



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 83 /2026

POR LA CUAL SE AMPLÍAN LOS REQUERIMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN Y CONTROL DE LABORATORIOS DE PRODUCCIÓN, IMPORTADORAS/EXPORTADORAS, FRACCIONADORAS Y DISTRIBUIDORAS DE MEDICAMENTOS, Y SE ACTUALIZA LA RESOLUCIÓN DINAUSA D.G. N° 197/2021.

Asunción, 07 de mayo de 2026.-

VISTO:

El Memorando DGI N° 083 de fecha 04 de mayo de 2026, por medio del cual la Dirección General de Inspección presenta propuesta reglamentaria para la modificación de la Resolución DINAUSA D.G. N° 197/2022; y

CONSIDERANDO:

Que la Constitución de la República del Paraguay en su Capítulo VI “De la Salud”, Artículo 72. “Del control de calidad” dispone que: “El Estado velará por el control de la calidad de los productos alimenticios, químicos, farmacéuticos y biológicos, en las etapas de producción, importación y comercialización. Asimismo, facilitará el acceso de sectores de escasos recursos a los medicamentos considerados esenciales”.

Que la Ley N° 6788/2021, establece la competencia, atribuciones y estructura de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria otorgándole plena autonomía, capacidad y autarquía, disponiendo en su Artículo 2°: “La Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAUSA), establecida en el Artículo 1° de la presente Ley, se constituye como persona jurídica de derecho público, con autonomía administrativa, autarquía y patrimonio propio. La misma se regirá por las disposiciones de la presente Ley, las normas complementarias y sus reglamentos...La Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAUSA), tendrá plena capacidad jurídica para actuar en la esfera pública y privada en todo el territorio de la República del Paraguay”.

Que la Ley N° 6788/2021, modificada por la Ley N° 7361/2024, dispone la autonomía de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria y en su Artículo 3° establece que la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAUSA) será la autoridad responsable en materia de regulación sanitaria de productos para la salud como medicamentos y afines, así como también en materia de alimentos y afines, y a regulación, control, habilitación y fiscalización de los establecimientos, y de las actividades desarrolladas por estos.

Que en virtud del Artículo 5° de la Ley N° 6788/2021, modificado por la Ley N° 7361/2024 la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAUSA), como Autoridad Regulatoria Nacional tiene por finalidad velar por la protección de la salud humana, prevé las funciones que deberá cumplir: “...2) Establecer normas, reglamentos técnicos, guías y códigos de buenas prácticas en el ámbito cuya regulación y control le son asignados por ley, y actualizarlas de forma periódica en concordancia con la evolución científica y tecnológica...4) Regular y fiscalizar las actividades realizadas por las personas físicas o jurídicas que intervienen durante las etapas de fabricación, elaboración, fraccionamiento,

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



MSc. Q.F. Jorge Ilou
Director Nacional Interino
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAvisa N° 883 /2026

POR LA CUAL SE AMPLÍAN LOS REQUERIMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN Y CONTROL DE LABORATORIOS DE PRODUCCIÓN, IMPORTADORAS/EXPORTADORAS, FRACCIONADORAS Y DISTRIBUIDORAS DE MEDICAMENTOS, Y SE ACTUALIZA LA RESOLUCIÓN DINAvisa D.G. N° 197/2021.

Asunción, 07 de mayo de 2026.-

control de calidad, distribución, prescripción, dispensación, comercialización, representación, importación, exportación, almacenamiento, uso racional, fijación de precios, información y publicidad de los productos para la salud como medicamentos de uso humano, drogas, productos químicos, reactivos, dispositivos médicos y todo otro producto de uso y aplicación de uso humano...8) Otorgar la habilitación o registro, regular y ejercer el control y la fiscalización de los establecimientos dedicados a las actividades relacionadas a los productos del ámbito de su competencia. 11) Establecer medidas de carácter general para la aplicación de las buenas prácticas o mejores estándares técnicos para la producción, transporte, almacenamiento y las demás actividades dirigidas al consumo de los productos objeto de vigilancia de la entidad... 15) Establecer las reglamentaciones técnicas para la ejecución de cualquier actividad de su competencia en todo el territorio nacional, de acuerdo a las legislaciones pertinentes, siendo las mismas de acatamiento obligatorio por parte de toda persona física, jurídica u organismos públicos o privados sin excepción...”.

Que la Ley N° 6788/2021, en su Artículo 7° establece que la dirección, administración y representación legal de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAvisa), estará a cargo de un Director Nacional, el cual será su máxima autoridad y en tal carácter será el responsable directo de la gestión técnica, financiera y administrativa de la entidad.

Que la Ley N.° 1119/97 en su artículo 1° expresa que: “1. La presente ley y sus correspondientes reglamentos regulan la fabricación, elaboración, fraccionamiento, control de calidad, distribución, prescripción, dispensación, comercialización, representación, importación, exportación, almacenamiento, uso racional, régimen de precios, información, publicidad y la evaluación, autorización y registro de los medicamentos de uso humano, drogas, productos químicos, reactivos y todo producto de uso y aplicación en medicina humana, y a los productos considerados como cosméticos y domisanitarios. 2. También regula los principios, normas, criterios y exigencias básicas sobre la eficacia, seguridad y calidad de los productos objeto de esta ley, y la actuación de las personas físicas o jurídicas que intervienen en las actividades mencionadas en el párrafo anterior”.

