General

- 12. La prueba de puesta en marcha es el ejercicio por el que se comprueba y documenta que la planta de irradiación funcionará de forma homogénea dentro de los límites predeterminados cuando se atenga a la especificación del proceso. En el caso de este anexo, se tiene por límites predeterminados las dosis máxima y mínima destinadas a ser absorbidas por el recipiente para irradiación. No debe existir la posibilidad de que haya variaciones en el funcionamiento de la planta que aplica una dosis al recipiente fuera de estos límites, sin que el gestor de la planta tenga conocimiento de ello.
- 13. La puesta en servicio incluirá los servicios siguientes:
 - a) diseño
 - b) mapa de dosis
 - c) documentación
 - d) requisitos de una nueva prueba de puesta en marcha

Irradiadores Gamma

Diseño

- 14. La dosis absorbida por una parte determinada de un envase para irradiación en un punto específico del irradiador, depende en primer lugar de los factores siguientes:
 - a) la actividad y geometría de la fuente
 - b) la distancia de la fuente al contenedor;
 - c) la duración de la irradiación controlada por el temporizador o la velocidad del transportador;
 - d) la composición y densidad del material, incluidos otros productos, entre la fuente y la parte del contenedor de que se trata
- 15. La dosis absorbida total dependerá además del recorrido de los contenedores a través de un irradiador continuo o del patrón de carga en un irradiador por lotes, así como del número de ciclos de exposición

16. En un irradiador continuo con un trayecto fijo, o un irradiador por lotes con un patrón de carga fijo, y con una potencia de fuente y tipo de producto determinados, el parámetro clave de la instalación controlado por el operador es la velocidad del transportador o el temporizador.

Mapa de dosis

17. En el procedimiento de elaboración de un mapa de dosis, el irradiador debe estar lleno de contenedores para irradiación que contengan productos ficticios o un producto representativo que tenga una densidad uniforme. Se colocarán dosímetros en al menos tres contenedores para irradiación cargados que pasen por el irradiador, rodeados de contenedores similares o productos ficticios. Si el producto no está empaquetado uniformemente, se colocarán dosímetros en un número mayor de contenedores.
18. La colocación de los dosímetros dependerá del tamaño del contenedor para irradiación. Por ejemplo, en contenedores de 1 x 1 x 0,5 m, puede resultar adecuada una rejilla tridimensional de 20 cm de lado por todo el contenedor, incluyendo las superficies exteriores. Si, a partir de los datos de una irradiación previa con el mismo aparato, se conocen las posiciones previstas de la dosis máxima y mínima, pueden eliminarse algunos dosímetros de las regiones de dosis media y sustituirlos para formar una rejilla de 10 cm de lado en las regiones de dosis extrema.
19. Los resultados de este procedimiento darán dosis absorbidas mínimas y máximas en el producto y sobre la superficie del contenedor para los parámetros de la instalación, densidad del producto y patrón de carga establecidos.
20. Idealmente, se usarán dosímetros de referencia para realizar mapas de dosis debido a su mayor precisión. Los dosímetros de rutina son aceptables, pero se aconseja colocar además, en cada uno de los contenedores para irradiación, dosímetros de referencia en el punto de control rutinario, así como en los puntos previstos de dosis máxima y mínima. Los valores observados de dosis se acompañarán de una incertidumbre aleatoria que puede calcularse a partir de las variaciones en mediciones repetidas.
21. La dosis mínima observada, medida por los dosímetros de rutina, necesaria para garantizar que todos los contenedores para irradiación reciben la dosis mínima requerida, se establecerá una vez que se conozca la variabilidad aleatoria de los dosímetros de rutina utilizados.
22. Se mantendrán constantes los parámetros del irradiador, vigilándolos y registrando sus datos durante la realización del mapa de dosis. Se conservarán los registros, junto con los resultados de la dosimetría y otros datos que se hayan producido.

Irradiadores de haz de electrones

Diseño

23. La dosis absorbida recibida por una porción determinada de un producto irradiado depende en primer lugar de los factores siguientes:
 - a) características del haz, que son: energía del electrón, corriente mediante del haz, anchura de barrido y uniformidad de barrido
 - b) velocidad del transportador

- c) composición y densidad del producto
 - d) composición, densidad y grosor del material entre la ventana de salida y la parte del producto de que se trata;
 - e) distancia de la ventana de salida al contenedor.
24. Los parámetros clave controlados por el operador son las características del haz y la velocidad del transportador

Mapa de dosis

25. Para elaborar un mapa de dosis, se colocarán dosímetros entre capas de hojas absorbentes homogéneas que actúen como producto ficticio, o entre capas de productos representativos de densidad uniforme, de manera que puedan hacerse al menos diez mediciones dentro del rango máximo de los electrones. Se deberá hacer referencia también a los puntos 18 a 21 de esta directriz.
26. Se mantendrán constantes los parámetros del irradiador, vigilándolos y registrándolos durante la elaboración del mapa de dosis. Se conservarán los registros, junto con los resultados de la dosimetría y cualquier otro dato producido.

Nueva prueba de puesta en marcha

27. Se repetirá la prueba de puesta en marcha si hay un cambio en el proceso o en el irradiador que pueda afectar a la distribución de dosis en el contenedor para irradiación (p. ej., cambio de las barras radiactivas). El alcance de la nueva prueba de puesta en marcha dependerá de lo importante que haya sido el cambio en el irradiador o de la carga que haya tenido lugar. En caso de duda, se procederá a una nueva prueba de puesta en marcha.

Instalaciones

28. Las instalaciones se diseñarán y funcionarán de forma que aislen los contenedores irradiados de los no irradiados para evitar su contaminación cruzada. En el caso de que los materiales se manejen dentro de contenedores para irradiación cerrados, puede no ser necesario separar los materiales farmacéuticos de los no farmacéuticos con tal de que no haya riesgo de que estos últimos contaminen a los anteriores.

Se excluirá toda posibilidad de contaminación de los productos por los radionúclidos de la fuente.

Procesado

29. Los contenedores para irradiación se envasarán de acuerdo con los patrones de carga especificados y establecidos durante la validación.

30. Durante el proceso, se vigilará la dosis de radiación dada a los contenedores para irradiación utilizando procedimientos de dosimetría validados. La relación entre esta dosis y la dosis absorbida por el producto dentro del contenedor debe haber sido establecida durante el proceso de validación y el de la prueba de puesta en marcha de la instalación.
31. Se usarán indicadores de radiación como una ayuda para diferenciar los contenedores irradiados de los que no lo están. No deben utilizarse como único medio de diferenciación o como una indicación de proceso satisfactorio.
32. Sólo se procesarán cargas mezcladas de contenedores dentro de la celda de irradiación cuando se sepa, por ensayos de puesta en servicio u otras evidencias, que la dosis de radiación recibida por cada uno de los contenedores se mantiene dentro de los límites especificados.
33. Cuando la dosis requerida de radiación se administre durante más de una exposición o paso por la instalación, esto se hará con el acuerdo del titular de la autorización de comercialización y durante un período de tiempo previamente determinado. Las interrupciones no planificadas durante la irradiación se notificarán al titular de la autorización de comercialización si estas prolongan al proceso de irradiación más allá del período acordado previamente.
34. Los productos no irradiados deben estar en todo momento separados de los productos irradiados. Entre los métodos que pueden utilizarse para ello, se incluyen el uso de indicadores de radiación (31.) y el diseño adecuado de las instalaciones (28.).