Que, el mismo cuerpo normativo en su artículo 5° define a las “Buenas prácticas de fabricación y control como: conjunto de normas que regulan los procesos de fabricación y control de calidad de las especialidades farmacéuticas, con el objeto de garantizar su calidad.”, en cuanto a la fabricación establece: “Fabricación: todas las operaciones involucradas en la elaboración de un producto farmacéutico, desde la recepción de los materiales, a través del procesamiento y empaque, hasta su liberación como producto

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 883 /2026

POR LA CUAL SE AMPLÍAN LOS REQUERIMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN Y CONTROL DE LABORATORIOS DE PRODUCCIÓN, IMPORTADORAS/EXPORTADORAS, FRACCIONADORAS Y DISTRIBUIDORAS DE MEDICAMENTOS, Y SE ACTUALIZA LA RESOLUCIÓN DINAUSA D.G. N° 197/2021.

Asunción, 07 de mayo de 2026.-

terminado.”, y menciona además que las inspecciones son: “*Inspecciones: revisión de actividades específicas efectuada con la finalidad de establecer el cumplimiento de los procedimientos establecidos. Todas aquellas acciones de la autoridad sanitaria, destinadas a establecer si los establecimientos dedicados a las actividades mencionadas en el Artículo 1º, cumplen con los programas de Buenas Prácticas de Fabricación y Control, que aseguren la calidad e integridad de los medicamentos que producen*”.

Que asimismo la misma Ley en su artículo 9º, manifiesta: “1. La autoridad sanitaria nacional reglamentará el tipo de controles exigibles al fabricante para garantizar la calidad de las materias primas, de los productos semielaborados, del proceso de fabricación y del producto final, a efectos de la autorización y registro, manteniéndose dichos controles mientras dure la producción y/o comercialización de la especialidad farmacéutica, sin perjuicio de los cambios o modificaciones tecnológicas que puedan producirse por la evolución de la ciencia y las buenas prácticas de fabricación y control. Dichos cambios o modificaciones deberán ser informados a la autoridad sanitaria nacional para su aprobación y actualización del expediente de la especialidad farmacéutica afectada”.

Que por Resolución DINAUSA D.G. N° 197, de fecha 03 de septiembre de 2021, se han aprobado las Guías de Inspección para la obtención del Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación y Control (BPFyC) para laboratorios, importadoras, fraccionadoras y distribuidoras de la industria farmacéutica, aprobando en su artículo 2º el Anexo II “Criterios Mínimos para la Aplicación de Análisis de Riesgos en la Clasificación de Deficiencias en Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos” y el Anexo III “Guía de Buenas Prácticas de Fabricación para laboratorios de producción, fraccionadoras, importadores/exportadores, distribuidores de medicamentos de uso humano”.

Que por Resolución DINAUSA N° 288 de fecha 23 de mayo de 2023 se modifica y reglamenta el Artículo 4º de la Resolución DINAUSA D.G. 197/2021.

Que a través de la Resolución DINAUSA N° 092 de fecha 19 de abril de 2024 se aprobaba e implementaba un cronograma de cumplimiento del Anexo III para la actualización de requisitos técnicos en buenas prácticas aprobado por la Resolución DINAUSA DG N° 197/2021.

Que en consecuencia de los avances científicos y tecnológicos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) recomiendan la actualización periódica de las normas de Buenas Prácticas de Fabricación para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos.

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 883 /2026

POR LA CUAL SE AMPLÍAN LOS REQUERIMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN Y CONTROL DE LABORATORIOS DE PRODUCCIÓN, IMPORTADORAS/EXPORTADORAS, FRACCIONADORAS Y DISTRIBUIDORAS DE MEDICAMENTOS, Y SE ACTUALIZA LA RESOLUCIÓN DINAUSA D.G. N° 197/2021.

Asunción, 07 de mayo de 2026.-

Que resulta necesario adoptar nuevos requerimientos internacionales de Buenas Prácticas de Fabricación y Control basados en lineamientos como los aprobados por la Organización Mundial de la Salud y las Guías de la PIC/S, a fin de armonizar la reglamentación nacional con los estándares internacionales.

Que luego del análisis técnico realizado por la Dirección General de Inspección, se ha determinado adoptar únicamente los anexos de la Guía PE 009-17 que resultan aplicables a la realidad sanitaria nacional, excluyéndose aquellos relacionados a productos veterinarios que no son regulados por esta Dirección Nacional como así también a los relacionados a productos de investigación y hemoderivados, para los cuales ya existe normativa vigente, sin perjuicio de futuras actualizaciones.

Que la presente resolución no aboga la totalidad de la Resolución DINAUSA D.G. N° 197/2021, sino únicamente se deroga su Anexo III, manteniéndose vigente el resto de sus disposiciones en lo que no se oponga a los nuevos estándares aquí adoptados.

Que resulta necesario adoptar nuevos requerimientos internacionales de Buenas Prácticas de Fabricación y Control para Laboratorios de producción, importadoras/exportadoras, fraccionadoras y distribuidoras de medicamentos, basados en lineamientos internacionales como los aprobados por la Organización Mundial de la Salud, guías de la PIC/S - Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme.

Que la Dirección General de Asuntos Legales se ha expedido favorablemente a la firma de la presente resolución, según Dictamen DINAUSA DGAL N° 1847, de fecha 05 de mayo de 2026.

POR TANTO; en ejercicio de sus atribuciones legales,

EL DIRECTOR NACIONAL INTERINO DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA

RESUELVE:

Artículo 1°.- Ampliar los requerimientos para el cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación y Control de laboratorios de producción, importadoras/exportadoras, fraccionadoras y distribuidoras de medicamentos, conforme a lo establecido en la presente resolución.



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 883 /2026

POR LA CUAL SE AMPLÍAN LOS REQUERIMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN Y CONTROL DE LABORATORIOS DE PRODUCCIÓN, IMPORTADORAS/EXPORTADORAS, FRACCIONADORAS Y DISTRIBUIDORAS DE MEDICAMENTOS, Y SE ACTUALIZA LA RESOLUCIÓN DINAUSA D.G. N° 197/2021.

Asunción, 07 de mayo de 2026.-

Artículo 2°.- Adoptar la Guía la PIC/S - Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme “GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS PE 009-17” y sus anexos, en sus versiones vigentes y actualizaciones, como norma técnica oficial de Buenas Prácticas de Fabricación y Control para laboratorios de producción, importadoras/exportadoras, fraccionadoras y distribuidoras de medicamentos, en los apartados siguientes:

- Guía de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos Parte I y II.
- Anexo 2 A Fabricación de productos medicinales de terapia avanzada para uso humano.
- Anexo 2 B Fabricación de sustancias medicinales biológicas y productos para uso humano.
- Anexo 3 Fabricación de radiofármacos.
- Anexo 6 Fabricación de gases medicinales.
- Anexo 7 Fabricación de productos medicinales herbales.
- Anexo 8 Muestreo de materiales de partida y materiales de empaque.
- Anexo 9 Fabricación de líquidos, cremas y ungüentos.
- Anexo 10 Fabricación de preparaciones de aerosoles presurizados de dosis medida para inhalación.
- Anexo 11 sistemas computarizados.
- Anexo 12 Uso de radiación ionizante en la fabricación de productos medicinales.
- Anexo 15 Calificación y validación.
- Anexo 17 Pruebas de liberación en tiempo real y liberación paramétrica.
- Anexo 18 Guía de Buenas Prácticas de Fabricación para ingredientes farmacéuticos activos.
- Anexo 19 Muestras de retención y de referencia.
- Anexo 20 Gestión de riesgos de calidad.

Artículo 3°.- Adoptar el Anexo 3: Good manufacturing practices: water for pharmaceutical use de la OMS Technical Report Series, No.1033 y Annex 8: Guidelines on heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical products de la WHO Technical Report Series, No. 1010.

Artículo 4°.- Aprobar la Guía de “Fabricación de medicamentos estériles”, conforme al Anexo que forma parte de la presente Resolución.



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Resolución DINAUSA N° 183 /2026

POR LA CUAL SE AMPLÍAN LOS REQUERIMIENTOS PARA EL CUMPLIMIENTO DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN Y CONTROL DE LABORATORIOS DE PRODUCCIÓN, IMPORTADORAS/EXPORTADORAS, FRACCIONADORAS Y DISTRIBUIDORAS DE MEDICAMENTOS, Y SE ACTUALIZA LA RESOLUCIÓN DINAUSA D.G. N° 197/2021.

Asunción, 07 de mayo de 2026.-

- Artículo 5°.-** Derogar el Anexo III “Guía de Buenas Prácticas de Fabricación y Control de laboratorios de producción, fraccionadoras, importadoras/exportadoras, distribuidores de medicamentos de uso humano”, aprobado en el artículo 2° de la Resolución DINAUSA D.G. N° 197/2021.
- Artículo 6°.-** Abrogar la Resolución DINAUSA N° 92 del 19 de abril de 2024.
- Artículo 7°.-** Anexar la presente normativa a la Resolución DINAUSA D.G. N° 197/2021 y a la Resolución DINAUSA N° 288/2023.
- Artículo 8°.-** Encomendar a la Dirección General de Inspección el cumplimiento de lo dispuesto en la presente Resolución.
- Artículo 9°.-** Establecer que el incumplimiento de la presente disposición hará pasible a quien o quienes resulten responsables, de las sanciones previstas en la Ley N° 6788/2021 “Que establece la competencia, atribuciones y estructura orgánica de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria”, y su modificación por la Ley N° 7361/2024 y la Ley N° 1119/1997 De productos para la Salud, sin perjuicio de otras medidas o acciones que pudieran corresponder.
- Artículo 10.-** Establecer que la presente Resolución entrará en vigencia a partir de la fecha de su firma.
- Artículo 11.-** Comunicar a quienes corresponda y cumplido, archivar.

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

Principio.

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

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

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

SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICO.

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

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

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

I.c. La identificación, evaluación, eliminación (de corresponder) y control de riesgos para: prevenir la contaminación, realizar el monitoreo y detección de la contaminación y establecer los requerimientos de proceso y criterios de aceptación para todos los



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

elementos estériles involucrados en el proceso de manufactura. La evaluación de riesgo debe estar documentada y debe incluir la justificación de las decisiones tomadas en relación a la mitigación de los riesgos y a los riesgos residuales. Debe ser revisada regularmente como parte de la gestión de calidad en curso, durante control de cambios y en la revisión anual de producto. La evaluación de riesgo debe abarcar también los procesos asociados con la finalización del producto estéril y el transporte de manera tal que no comprometan la esterilidad del mismo en relación a la integridad de los envases y asegure que los productos medicinales son almacenados y mantenidos de acuerdo con las condiciones de almacenamiento aprobadas.

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

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

GENERAL.