Irradiadores Gamma

35. En el modo de tratamiento en continuo, los dosímetros se colocarán de forma que al menos dos de ellos estén expuestos a la irradiación en todo momento.
36. En el modo de tratamiento por lotes, se expondrá al menos dos dosímetros en posiciones relacionadas con la posición de dosis mínima.
37. En el tratamiento en continuo, habrá una indicación positiva de la posición correcta de la fuente y el movimiento del transportador. La velocidad del transportador se vigilará y registrará de forma continua.
38. En el caso de tratamiento por lotes, se vigilará y registrará el movimiento de la fuente y los tiempos de exposición de cada lote.
39. Para una dosis deseada determinada, el temporizador o la velocidad del transportador requiere un ajuste a la disminución de la fuente y a los aumentos de ésta. Se registrará y cumplirá el período de validez de la temporización o de la velocidad.

Irradiadores de haz de electrones

40. Se colocará un dosímetro en cada contenedor

41. Habrá un registro continuo de la corriente media del haz, energía de los electrones, anchura de barrido y velocidad del transportador. Estas variables, aparte la velocidad del transportador, deben mantenerse dentro de los límites definidos establecidos durante la prueba de puesta en marcha ya que están sujetas a cambios instantáneos.

Documentación

42. Se cojetarán entre sí y con la documentación asociada el número de los contenedores recibidos, irradiados y entregados. Se informará y solucionará cualquier discrepancia.
43. El responsable de la instalación de irradiación certificará por escrito el rango de dosis recibidas por cada contenedor irradiado dentro de un lote o entrega.
44. Los registros del proceso y de control de cada lote e irradiación se controlarán y firmarán por una persona responsable y deben conservarse. El método y lugar de conservación se acordarán entre el responsable de la instalación y el titular de la autorización de comercialización.
45. La documentación relacionada con la validación y prueba de puesta en marcha de la instalación se guardará durante un año después de la fecha de expiración o al menos cinco años después de entregar el último producto procesado por la instalación.

Control microbiológico

46. El control microbiológico es responsabilidad del fabricante farmacéutico. Puede incluir control ambiental allí donde se fabrique el producto y control del producto antes de la irradiación según se especifique en la autorización de comercialización.

ANEXO 13 FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN

Introducción

Los medicamentos destinados a ensayos de investigación y desarrollo no están sujetos actualmente a la legislación comunitaria sobre comercialización ni fabricación. No obstante, al adoptar la Directiva 91/356/CEE, relativa a las prácticas correctas de fabricación de medicamentos de uso humano, se acordó incluir un “considerando” donde se dice que los Estados miembros pueden exigir el respeto de los principios de las prácticas correctas de fabricación en el curso de la fabricación de medicamentos destinados a ensayos clínicos. También se indicaba en un documento de trabajo de la CE (III/3044/91) de enero de 1991 que no era lógico que los productos en experimentación no estuvieran sujetos a los controles que se aplicarían a las formulaciones cuyos prototipos constituyen y la mayoría de los comentarios recibidos de las partes interesadas estaban de acuerdo con esta sugerencia.

En consecuencia, se acordó preparar el presente Anexo de la Guía de normas de correcta fabricación de la Comunidad, de forma que tanto aquellos Estados miembros que implantaran controles de forma voluntaria como los fabricantes de productos en investigación tuvieran un punto de referencia para permitir la elaboración de normas comunes en todos los Estados miembros.

La Comisión está preparando actualmente un proyecto de directiva sobre ensayos clínicos, y esta primera revisión del anexo será examinada de nuevo cuando sea necesario.

Aunque los medicamentos veterinarios en investigación deben prepararse también con arreglo a condiciones adecuadas de NCF, la mayoría de los aspectos del presente Anexo proceden de las BPC humanas y, por tanto, son específicas de los medicamentos en investigación de uso humano.

Nota:

Para la preparación de productos utilizados en ensayos clínicos son pertinentes los principios y muchas de las directrices detalladas de “Normas de correcta fabricación de medicamentos” (Volumen IV de la serie “Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea”), así como algunas otras directrices publicadas por la Comisión Europea (por ejemplo, validación de la inactivación/eliminación de virus).

El presente Anexo se refiere específicamente a aquellas prácticas que pueden ser diferentes en caso de productos en investigación, que normalmente no se fabrican de forma sistemática y cuya caracterización puede ser incompleta en las primeras fases de desarrollo clínico. También incluye orientaciones sobre los pedidos, envíos y devoluciones de los suministros clínicos, aspectos que se encuentran en el límite del ámbito de las directrices sobre buenas prácticas clínicas (revisadas el 1 de enero de 1997).

Gestión de la calidad

1. Algunos de los procesos de producción de medicamentos en investigación que carecen de autorización de comercialización pueden no estar validados en la medida necesaria para la producción sistemática. En el caso de los productos estériles, la validación de los procesos de esterilización debe ser del mismo nivel que en el caso de los productos cuya comercialización está autorizada. Las especificaciones del producto y las instrucciones de fabricación pueden variar durante el desarrollo. Esta mayor complejidad de las operaciones de fabricación exige un sistema de garantía de calidad muy eficaz.
2. El sistema de garantía de calidad, diseñado, establecido y verificado por el fabricante, debe estar descrito en procedimientos escritos conservados en poder del promotor, teniendo en cuenta los principios de NCF aplicados a los medicamentos en investigación.
3. Las operaciones de acondicionamiento y etiquetado suelen realizarse después de la aprobación del producto a granel y de acuerdo con requisitos específicos de los diferentes ensayos. Estas operaciones revisten una importancia fundamental para la integridad de los ensayos clínicos. A este respecto, la autoinspección o las auditorías independientes, según se contemplan en las directrices comunitarias sobre buenas prácticas clínicas y en el apartado 9.2. de la Guía de NCF, constituyen parte integrante del sistema de garantía de calidad.

Personal

4. Aunque es probable que el número de trabajadores participantes sea reducido, deben ser personas distintas las responsables de la producción y del control de calidad. Todas las operaciones de producción deben realizarse bajo el control de un responsable claramente identificado. Las personas que participen en la aprobación de medicamentos en investigación deben tener formación suficiente sobre sistemas de calidad, NCF y requisitos normativos específicos de estos tipos de productos, y deben ser independientes del personal responsable de la producción.