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

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

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

3.1. A fin de cumplir las condiciones “en funcionamiento”, estas zonas deben diseñarse de forma que alcancen ciertos niveles especificados de limpieza del aire

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

cuando estén “en reposo”. La situación “en reposo” es aquella en la que la instalación está completa y operativa, con los equipos de producción instalados, pero sin que esté presente el personal. La situación “en funcionamiento” es aquella en la que la instalación está funcionando de la forma definida de trabajo con el número específico de personas trabajando. Los estados “en funcionamiento” y “en reposo” deben estar definidos en cada sala limpia o zona de salas limpias.

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

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

Clasificación de salas limpias y dispositivos de aire limpio.

4. Las salas limpias y los dispositivos de aire limpio deben clasificarse según las normas ISO 14644-1:2015.

La clasificación debe diferenciarse claramente del monitoreo ambiental del proceso en funcionamiento.

En la siguiente tabla se muestran la máxima concentración de partículas en el aire permitidas para cada grado en reposo, en funcionamiento y para monitoreo continuo.

	Número máximo de partículas indicado en la tabla permitido por tamaño igual o superior al m ³ (1)				
	Clasificación de Áreas			Monitoreo continuo ^(c)	
	En reposo	En funcionamiento	Clase ISO en reposo/operación	En reposo	En funcionamiento
Grado	0,5µm/m ³	0,5µm/m ³		5µm/m ³	5µm/m ³



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

A(b)	3.520	3.520	5/5	-20	20
B	3.520	352.000	5/7	29	2.900
C	352.000	3.520.000	7/8	2.900	29.000
D	3.520.000	No definido ^(a)	8	29.000	No definido ^(a)

(1).- Los valores de partículas de diferentes tamaños deben interpretarse como partículas mayores o iguales a X (por ejemplo $\geq 0.5 \mu\text{m}$).

(a).- Para grado D, no están definidos los límites en operación; la empresa deberá establecer sus límites basados en el análisis de riesgo y en los datos históricos (estudios de tendencias), cuando corresponda.

(b). - Para clasificar las zonas en grado A, debe tomarse en cada punto de muestreo un volumen mínimo de muestra de 1 m^3 .

(c).- Los datos de partículas de este tamaño deben estar informados junto con el tamaño de $0.5 \mu\text{m}$

5. Para fines de la clasificación inicial, la metodología a aplicar debe ser la descrita en la norma ISO 14644-1, que define tanto el mínimo número de puntos de muestreo, el tamaño de las muestras basado en el límite de partícula/clase y el método de evaluación de los datos recolectados. Sin embargo, para áreas de llenado aséptico y el ambiente adyacente inmediato (A/B) se requiere un número mayor de muestras, basados en las operaciones a realizar y los riesgos asociados.

6. Las condiciones de partículas dadas en la Tabla 1 para el Grado A en funcionamiento deben mantenerse en la zona inmediata en torno al producto siempre que el producto o el envase abierto esté expuesto al medio ambiente. Deben utilizarse cabezales de muestreo isocinéticos en sistemas de flujo de aire unidireccional.

7. La clasificación “en funcionamiento u operación” se puede demostrar a través de operaciones habituales, simuladas o durante la simulación de llenado aséptico con medios de cultivo ya que para ello se requiere la simulación del peor caso. Los puntos de toma de muestra deberán estar definidos y basados en un documento de análisis de riesgo, conocimiento del proceso, de las operaciones a realizar en el área y de la ubicación de los operarios. La norma ISO 14644-2 proporciona información sobre las pruebas que pueden realizarse para demostrar el cumplimiento continuo de la clasificación del grado de limpieza asignado.

8. Las condiciones de las partículas suspendidas en el aire, indicadas en la Tabla 1 para el estado en reposo, para las áreas con sistemas de aire no unidireccional, deben lograrse en ausencia del personal operativo después de un período breve de limpieza o de recuperación, al terminar las operaciones. La prueba de limpieza o recuperación se debe realizar durante la calificación inicial (ISO 14644-3 cláusula B.12).



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

9. Otras características a determinar incluyen el diferencial de presión y renovaciones horarias que son indicativos del sentido del flujo de aire y el volumen de aire nuevo inyectado relacionado al volumen del área, respectivamente. Las especificaciones de la temperatura y humedad relativa, dependen del producto y de la naturaleza de las operaciones llevadas a cabo. Estos parámetros no deben interferir con el nivel de limpieza definido. Los resultados de los parámetros críticos deben estar sujetos a estudios de tendencias regulares para asegurar que la capacidad de los sistemas permanece dentro de los parámetros apropiados.

10. Las áreas limpias deben ser recalificadas periódicamente y luego de cambios en el equipamiento, de diseño de áreas o de procesos, basados en un estudio formal de análisis de riesgo. Para las áreas grado A/B el máximo intervalo de tiempo para la recalificación es de 6 meses. Para áreas grado C y D el máximo intervalo es de 12 meses.

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

Monitoreo de partículas no viables.

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

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

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

11.2 Se acepta que no siempre es posible demostrar niveles bajos de partículas de tamaño $\geq 5\mu\text{m}$ en el punto de llenado cuando está en proceso, debido a la



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

generación de partículas de polvo o pequeñas gotas procedentes del propio producto o productos que presentan un peligro como organismos vivos o radiológicos, por lo que la frecuencia y estrategia empleada debe ser tal que asegure la clasificación ambiental antes y después del proceso.

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

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

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

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

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

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



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

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

Monitoreo de partículas viables.

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

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

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

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

Límites recomendados de la contaminación microbiana^(a)				
Grado	Muestra de aire ufc/m³	Placas de sedimentación (diámetro 90mm) ufc/4 horas^(b)	Placas de contacto (diámetro 55mm) ufc/placa	Impresión de guantes 5 dedos ufc/guante
A(c)	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-



MSc. Jorge Illou
 Director Nacional Interino
 Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

Notas:

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

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

Tecnología de aislador.

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

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

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

24. Los aisladores deben utilizarse sólo después de una validación adecuada. Esta validación debe tener en cuenta todos los factores críticos de la tecnología de los aisladores, por ejemplo, la calidad del aire del interior y del exterior (entorno) del aislador, desinfección del mismo, proceso de transferencia e integridad del aislador.



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

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

Tecnología de soplado/llenado/sellado.

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

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

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

Productos sometidos a esterilización terminal.

Ver **Tabla 3**

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

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

30. Cuando para el producto exista un riesgo inusual de contaminación por el entorno, por ejemplo, debido a que la operación de llenado sea lenta o los recipientes tengan cuello

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



MSc. Q.F. Jorge Illi
Director Nacional Inscripción
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

ancho o necesariamente estén expuestos algunos segundos antes de su cierre, el llenado debe hacerse en una zona de grado A con un entorno al menos de grado C. Esto aplica también para las soluciones parenterales de gran volumen. La preparación y llenado de pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones debe realizarse generalmente en un entorno de grado C antes de la esterilización terminal.

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

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

Preparación aséptica.

Ver **Tabla 4**

31. Una vez lavados, los componentes deben manipularse en un entorno al menos de grado D. La manipulación de componentes y materiales de partida estériles, salvo que se sometan a esterilización o filtración a través de un filtro que retenga los microorganismos en una fase posterior del proceso, debe realizarse en una zona de grado A con entorno de grado B.

32. La preparación de soluciones que son esterilizadas por filtración durante el proceso debe hacerse en un entorno de grado C. Si no se filtran, la preparación de materiales y productos debe hacerse en una zona de grado A con entorno de grado B.

33. La manipulación y el llenado de productos preparados asépticamente deben hacerse en una zona de grado A con entorno de grado B.

34. Antes de completar el taponado, la transferencia de los recipientes parcialmente cerrados, como los utilizados en la liofilización, debe hacerse en una zona de grado A con entorno de grado B o bien en bandejas de transporte selladas en un entorno de grado B.

35. La preparación y llenado de pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones estériles deben hacerse en grado A con entorno de grado B, cuando el producto esté expuesto y no sea esterilizado posteriormente.



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

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

Grado	Ejemplo de operaciones para preparación aséptica (véase párrafos 31-35)
A	Preparación y llenado asépticos, Conexiones de equipos de llenado, Cierre de contenedores, transferencia de viales parcialmente cerrados.
B	Zona de soporte directo para área crítica de proceso (Grado A). Transporte y preparación de equipamiento con protección externa, componentes y elementos auxiliares para introducir en área Grado A, Retiro de productos cerrados de la zona A, Preparación de operadores para intervenir en zona Grado A (desinfección de guantes, eliminación de la protección externa de herramientas).
C	Preparación de soluciones para filtrar.
D	Limpieza de equipos. Manipulación de componentes y equipos tras su lavado. Ensamble de equipos limpios para ser esterilizados.

Personal.

36. En las zonas limpias sólo debe estar presente el número mínimo de personal necesario; esto es especialmente importante durante la elaboración aséptica. Las inspecciones y los controles deberán realizarse fuera de las zonas limpias en la medida de lo posible.

37. Todo el personal (incluido el de limpieza y mantenimiento) empleado en estas zonas debe recibir formación regular en disciplinas relativas a la correcta fabricación de productos estériles. Este entrenamiento debe incluir referencias a higiene, limpieza de áreas, control de contaminación, técnicas asépticas, seguridad potencial (posibles implicaciones de seguridad para el paciente de una pérdida de esterilidad del producto) y en los elementos básicos de la microbiología.

37.1. Cuando sea necesario el acceso de personal externo que no haya recibido dicha formación (por ejemplo, personal contratado de construcción o mantenimiento), se le prestará especial atención a su formación y supervisión.

37.2. El personal que trabaja en áreas grado A/B debe estar entrenado también en el modo de colocación de la vestimenta y en buenas prácticas asépticas incluyendo movimientos en el área de trabajo. El cumplimiento de los procedimientos de vestimenta debe ser periódicamente desafiado, al menos anualmente, y debe involucrar tanto la evaluación visual como microbiológica. En las áreas de grado A/B solamente debe permitirse el ingreso de personal que ha superado el entrenamiento de vestimenta y de corresponder de llenado aséptico.



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

38. El personal que haya intervenido en el procesamiento de materiales de tejidos animales o de cultivos de microorganismos distintos de los utilizados en el proceso de fabricación en curso, no deberá entrar en las zonas de producción estéril salvo que hayan seguido procedimientos de entrada rigurosos y claramente definidos incluyendo descontaminación efectiva.

39. Es fundamental conseguir altos niveles de higiene personal y limpieza. El personal de fabricación de productos estériles debe recibir instrucciones para que comunique cualquier situación que pueda causar la liberación de cantidades o tipos anormales de contaminantes; es deseable realizar revisiones médicas periódicas para detectar tales situaciones. Las medidas que deban tomarse respecto al personal que pueda suponer un riesgo microbiológico indebido deberán ser decididas por una persona competente designada a tal efecto.