Locales y equipo

5. Durante la fabricación de los medicamentos en investigación, puede suceder que se manipulen distintos productos en los mismos locales y al mismo tiempo, lo que incrementa la necesidad de minimizar todos los riesgos de contaminación, con inclusión de la contaminación cruzada y la confusión de productos, mediante los métodos apropiados.
6. Para la producción de los productos específicos contemplados en el apartado 3.6 de la Guía de NCF, puede aceptarse el trabajo por campañas en lugar de instalaciones separadas y diseñadas específicamente. Debido a que puede no conocerse plenamente la toxicidad de los materiales, la limpieza reviste una importancia particular; debe tenerse en cuenta la solubilidad del producto y de los excipientes en diferentes disolventes de limpieza.

7. La validación de los procesos asépticos presenta problemas especiales cuando el tamaño del lote es pequeño; en estos casos, el número de unidades envasadas debe ser el número máximo envasado en la producción. Las operaciones de envasado y cierre suelen ser manuales, lo que supone una gran amenaza para la esterilidad y exige la mayor atención en la supervisión del ambiente.

Documentación

8. Las especificaciones (de los materiales de partida, materiales de acondicionamiento primario, productos intermedios y a granel y productos terminados), las fórmulas de fabricación y las instrucciones de elaboración y acondicionamiento pueden modificarse según avance el desarrollo del producto. Cada nueva versión debe tener en cuenta los últimos datos, la tecnología utilizada en el momento y los requisitos normativos y de las farmacopeas, así como hacer referencia a la versión anterior para permitir reconstruir las vicisitudes sufridas. Debe registrarse la justificación de los cambios.
9. Puede no ser necesario elaborar la fórmula patrón ni las instrucciones de elaboración, pero para cada operación de fabricación o suministro debe haber instrucciones claras y adecuadas por escrito, así como un registro escrito. Los registros son especialmente importantes para la preparación de la versión final de los documentos que se vaya a utilizar en la fabricación sistemática.
10. Los registros de fabricación de lotes deben conservarse al menos dos años tras la terminación del ensayo clínico o al menos 2 años tras su interrupción oficial o de conformidad con los requisitos normativos aplicables.

Pedido

11. El pedido puede referirse a la elaboración o acondicionamiento de un número determinado de unidades o a su envío. Sólo el promotor puede dirigir un pedido al fabricante de un medicamento en investigación. Debe hacerse por escrito (aunque puede transmitirse por medios electrónicos) y tener la precisión suficiente para evitar toda ambigüedad. Debe autorizarse oficialmente y referirse al expediente de especificaciones del producto aprobado.

Expediente de especificaciones del producto

12. Toda la información necesaria para redactar las instrucciones detalladas escritas sobre la elaboración, acondicionamiento, pruebas de control de calidad, aprobación de lotes, condiciones de conservación o envíos debe constar en un expediente de especificaciones del producto, que debe actualizarse de forma continua, indicando convenientemente la relación de cada versión con las anteriores.

Fórmula de fabricación e instrucciones de elaboración

13. Todos los cambios deben realizarse según un procedimiento escrito que debe tener en cuenta las consecuencias para la estabilidad y la bioequivalencia. Los cambios deben ser autorizados por un responsable y quedar registrados claramente.

Instrucciones de acondicionamiento

14. Es probable que el acondicionamiento y el etiquetado de los medicamentos en investigación sean más complejos y den lugar a más errores (que también serán más difíciles de detectar) que los productos comercializados, cuando se utilizan etiquetas “enmascaradas”. Por tanto, deben intensificarse los procedimientos de supervisión, como la comparación de etiquetas, la separación entre las líneas de trabajo, etc., así como los exámenes independientes realizados por personal de control de calidad.
15. Los medicamentos en investigación deben acondicionarse por separado para cada paciente del ensayo clínico. Las instrucciones de acondicionamiento se basan en los pedidos. A diferencia de lo que sucede con los medicamentos autorizados que se fabrican a gran escala, los lotes de medicamentos en investigación pueden subdividirse en diferentes lotes de acondicionamiento y acondicionarse en varias operaciones a lo largo de un periodo de tiempo.
16. El número de unidades que acondicionar debe especificarse antes del inicio de las operaciones de acondicionamiento, teniendo en cuenta también el número de unidades necesarias para realizar los controles de calidad y el número de muestras que deben conservarse. Al final del proceso de acondicionamiento y etiquetado debe hacerse una comprobación.

Instrucciones de etiquetado

17. Las etiquetas deben incluir la siguiente información:
 - a) nombre del promotor
 - b) forma farmacéutica, vía de administración, cantidad de dosis (y nombre o identificación del producto y concentración o potencia en caso de ensayo no enmascarado)
 - c) número de código o lote para identificar el contenido y la operación de acondicionamiento
 - d) en su caso, número de identificación del sujeto del ensayo
 - e) instrucciones de uso
 - f) “exclusivamente para ensayos clínicos”
 - g) nombre del investigador (si no va incluido codificado en el código de referencia del ensayo)
 - h) código de referencia del ensayo que permita identificar al investigador y el centro de ensayo
 - i) condiciones de conservación

- j) periodo de validez (fecha de uso, fecha de caducidad o fecha de nueva comprobación, según corresponda) en mes/año
- k) “manténgase fuera del alcance de los niños”, excepto cuando el producto vaya a utilizarse sólo en hospital.

El acondicionamiento exterior puede incluir símbolos o pictogramas para aclarar ciertos datos de los antes citados, así como la frase “devuélvanse los envases vacíos y los productos no utilizados”. Según el pedido, puede figurar información adicional como, por ejemplo, advertencias e instrucciones de manipulación, cuando corresponda. En el registro del lote debe conservarse un ejemplar de cada tipo de etiqueta.

- 18. En el acondicionamiento inmediato figurarán los datos mencionados en las letras a) a f) del apartado 17 cuando el acondicionamiento exterior lleve los datos mencionados en las letras a) a k) del apartado 17.
- 19. Cuando el acondicionamiento exterior lleve los datos mencionados en las letras a) a k) del apartado 17 y el acondicionamiento inmediato sea en forma de blíster o pequeñas unidades de acondicionamiento, como ampollas, donde no puedan figurar los datos mencionados en las letras a) a f) del apartado 17, figurarán sobre el acondicionamiento inmediato al menos los datos mencionados en las letras a), c) y d) del apartado 17, así como la vía de administración en el caso de las ampollas.
- 20. En caso de ampliación de la fecha de uso, se fijará una etiqueta adicional al medicamento en investigación con la nueva fecha de uso y el número de lote. Podrá tapar la fecha de uso anterior pero, por razones de control de calidad, no el número de lote original. Esta operación podrá hacerla en el propio centro el monitor del ensayo clínico o el farmacéutico del centro de ensayo clínico, de acuerdo con procedimientos normalizados de trabajo específicos y, en su caso, por contrato. La operación debe ser comprobada por una segunda persona. Este etiquetado adicional debe quedar reflejado en la documentación del ensayo y en los registros de los lotes.

Registros de fabricación y acondicionamiento de los lotes

- 21. Deben llevarse registros de fabricación y acondicionamiento de los lotes con el suficiente detalle para que pueda reconstruirse adecuadamente la secuencia de operaciones. Estos registros deben contener todas las observaciones pertinentes que incrementen el conocimiento del producto, mejoren las operaciones de fabricación y justifiquen los procedimientos utilizados.

Producción

Materiales de partida

22. La homogeneidad de la producción puede verse influida por la calidad de los materiales de partida. Por tanto, deben definirse, documentarse en sus especificaciones y controlarse sus propiedades físicas y químicas. Las especificaciones de los materiales de partida activos deben ser lo más exhaustivas posible, según los conocimientos de que se disponga. Las especificaciones de los materiales de partida, tanto activos como no activos (excipientes), deben examinarse periódicamente durante el desarrollo y actualizarse en la medida necesaria.
23. Debe disponerse de información detallada sobre la calidad de los materiales de partida activos y no activos, a fin de reconocer y, en caso necesario, tener en cuenta la variación de las calidades de estos materiales utilizados en cada lote.

Operaciones de fabricación

24. Durante la fase de desarrollo puede no disponerse siempre de procedimientos validados, lo que dificulta conocer por adelantado los parámetros críticos y los controles durante el proceso que ayudarían a controlar estos parámetros. En tales casos, de la experiencia con productos análogos pueden deducirse normalmente parámetros de producción y controles durante el proceso provisionales. Es preciso que esta situación sea examinada cuidadosamente por personal clave para formular las instrucciones necesarias y adaptarlas continuamente a la experiencia obtenida en la producción.
25. La comparación forma parte esencial del control de las operaciones de fabricación. Deben compararse los rendimientos real y teórico y han de investigarse las eventuales discrepancias anómalas.
26. Cuando corresponda, la inactivación o eliminación de virus u otras impurezas de origen biológico no debe ser inferior a la aplicada en caso de productos de comercialización autorizada. Los métodos de limpieza deben ser muy estrictos y estar diseñados teniendo en cuenta el carácter incompleto del conocimiento sobre la toxicidad del producto en investigación. Cuando no se hayan validado procesos como la mezcla, podrá ser necesario realizar pruebas complementarias de control de calidad.

Principios aplicables al producto de comparación

27. En los estudios en que se compare un medicamento en investigación con un producto comercializado, deben garantizarse la integridad y la calidad del producto de comparación (forma farmacéutica final, materiales de acondicionamiento, condiciones de conservación, etc.). Si hay que aplicar al producto cambios importantes, deberá disponerse de datos (por ejemplo, sobre estabilidad, disolución comparativa, biodisponibilidad) para demostrar que estos cambios no alteran significativamente las características cualitativas originales del producto.

28. Dado que la fecha de caducidad indicada en el acondicionamiento original se ha determinado para el medicamento en ese acondicionamiento concreto y puede no ser aplicable al producto acondicionado en un envase diferente, corresponde al promotor, teniendo en cuenta la naturaleza del medicamento, las características del envase y las condiciones de conservación a las que puede someterse el artículo, determinar una fecha adecuada de uso para ponerla en la etiqueta. Esta fecha no podrá ser posterior a la fecha de caducidad recogida en el acondicionamiento original. A falta de datos de estabilidad o si la estabilidad no se estudia durante el ensayo clínico, esta fecha no podrá exceder del 25% del tiempo restante entre la fecha de nuevo acondicionamiento y la fecha de caducidad que figure en el recipiente del producto a granel del fabricante original, o bien de un periodo de seis meses a partir de la fecha de nuevo acondicionamiento del medicamento si este periodo es menor.

Código de aleatorización

29. Debe haber procedimientos que describan la obtención, distribución, manipulación y conservación de todo código de aleatorización utilizado en el acondicionamiento de medicamentos en investigación.

Operaciones de enmascaramiento

30. Debe aplicarse un sistema que permita la identificación adecuada de los productos “enmascarados”. El sistema, junto con el código de aleatorización y la lista de aleatorización, debe permitir la identificación adecuada del producto, con la necesaria reconstrucción de los códigos y números de lote del producto antes de la operación de enmascaramiento.
31. Deben conservarse muestras de los medicamentos en investigación enmascarados.

Control de calidad

32. Como los procesos pueden no estar normalizados ni validados plenamente, las pruebas con el producto terminado revisten mayor importancia para garantizar que cada lote cumple sus especificaciones.
33. El control de calidad debe vigilar especialmente el cumplimiento de las especificaciones que se refieren a la eficacia del medicamento, como los siguientes aspectos:
- exactitud de la dosis terapéutica o unitaria: homogeneidad, uniformidad del contenido
 - liberación de sustancias activas: solubilidad, tiempo de disolución, etc.
 - estimación de la estabilidad, en caso necesario en condiciones aceleradas y forzadas, determinación de las condiciones de conservación y vida útil del producto.

Cuando sea necesario, el control de calidad verificará también la similitud del aspecto, olor y sabor de los medicamentos “enmascarados”.

34. Se tomarán muestras de cada lote de producto, bajo la responsabilidad del fabricante o del importador que haya aprobado el lote para su uso en la UE. Las muestras se conservarán en el acondicionamiento primario utilizado en el estudio o en un recipiente a granel adecuado al menos hasta un año después de que finalice el periodo de validez o dos años tras la terminación del ensayo clínico, si esto supone un periodo mayor. Si la muestra no se conserva en el envase utilizado en el estudio, deberá disponerse de datos de estabilidad que justifiquen el periodo de validez en el envase utilizado.

Aprobación de lotes

35. La aprobación de los productos suele hacerse en dos fases, antes y después del acondicionamiento final:
- evaluación del producto a granel: debe cubrir todos los factores pertinentes, incluidas las condiciones de producción, los resultados de las pruebas durante el proceso, el examen de la documentación de fabricación y el cumplimiento del expediente de especificaciones del producto, así como del pedido
 - evaluación del producto terminado: debe cubrir, además de la evaluación del producto a granel, todos los factores pertinentes, con inclusión de las condiciones del acondicionamiento, los resultados de las pruebas durante el proceso, el examen de la documentación de acondicionamiento y el cumplimiento del expediente de especificaciones del producto, así como del pedido.

Libre circulación

36. Una vez que los medicamentos en investigación han sido aprobados (“luz verde técnica”) por personas adecuadamente cualificadas, no está justificado hacer análisis posteriores tras el envío a otros Estados miembros en la medida en que se disponga de pruebas documentales de que se han realizado adecuadamente en el EEE los análisis de control y la aprobación del producto.

Fabricación y análisis por contrato

37. El contrato debe especificar claramente, entre otros aspectos, que los medicamentos están destinados a ensayos clínicos. Debe haber una cooperación muy estrecha entre las partes contratantes.