39.1. Los operadores deben adherirse estrictamente al procedimiento de comportamiento durante todo el tiempo de operación en el área y a la frecuencia de sanitización de manos especificada. Para prevenir cambios en las corrientes de aire que introducen aire de baja calidad, el movimiento, adyacente a la zona crítica, debe estar restringido y la obstrucción de la trayectoria del flujo de aire unidireccional debe ser evitada.

40. En las zonas limpias no deben llevarse relojes de pulsera, maquillaje ni joyas.

41. El cambio y el lavado de vestimenta se ajustarán a un procedimiento escrito para minimizar la contaminación de la vestimenta de la zona limpia o la introducción de contaminantes en dicha zona.

42. La vestimenta y su calidad serán adecuadas al proceso y al grado de la zona de trabajo. Deberá llevarse de forma que proteja al producto de la contaminación.

43. A continuación, se describe la vestimenta necesaria para cada grado:

- **Grado D:** Deberá quedar cubierto el cabello y, en su caso, la barba. Deberá llevarse un traje protector general y zapatos o cubrecalzados adecuados. Deberán tomarse medidas para evitar la entrada de contaminación procedente del exterior en la zona limpia.
- **Grado C:** Deberá quedar cubierto el cabello, y en su caso, la barba y el bigote. Deberá llevarse un traje de pantalón de una o dos piezas, recogido en las muñecas y con cuello alto, junto con zapatos o cubrecalzados adecuados. Esta ropa no debe liberar prácticamente ninguna fibra ni partícula.
- **Grado A/B:** El cabello y, en su caso, la barba y el bigote se cubrirán totalmente con una cofia completa que se introducirá en el cuello del traje; deberá utilizarse una máscara para evitar la emisión de gotitas. Se utilizarán guantes apropiados esterilizados de goma o plástico, sin polvos de talco, y se llevará calzado esterilizado

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

o desinfectado. Las partes inferiores de los pantalones se introducirán en el calzado y las mangas en los guantes. La vestimenta protectora no debe liberar ninguna fibra ni partícula y debe retener las partículas desprendidas por el cuerpo.

44. La vestimenta de exterior no debe introducirse en los vestuarios que llevan a las salas de grado B y C. Cada trabajador de las áreas de grado A/B recibirá su vestimenta protectora limpia y estéril en cada sesión de trabajo. Los guantes se desinfectarán periódicamente durante las operaciones. Las máscaras y los guantes se cambiarán al menos en cada sesión de trabajo.

45. La vestimenta de las zonas limpias se lavará y tratará de forma que no acumule contaminantes adicionales que se puedan liberar posteriormente. Estas operaciones deberán ajustarse a procedimientos escritos. Es recomendable disponer de instalaciones de lavandería independientes para esta vestimenta. El tratamiento inadecuado de la vestimenta deteriora las fibras y puede aumentar el riesgo de liberación de partículas (ver punto 76 para esterilización de vestimenta)

Locales.

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

46.1. En las zonas limpias, todas las superficies expuestas deben ser lisas, impermeables y sin fisuras, con el fin de minimizar la liberación o acumulación de partículas o microorganismos y permitir la aplicación repetida de agentes de limpieza y desinfectantes de corresponder.

47. Para reducir la acumulación de polvo y facilitar la limpieza, no debe haber recovecos difíciles de limpiar y debe haber un número mínimo de repisas, estantes, armarios y equipos. Las puertas deben diseñarse cuidadosamente para evitar los citados recovecos difíciles de limpiar, por esta razón no son recomendables las puertas corredizas.

48. Los techos falsos deben quedar sellados para evitar la contaminación procedente del espacio situado por encima de los mismos.

49. Los conductos, las cañerías y demás elementos necesarios deben instalarse de manera que no se creen recovecos, aberturas sin sellar y superficies que sean difíciles de limpiar.

50. Los lavaderos y sumideros están prohibidos en las zonas de grado A/B utilizadas para la fabricación aséptica. En otras zonas, entre la máquina o lavadero y los sumideros

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Msc. *Jorge Iliou*
Director Nacional Interino
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

deben instalarse sifones. Los sumideros del suelo de las salas de menor grado de limpieza deben estar provistos de trampas/sifones o tapas herméticas para evitar el reflujo.

51. Los vestuarios deben estar diseñados como esclusas y se utilizarán para proporcionar una separación física de las diferentes etapas de cambio de vestimenta, para minimizar así la contaminación microbiana y por partículas de la vestimenta protectora. Los accesos deben estar barridos de forma eficaz por aire filtrado. La última estación debe, en condición de reposo, cumplir con el mismo grado del área a la que se ingrese. A veces es recomendable utilizar vestuarios separados para la entrada y la salida de las zonas limpias. En general, sólo habrá lavabos en la primera fase de los vestuarios. Estos deben estar equipados con espejos para que el personal pueda confirmar el ajuste correcto de la vestimenta antes de salir.

51.1. Para las esclusas de materiales se requiere tratamiento de aire en forma similar a vestuarios. En los accesos a grado A y B, solamente materiales y equipos que han sido incluidos en la lista de materiales calificados deben ser transferidos dentro del área. El ingreso de cualquier material no autorizado debe ser considerado como una excepción. Una evaluación de riesgo y una estrategia de mitigación deben aplicarse y registrarse como parte de la estrategia de control de contaminación de la empresa y debe incluir un método de sanitización y monitoreo aprobado por Aseguramiento de la Calidad.

51.2. El movimiento de materiales de áreas controladas no clasificadas a áreas grado C, debe basarse en principios de análisis de riesgo incluyendo la limpieza y sanitización de los materiales.