Reclamaciones

38. Las conclusiones de toda investigación realizada con respecto a una reclamación deberán ser estudiadas conjuntamente por el fabricante y el promotor (si es otra persona) o por el encargado del fabricante y los responsables del ensayo clínico correspondiente, a fin de evaluar las posibles consecuencias sobre el ensayo y el desarrollo del producto.

Retiradas y devoluciones

39. Debe haber procedimientos para recuperar los medicamentos en investigación y documentar esta recuperación (por ejemplo, en caso de retirada de productos defectuosos, devolución tras la terminación del ensayo, devolución de productos caducados). El promotor, el investigador y el monitor, además de los encargados de las retiradas, deben tener presentes tales procedimientos.

Envío – Devolución – Destrucción

40. El envío, la devolución y la destrucción de los productos no utilizados deben ajustarse a procedimientos escritos.

Envío

41. El envío de medicamentos en investigación se realizará de acuerdo con las indicaciones dadas por el promotor en el pedido de envío.
42. Los medicamentos en investigación se enviarán a un investigador sólo después de completar un procedimiento de aprobación en dos fases: la aprobación del producto tras el control de calidad (“luz verde técnica”) y la autorización para usar el producto, dada por el promotor (“luz verde normativa”). Ambas aprobaciones han de registrarse y conservarse.
43. El acondicionamiento debe garantizar que el medicamento se mantiene en buen estado durante el transporte y el almacenamiento en los destinos intermedios. Toda abertura o manipulación del acondicionamiento exterior durante el transporte debe ser detectable fácilmente.
44. El promotor debe velar por que el envío sea recibido en las condiciones requeridas por el destinatario correcto, que acusará recibo.
45. Se llevará una relación detallada de los envíos hechos por el fabricante, donde se indicará particularmente la identidad de los destinatarios.
46. La transferencia de medicamentos en investigación de un centro de ensayo a otro debe ser excepcional y sólo se permitirá en caso de productos muy caros, de limitación de la cantidad disponible para los ensayos clínicos o en caso de urgencia. Estas transferencias se ajustarán a procedimientos normalizados de trabajo diferentes según los lugares en que se encuentre almacenado el producto por transferir (almacén controlado por el promotor, farmacia de un centro de ensayo, locales del investigador). En caso de que el producto transferido haya sido almacenado por el investigador, no en la farmacia, deberán aplicarse suficientes precauciones y controles antes de utilizarlo en otro centro de ensayo. En la mayoría de los casos, habrá que devolver el producto al promotor para que lo vuelva a etiquetar y lo someta de nuevo a todas las pruebas de las especificaciones del producto terminado, a fin de garantizar que sigue siendo adecuado para su uso previsto, y sea nuevamente aprobado.

Devoluciones

47. Los medicamentos en investigación deben devolverse en condiciones aceptadas y definidas por el promotor, especificadas en procedimientos escritos y aprobadas por personal autorizado.
48. Los medicamentos en investigación devueltos deben identificarse claramente y conservarse en una zona específica. Deben llevarse registros con la relación de los medicamentos devueltos.

Destrucción

49. El promotor se encargará de la destrucción de los medicamentos en investigación no utilizados. Así pues, los medicamentos en investigación no serán destruidos por el fabricante sin la autorización previa por escrito del promotor.
50. Se llevará un registro de las operaciones de destrucción, de manera que puedan explicarse todas las operaciones. El registro quedará en poder del promotor. La destrucción no se llevará a cabo hasta que termine el ensayo clínico y se haya elaborado el informe final.
51. Si se pide al fabricante que destruya los productos, éste debe dar al promotor un certificado de destrucción o un recibo de destrucción. En estos documentos deben quedar identificados claramente los números de lotes o de pacientes afectados y las cantidades destruidas realmente.

ANEXO 14 FABRICACIÓN DE PRODUCTOS DERIVADOS DE SANGRE O PLASMA HUMANO

Principio

Los medicamentos derivados de sangre o plasma humano presentan ciertas características especiales debido a la naturaleza biológica del material de partida. Por ejemplo, este material puede estar contaminado por agentes patógenos, especialmente virus. La prevención de la transmisión de los virus por estos medicamentos depende, por tanto, del control del material de partida y de su origen, así como de los procedimientos de elaboración posterior, con inclusión de métodos de eliminación e inactivación de los virus.

Dado que la calidad del producto final está en función de todas las fases de la fabricación, incluida la recogida de sangre o plasma, esta recogida de sangre o plasma que se vaya a utilizar en la fabricación de derivados debe considerarse parte integrante del proceso de fabricación, por lo que debe realizarse de acuerdo con un sistema adecuado de Garantía de Calidad y las vigentes Normas de Correcta Fabricación (NCF). (*)

Con arreglo a la Directiva 89/381/CEE, las medidas necesarias para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas incluirán las recomendadas actualmente por el Consejo de Europa (véase "Guía de preparación, uso y Garantía de Calidad de componentes hemáticos", Imprenta del Consejo de Europa, ISBN 92-871-1808-4) y por la Organización Mundial de la Salud (véase el XXXIX Informe del Comité de Expertos de la OMS sobre normalización biológica, serie 786 de Informes Técnicos de la OMS, 1989).

El presente Anexo debe leerse también conjuntamente con las directrices adoptadas por el CEF, especialmente "Medicamentos derivados de sangre o plasma humano" y "Validación de procedimientos de eliminación e inactivación de virus" (Addendum 2 del Volumen III de la serie "Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea").

Como ciertas disposiciones del presente Anexo son aplicables tanto al plasma como a los productos derivados del plasma, a los componentes celulares y a la sangre completa, se ha añadido un apartado relativo a los componentes celulares y a la sangre completa para facilitar su tarea a las autoridades competentes que deseen controlar dichos componentes. Sin embargo, hay que señalar que dichos componentes no están incluidos actualmente en el ámbito de la legislación farmacéutica comunitaria.

La fabricación de medicamentos derivados de sangre placentaria, que se fabrican y utilizan en algunos Estados Miembros, no se trata en el presente Anexo. Por tanto, éste no incluye ninguna disposición especial relativa a la fabricación de dichos medicamentos; no obstante, se aplicarán a dicha fabricación todas las disposiciones pertinentes de la guía de NCF.

(*) Los capítulos generales de la guía de NCF son aplicables a los productos derivados de sangre o plasma humano, salvo indicación contraria. También son de aplicación algunos de los anexos como, por ejemplo, fabricación de medicamentos estériles, uso de radiaciones ionizantes en la fabricación de medicamentos y el anexo sobre medicamentos biológicos.

Gestión de calidad

1. La Garantía de Calidad debe cubrir todos los aspectos de la fabricación, desde el donante, bolsas de sangre, soluciones anticoagulantes, hasta la recogida, almacenamiento, transporte, elaboración, control de calidad y distribución del producto terminado. (*)
2. Sólo podrá ser procesada la sangre o el plasma recogido en centros sometidos a inspección y autorizados por las autoridades competentes.
3. El control completo de los requisitos cuali- y cuantitativos que se indican en las especificaciones de los materias primas no se realiza normalmente en las fracciones intermedias de los hemoderivados. Los protocolos de control del fabricante de estos productos intermedios, incluyendo el plasma, pueden ser suficientes, siempre que se trate de un fabricante autorizado conforme a la legislación comunitaria, que sea inspeccionado periódicamente y que tenga antecedentes de fiabilidad y consistencia en su producción.
4. Los resultados de los controles realizados sobre los donantes aceptados se incluirán en la documentación de calidad del centro de recogida y estarán a disposición del fabricante.

Locales y equipo

5. La recogida de sangre puede hacerse por campaña, es decir, en una sala utilizada durante un tiempo para este fin únicamente, o en locales dedicados con exclusividad a este uso. Para el procesamiento de la sangre y del plasma se requieren instalaciones exclusivas, pero este requisito no es necesario para las operaciones de acondicionamiento.
6. Con el fin de evitar la contaminación cruzada, los locales y el equipo utilizados en las operaciones de fabricación en que intervengan productos sometidos a procesos de eliminación o inactivación de virus deberán dedicarse exclusivamente a este fin y serán distintos de los utilizados para productos no tratados.

Recogida de sangre

7. Deberá definirse claramente el método utilizado para desinfectar la piel del donante, y deberá demostrarse su eficacia. Deberá seguirse estrictamente dicho método.
8. Se registrará la identidad de cada donante durante la selección y se confirmará antes de la punción venosa. Se realizará obligatoriamente una tercera identificación, de forma preferente mediante comprobación de la firma, durante la aféresis manual, en la que se devuelven los componentes tras la desconexión.
9. Debe prestarse atención especial al etiquetado y a la identificación correctos (números de código) de las muestras de los donantes.

(*) Hay que señalar que, aunque sería conveniente, el organigrama normal de una instalación de fabricación, con un responsable del departamento de producción en dedicación exclusiva, un responsable del departamento de control de calidad y la persona cualificada, según se describe en el capítulo 2 de la Guía, no es aplicable necesariamente a los centros de recogida de sangre y plasmaféresis.

10. Debe existir un sistema que permita trazar la ruta seguida por cada donación, tanto a partir del donante [y la bolsa de sangre] como a partir del producto terminado, con inclusión de la identificación del proveedor (hospital o profesional sanitario). Normalmente, corresponde a este proveedor identificar al receptor.
11. Medidas posteriores a la recogida: debe establecerse un procedimiento normalizado que describa el sistema de información mutua entre el centro de recogida de sangre y el centro de elaboración o fraccionamiento, de forma que puedan informarse mutuamente en caso de que:
 - se observe, después de la donación, que el donante no cumplía los criterios de salud exigidos para los donantes;
 - se descubra que no se han realizado las pruebas de marcadores víricos con arreglo a los procedimientos aprobados;
 - el donante presente seroconversión o desarrolle una enfermedad infecciosa como resultado de un agente transmisible (VHB, VHC y otros virus de la hepatitis no-A, no-B, no-C, VIH 1 y 2 y otros virus, según el estado de la ciencia);
 - el receptor desarrolle, tras la transfusión, una infección que implique al donante o pueda retrotraerse hasta éste.

En estos casos, debe procederse siempre a una nueva evaluación de la documentación del lote y a controlar otra vez los productos terminados. Deberá considerarse atentamente la necesidad de retirar el lote correspondiente, teniendo en cuenta criterios tales como la naturaleza de la enfermedad, el tipo de seroconversión, el tamaño del pool, el tiempo transcurrido entre la donación y la seroconversión, la naturaleza del producto y su método de elaboración.

Producción y control de calidad

12. Se comprobarán y validarán las temperaturas especificadas de almacenamiento de sangre, plasma y productos intermedios durante el transporte desde los centros de recogida hasta el lugar de elaboración o entre los diferentes lugares de elaboración. Se aplicará lo mismo a la distribución de estos productos.
13. Antes de que se libere cualquier donación de sangre o plasma para su fraccionamiento, o cualquier hemoderivado para su distribución, deberán ser controlados y encontrados no reactivos frente a los siguientes marcadores de agentes patógenos específicos:
 - AgsHB, utilizando una prueba ELISA o RIA validada y sensible;
 - anticuerpos frente a VIH 1 y VIH 2;
 - anticuerpos frente a VHC;
 - anticuerpos de la sífilis (*).

Deberá considerarse la necesidad de establecer requisitos para el control de otros virus a la luz de los conocimientos sobre agentes infecciosos y la disponibilidad de métodos de detección adecuados.

(*) Esta prueba no es necesaria en Dinamarca.

14. Ciertas operaciones de elaboración pueden colocar el producto en una situación de riesgo; por lo que deben tenerse en cuenta los siguientes factores:
 - pueden introducirse bacterias por una manipulación inadecuada o a partir de un entorno contaminado; esto puede provocar la acumulación de pirógenos;
 - pueden introducirse virus a través de los reactivos utilizados durante la elaboración (enzimas procedentes de extractos tisulares, como la pepsina o la trombina, o anticuerpos monoclonales utilizados en la cromatografía de afinidad);
 - los métodos de elaboración pueden introducir contaminantes químicos como enzimas, pepsina, disolventes, detergentes y anticuerpos u otros compuestos utilizados en cromatografía.
15. Deberá controlarse y validarse periódicamente la eficacia de los procedimientos de limpieza y de las conexiones estériles.
16. Las etiquetas de las unidades de plasma almacenadas antes de su mezcla con otras unidades y posterior fraccionamiento deberán llevar como mínimo los datos siguientes: número de identificación de la donación, nombre y dirección del centro de recogida de plasma, número de lote del recipiente, temperatura de almacenamiento, volumen o peso total del plasma, cantidad y tipo del anticoagulante y fecha de recogida y o separación.
17. Con el fin de reducir al mínimo la contaminación microbiológica del plasma y la introducción de material extraño, las operaciones de mezcla y descongelación del plasma deben realizarse en una zona limpia de grado D como mínimo; los operarios llevarán mascarillas y guantes. Deberán controlarse periódicamente los métodos de apertura de las bolsas, mezcla y descongelación de plasma.
18. Los productos que se hayan sometido a un proceso de eliminación o inactivación de virus deberán diferenciarse claramente de aquellos que no hayan pasado por dicho proceso.
19. La validación de los métodos utilizados para eliminar o inactivar los virus no se realizará en las instalaciones de producción, con el fin de no exponer la fabricación normal a ningún riesgo de contaminación con los virus utilizados para la validación.

Procedimientos de fraccionamiento y purificación

- a) Métodos de precipitación
20. Métodos físicos: la crioprecipitación suele utilizarse como fase inicial en la producción de Factor VIII y de fibrinógeno. No afecta a la inocuidad vírica de estos productos. Para obtener los productos terminados se aplican posteriormente técnicas de purificación como la precipitación con agentes distintos del etanol o la separación cromatográfica, así como procedimientos de inactivación vírica. El plasma desprovisto del crioprecipitado puede utilizarse para la separación de otros factores de coagulación o soluciones de proteínas plasmáticas.