52. Las puertas de las esclusas no deben abrirse simultáneamente. Se debe disponer de un sistema de cierre alternativo o de un sistema de alarma visual y/o auditiva para evitar la apertura simultánea de más de una puerta. La fase final del vestuario o de la esclusa de materiales debe tener, en situación de reposo, el mismo grado que la zona a la que conduzcan.

53. La entrada de aire filtrado debe mantener una presión positiva y un flujo de aire respecto a las zonas adyacentes de menor grado en todas las condiciones de trabajo y debe barrer eficazmente la zona. Las salas adyacentes de grados diferentes deben tener un gradiente de presión de 10-15 pascales (valores orientativos). Debe prestarse especial atención a la protección de la zona de mayor riesgo, es decir, el entorno inmediato al que están expuestos el producto y los componentes limpios que entren en contacto con el producto. Cuando sea necesaria la contención de ciertos materiales como, por ejemplo, materiales o productos patógenos, altamente tóxicos, radiactivos o virus y bacterias vivas, deberán modificarse las recomendaciones relativas a la entrada de aire y los gradientes de presión. Algunas operaciones pueden exigir la descontaminación de las instalaciones y el tratamiento del aire que salga de la zona limpia (Anexo 8)



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la salud, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

54. Debe demostrarse que los patrones de flujo del aire no presentan riesgo de contaminación, por ejemplo, hay que comprobar que los flujos de aire no distribuyen partículas generadas por personas, operaciones o máquinas a una zona de mayor riesgo para el producto. Se debe considerar la posibilidad de restringir mediante alguna barrera física el acceso innecesario a las áreas críticas de llenado, por ejemplo, a las áreas de llenado Grado A.

55. Debe contarse con un sistema de alarma para detectar los fallos en el suministro de aire. En las zonas entre las cuales es importante que haya una diferencia de presión deben instalarse los correspondientes indicadores. Las diferencias de presión se deben registrar periódicamente o quedar documentadas de otra manera.

Equipos.

56. Las cintas transportadoras no deben pasar nunca a través de la separación entre una zona de elaboración de menor grado de limpieza de aire a una zona de grado A o B, salvo que la propia cinta sea esterilizada continuamente (por ejemplo, en un túnel de esterilización).

57. Siempre que sea posible:

57.1. Se debe elegir equipamiento para procesar productos estériles que pueda ser esterilizado de manera efectiva por medio de vapor o calor seco u otros métodos.

57.2. Los equipos, accesorios y servicios deben diseñarse e instalarse de forma que las operaciones, el mantenimiento y las reparaciones puedan realizarse fuera de la zona limpia. Si es necesario esterilizar, esta operación se realizará, después de montar por completo todo el equipo.

58. Cuando se hayan realizado operaciones de mantenimiento de los equipos dentro de la zona limpia, esta zona debe limpiarse, desinfectarse o esterilizarse, en su caso, antes de volver a iniciar el proceso si no se han mantenido durante el trabajo los niveles exigidos de limpieza y/o asepsia. Cuando el mantenimiento no planificado, de un equipo crítico para la esterilidad de un producto, debe realizarse fuera del área, una evaluación del impacto potencial de la esterilidad del producto debe implementarse y registrarse.

59. Las instalaciones de tratamiento y los sistemas de distribución de agua deben diseñarse, construirse y mantenerse de forma que se asegure la producción fiable de agua de calidad apropiada. Estas instalaciones no deben funcionar por encima de su capacidad prevista. El agua para inyectables se debe producir, conservar y distribuir de manera que se evite el crecimiento microbiano como, por ejemplo, mediante circulación constante a una temperatura superior a los 70°C. (Anexo 6).



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

60. Todos los equipos, como los sistemas de esterilización, filtración y tratamiento de aire, filtros de venteo y de gases, sistemas de tratamiento, generación, almacenamiento y distribución de agua, deben ser objeto de mantenimiento planificado y validación. La utilización posterior a cualquier intervención deberá ser aprobada por persona cualificada.

Desinfección.

61. La desinfección de las zonas limpias es especialmente importante. Estas zonas deben limpiarse a fondo de acuerdo con un programa fijado por escrito. Si se utilizan desinfectantes, se deben emplear más de un tipo, con rotación programada. Deben realizarse controles periódicos para detectar la aparición de cepas resistentes. Puede ser necesario utilizar desinfectante y esporicida, pues muchos desinfectantes comunes no son efectivos contra las esporas. Se debe demostrar la eficacia de los procedimientos de limpieza y desinfección. Los programas de limpieza deben ser efectivos para eliminar los residuos de desinfectantes.

62. Los desinfectantes y los detergentes deben someterse a control en cuanto a su contaminación microbiana; las diluciones se deben mantener en recipientes previamente limpios y deben conservarse sólo durante un periodo definido si no se esterilizan. Los desinfectantes y los detergentes utilizados en las zonas de grado A y B deben ser esterilizados antes de su utilización.

63. La fumigación de zonas limpias puede ser útil para reducir la contaminación microbiana en los lugares inaccesibles. La inocuidad de tal actividad debe ser evaluada aplicando herramientas de análisis de riesgo.

Elaboración.

64. Deben adoptarse precauciones para minimizar la contaminación durante todas las fases de elaboración, incluidas las fases previas a la esterilización.

65. No deben elaborarse ni envasarse preparados de origen microbiano en zonas utilizadas para otros medicamentos; sin embargo, las vacunas de microorganismos muertos o de extractos bacterianos pueden envasarse, previa inactivación, en los mismos locales que otros medicamentos estériles, siempre que la inactivación haya sido validada.