21. Métodos físicos/químicos: entre estos métodos, los tratamientos más utilizados son los de fraccionamiento con etanol derivados del método de Cohn, al menos para la albúmina y las inmunoglobulinas. Estos métodos incorporan por lo general varias fases, en cada una de las cuales es necesario cumplir unos requisitos específicos para obtener un producto de calidad; en condiciones adecuadas, algunas de estas fases pueden contribuir también a la reducción efectiva de los eventuales contaminantes víricos. Por tanto, debe disponerse de instrucciones claras sobre la concentración del etanol y de las proteínas, con datos sobre las tolerancias aceptables así como de los medios de control.
22. También debe disponerse de instrucciones adecuadas sobre los métodos basados en otros agentes químicos como el etilacridinlactato, metanol, sulfato amónico, polietilenglicol, detergentes catiónicos, que se utilizan a veces para preparar ciertos derivados de plasma, generalmente en combinación con otros tratamientos de purificación. Algunas de estas sustancias pueden tener un impacto sobre inocuidad vírica.
- b) Métodos de filtración y de separación en fase sólida
23. Existen tres tipos básicos de procedimientos que desempeñan un papel creciente en la elaboración de los derivados de plasma, en principio combinándose con procedimientos de precipitación y, frecuentemente, entre sí:
 - filtración en gel, utilizada principalmente para la desalinización o separación de componentes de tamaño significativamente diferente;
 - cromatografía de intercambio iónico e interacción hidrofóbica;
 - cromatografía de afinidad basada en interacciones específicas con receptores inmunológicos o de otro tipo que están inmovilizados en la matriz.

La selectividad de estos procedimientos y sus rendimientos dependen de forma crítica de la calidad del material, así como de factores como la capacidad de la columna, la naturaleza y concentración de las proteínas en el producto, la fuerza iónica y el pH de los tampones, así como la velocidad de flujo y la temperatura. Por tanto, todos los datos pertinentes, incluidas las tolerancias aceptables, deben describirse en las especificaciones y los datos de control se registrarán en los protocolos de fabricación del lote.

24. A veces se utilizan otros compuestos, como el carbón vegetal, la bentonita o la sílice coloidal, para eliminar diversas impurezas como pigmentos, lipoproteínas, etc. Las características de estos compuestos y su descontaminación deben describirse en sus especificaciones y las condiciones de trabajo deben detallarse deberán en instrucciones exactas.
25. También existirán instrucciones sobre cómo debe realizarse el almacenamiento de las columnas, la conservación y elución de conservantes y los métodos de regeneración. Asimismo, se contará con los métodos utilizados para la clarificación y la filtración, dia- o ultrafiltración, esteril.

Archivo de muestras

26. Se conservarán muestras de cada pool de plasma en condiciones adecuadas durante, como mínimo, un año tras la fecha de caducidad del producto terminado con el mayor período de validez.

Productos celulares y sangre completa

27. Se realizará un seguimiento de la calidad de forma que se detecten las desviaciones importantes respecto a las especificaciones de calidad.
28. Se realizará una inspección visual para comprobar la ausencia de hemólisis y agregación antes de que se distribuyan los eritrocitos o la sangre completa. Se estudiará el "efecto de torbellino" en los concentrados de plaquetas.
29. Las células, plaquetas y sangre completa que se hayan devuelto sin utilizar, normalmente no volverán a expedirse (véase el punto 5.65 de la guía).

GLOSARIO

GLOSARIO

Las definiciones recogidas a continuación se aplican a las palabras según se utilizan en esta Guía, pero pueden tener sentidos diferentes en otros contextos.

ACONDICIONAMIENTO

Todas las operaciones, incluidos el envasado y etiquetado, a que debe someterse un producto a granel para convertirse en producto terminado.

Nota:

El envasado estéril no forma normalmente parte del acondicionamiento teniendo a consideración de producto a granel el envase primario y su contenido.

AGENTES BIOLÓGICOS

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

BALANCE

Comparación entre la cantidad teórica de producto o materiales utilizados o producidos y la cantidad real, teniendo en cuenta las variaciones normales toleradas

BANCO DE CÉLULAS

Sistema de banco de células: es un sistema en el que se fabrican lotes sucesivos de un producto por cultivo en células derivadas del mismo banco de células patrón (caracterizado por su identidad definida y la ausencia de contaminación). Se usa cierto número de envases del banco de células patrón para preparar un banco de células de trabajo. El sistema de banco de células se valida a nivel de pases o por el número de duplicaciones de población que excede al conseguido durante la producción de rutina.

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

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

BIOGENERADOR

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

BOMBONA

Recipiente diseñado para contener gas a elevada presión

CALIBRACIÓN

Conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición o los valores representados por una medición material, y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia.

CALIFICACIÓN

Operación por la que se comprueba que un equipo funciona correctamente y produce en realidad los resultados previstos. El término validación se amplía a veces para incluir el concepto de calificación.

CONFINAMIENTO

Acción de confinar en un espacio definido un agente biológico u otra entidad.

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

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

CONTAMINACIÓN CRUZADA

Contaminación de un material de partida o de un producto con otro material o producto.

CONTROL DE CALIDAD

Véase el capítulo 1

CONTROL DURANTE EL PROCESO

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

CUARANTENA

Situación de los materiales de partida o de acondicionamiento y de los productos intermedios, a granel o terminados, que se encuentran aislados físicamente o de otra forma efectiva mientras se toma la decisión de su aprobación o rechazo.

CULTIVO CELULAR

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

DEVOLUCIÓN

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

ENSAYO CLÍNICO

Todo estudio sistemático con medicamentos en seres humanos, voluntarios sanos o enfermos, a fin de descubrir o verificar sus efectos o identificar cualquier reacción adversa de los productos que se investigan o estudiar su absorción, distribución, metabolismo y excreción, para determinar su eficacia y seguridad.

ENVÍO

Operación de reunir, acondicionar para su envío y enviar medicamentos para ensayos clínicos.

ESCLUSA

Espacio cerrado con 2 o más puertas, interpuesto entre 2 o más salas, por ejemplo de distinto nivel de limpieza, con el fin de controlar la circulación de aire entre dichas salas cuando se pasa a las mismas. Las esclusas se diseñan para su uso por personas o por objetos.

ESPEFICACIÓN

Véase el capítulo 4

ESTERILIDAD

Esterilidad es la ausencia de organismos vivos. Las condiciones del ensayo de esterilidad se recogen en la Farmacopea Europea.

EXPEDIENTE DE ESPECIFICACIÓN DEL PRODUCTO

Expediente de referencia que contiene toda la información necesaria para dar instrucciones detalladas por escrito sobre el procesado, acondicionamiento, pruebas de control de calidad, entrega del lote y envío.

FABRICACIÓN

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

FABRICANTE

Titular de una autorización de fabricación con arreglo al artículo 16 de la Directiva 75/319/CEE.

GASES LÍQUIDOS

Aquéllos que, a temperatura y presión de llenado normales, permanecen en estado líquido dentro de la bombona.

INFECTADO

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

INVESTIGADOR

Persona responsable de la realización práctica de un ensayo y de la integridad, salud y bienestar de los sujetos durante el mismo.

LOTE

Cantidad definida de material de partida, de acondicionamiento o producto elaborada en un proceso o serie de procesos de forma que debe ser homogénea.

Nota

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

En relación con el control del producto terminado, la Directiva 75/318/CEE recoge la siguiente definición: " A fines de control del producto terminado, un lote de una especialidad farmacéutica comprende todas las unidades de una forma farmacéutica producidas a partir de la misma masa inicial de material y que ha sufrido una única serie de operaciones de fabricación o una sola operación de esterilización o, en caso de proceso de producción continua, todas las unidades fabricadas en un período de tiempo determinado".

LOTE DE SIEMBRA

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

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

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

MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO

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

MATERIAL DE PARTIDA

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

MEDICAMENTO

Sustancia o combinación de sustancias dispuestas para el tratamiento o prevención de la enfermedad en seres humanos o animales.

Se consideran igualmente medicamentos las sustancias o combinaciones de sustancias que pueden administrarse a los seres humanos o a los animales con el fin de realizar un diagnóstico o de restablecer, corregir o modificar una función fisiológica de seres humanos o animales.

MEDICAMENTO A BASE DE PLANTAS

Medicamento cuyo principios activos proceden exclusivamente de productos vegetales y/o de sus preparaciones.

NÚMERO DE LOTE

Combinación característica de números y/o letras que identifica específicamente a un lote.

ORDEN

Instrucción de procesar, acondicionar o enviar cierto número de unidades de producto en investigación.

ORGANISMO EXÓTICO

Agente biológico responsable de una enfermedad que no existe en un país o en una zona geográfica determinada, o que es objeto en ese país o zona geográfica de medidas profilácticas o de un programa de erradicación.

PLANTA EN BRUTO

Planta medicinal fresca o desecada, o partes de la misma.

PLANTA MEDICINAL

Planta utilizada, en todo o en parte, con fines terapéuticos

PROCEDIMIENTOS

Descripción 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.

PRODUCCIÓN

Todas las operaciones que intervienen en la preparación de un medicamento, desde la recepción de materiales, pasando por la elaboración y acondicionamiento, hasta su obtención como producto terminado.

PRODUCTO A GRANEL

Producto que ha pasado por todas las fases de producción excepto el acondicionamiento final.

PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN

Forma farmacéutica de un principio activo o un placebo que se investiga o es usado como control en un ensayo clínico (incluido un producto con autorización de comercialización cuando se use o forme parte de un compuesto de forma distinta a la autorizada)

PRODUCTO INTERMEDIO

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

PRODUCTO TERMINADO

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

PROMOTOR

Individuo u organización responsable del comienzo, organización y financiación de un ensayo clínico.

PROTOCOLO

Véase el capítulo 4

RADIOFÁRMACO

Todo medicamento que, una vez listo para su uso, contenga uno o más radionúclidos (isótopos radiactivos) añadidos con fines medicamentosos (Directiva 89/343/CEE que amplía el alcance de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE sobre radiofármacos y establece disposiciones adicionales).

RECIPIENTE CRIOGÉNICO

Recipiente diseñado para contener gas líquido a temperatura extremadamente baja.

RECUPERACIÓN

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

REELABORACIÓN

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

SISTEMA

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

SISTEMA INFORMATIZADO

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

VALIDACIÓN

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

VÁLVOLA DISTRIBUIDORA

Equipo o aparato diseñado para permitir el llenado de uno o más recipientes de gas a partir de la misma fuente.

ZONA CONFINADA

Zona construida y que funciona de forma que, equipada con aireación y filtración de aire adecuadas, impide la contaminación del medio ambiente externo por agentes biológicos procedentes del interior de la zona.

ZONA CONTROLADA

Zona construida y que funciona de forma que hay cierto grado de control de la introducción de contaminación potencial (puede ser adecuado un suministro de aire que se aproxime al grado D) y de las consecuencias de la liberación accidental de organismos vivos. El nivel de control ejercido reflejará la naturaleza del organismo empleado en el proceso. Como requisito mínimo, la zona se mantendrá a presión negativa con respecto al medio ambiente externo inmediato y permitirá la eliminación eficaz de pequeñas cantidades de contaminantes vehiculados por el aire.

ZONA LIMPIA

Zona cuyo ambiente está controlado de forma determinada respecto a la contaminación microbiológica y por partículas, y que está construida y se utiliza de forma que queda reducida la introducción, producción y retención de contaminantes en dicha zona.

Nota:

los diferentes grados de control ambiental se definen en las "Directrices complementarias para la fabricación de medicamentos estériles".

ZONA LIMPIA/CONFINADA

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

ENMASCARAMIENTO

Procedimiento por el que una o más partes del ensayo no conocen la asignación del tratamiento. El enmascaramiento simple suele referirse a que los sujetos no conocen el tratamiento, y el enmascaramiento doble suele referirse a que los sujetos, investigadores, monitores y, en algunos casos, analizadores de datos no conocen la asignación del tratamiento.

ENSAYO CLÍNICO

Toda investigación con sujetos humanos destinada a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos o farmacodinámicos en general de uno o varios productos en investigación, detectar las posibles reacciones adversas frente a dichos productos, o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de éstos a fin de determinar su eficacia o seguridad.

PRODUCTO DE COMPARACIÓN

Producto comercializado o en investigación (es decir, control activo) o placebo que se utiliza como referencia en un ensayo clínico.

MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

Forma farmacéutica de un principio activo o placebo que se investiga o se usa como referencia en un ensayo clínico, con inclusión de los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en formulación o envase) de forma diferente a la aprobada, se utilicen con una indicación no aprobada o se utilicen para obtener más información sobre un uso aprobado.

INVESTIGADOR

Persona responsable de la realización del ensayo clínico en un centro de ensayo. Si el ensayo es realizado por un equipo de personas en un centro de ensayo, el investigador es el jefe responsable del equipo y puede denominarse investigador principal.

PEDIDO

Instrucción para elaborar, acondicionar o enviar un número determinado de unidades del producto en investigación.

EXPEDIENTE DE ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO

Expediente de referencia con toda la información necesaria para elaborar las instrucciones escritas pormenorizadas sobre la elaboración, acondicionamiento, pruebas de control de calidad, aprobación de los lotes y envío.

ENVÍO/EXPEDICIÓN

Operación de acondicionamiento para la expedición, y envío de medicamentos pedidos para ensayos clínicos.

PROMOTOR

Persona, empresa, institución u organización responsable del comienzo, gestión o financiación de un ensayo clínico.