66. Debe procurarse que las validaciones no pongan en peligro el proceso de elaboración.

67. Las fuentes de agua, el equipo/s de tratamiento de agua y el agua tratada deben estar monitoreadas periódicamente para detectar su contaminación química y biológica y, en su caso, las endotoxinas. Debe conservarse registros de los resultados del monitoreo y de cualquier medida adoptada a este respecto. (Anexo 6).



Msc. *Quilgorce Illion*
Director Nacional Interino
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

68. Las actividades en las zonas limpias, especialmente cuando se estén realizando operaciones asépticas, deben mantenerse a un nivel mínimo y el movimiento de personal debe ser controlado y metódico, para evitar la liberación excesiva de partículas y microorganismos debido a movimientos excesivamente enérgicos. La temperatura y humedad del ambiente no deben ser excesivamente altas, teniendo en cuenta la naturaleza de la vestimenta utilizada.

69. La contaminación microbiológica de las materias primas debe ser mínima y la carga biológica (*bioburden*) debe ser monitoreada antes de la esterilización. Las especificaciones deberán incluir los requisitos de calidad microbiológica cuando en el monitoreo se haya especificado esta necesidad.

70. Debe minimizarse la presencia en zonas limpias de los envases y materiales que puedan desprender fibras.

71. Cuando sea pertinente, se deben tomar medidas para minimizar la contaminación por partículas del producto final, principalmente en líquidos.

72. Los componentes, los envases y los equipos deben manipularse después del proceso de limpieza final de forma que no vuelvan a contaminarse.

73. El intervalo entre el lavado y secado y la esterilización de los componentes, los envases y los equipos, así como entre su esterilización y su utilización, debe ser lo más breve posible y estar sometido a un límite de tiempo adecuado a las condiciones de almacenamiento. Todos los intervalos de tiempo deben estar validados.

74. El tiempo que pase entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización o filtración a través de un filtro de retención microbiana, debe ser lo más breve posible. Deberá haber un tiempo máximo autorizado establecido para cada producto, teniendo en cuenta su composición y el método de almacenamiento previsto y los resultados de la validación de proceso realizada.

75. La carga biológica debe controlarse antes de la esterilización. Deben definirse límites de trabajo de la contaminación, inmediatamente antes de la esterilización, en función de la eficacia del método utilizado. El ensayo de carga biológica (*Bioburden*) debe realizarse en cada lote, tanto para productos elaborados por llenado aséptico como para productos con esterilización terminal. En el caso de productos con esterilización terminal, si se establecen parámetros de esterilización para conseguir una sobre-esterilización (*overkill*), la carga biológica podría controlarse únicamente a intervalos programados apropiados. En los sistemas de liberación paramétrica, el ensayo de carga biológica debe realizarse en cada lote y debe considerarse como un control en proceso. Cuando sea pertinente, se debe



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

controlar el nivel de endotoxinas. Todas las soluciones, especialmente las destinadas a perfusiones de gran volumen, deben pasar a través de un filtro de retención microbiana, a ser posible situado inmediatamente antes del llenado.

76. Los componentes, envases, equipos, vestimenta y demás artículos necesarios en la zona limpia, donde se esté realizando un trabajo aséptico deben esterilizarse e introducirse en la zona mediante equipos de esterilización de doble puerta situados en la pared, o mediante un procedimiento que proporcione el mismo resultado de no introducir contaminantes.

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

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

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

PRODUCCIÓN Y TECNOLOGÍAS ESPECÍFICAS.

Esterilización.

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



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

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

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

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

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

81.2. Los componentes, envases, equipos y demás artículos necesarios en la zona limpia, donde se esté realizando un trabajo aséptico deberán esterilizarse e introducirse (transferencia) en la zona en forma unidireccional, por ejemplo, mediante equipos de esterilización de doble puerta situados en la pared, o mediante un procedimiento que proporcione el mismo resultado de no introducir contaminantes. Los gases no combustibles deberán pasar a través de filtros de retención microbiana.

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

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



MSc. Q.F. *[Signature]*
Director Nacional
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

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

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

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

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

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

Esterilización por calor.

85. Cada ciclo de esterilización por calor debe registrarse en un gráfico de temperatura/tiempo con una escala suficientemente amplia o mediante otro equipo adecuado que disponga de la precisión y exactitud necesarias. Los registros se deben incluir en la documentación del lote. La posición de las sondas de temperatura utilizadas para controlar y/o registrar estos datos debe estar determinada durante la validación y, donde corresponda, también comprobada con una segunda sonda de temperatura independiente situada en la misma posición.

86. Durante la validación también deben utilizarse, asociados a las sondas, indicadores químicos o biológicos.

87. Debe dejarse tiempo suficiente para que toda la carga alcance la temperatura necesaria antes de iniciar el cómputo del tiempo de esterilización. Dicho tiempo debe estar determinado para cada tipo de carga que se vaya a tratar.

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

88. Después de la fase de temperatura elevada en un ciclo de esterilización por calor, deberán tomarse precauciones para evitar la contaminación de la carga esterilizada durante el enfriamiento. Cualquier líquido o gas de refrigeración en contacto con el producto deberá estar esterilizado a menos que se demuestre que cualquier fuga en el envase pueda ser detectada.

Calor húmedo.

89. El proceso se controlará mediante mediciones de tiempo, temperatura y presión. Los instrumentos para ajustar las condiciones serán normalmente independientes de los instrumentos de control y de los gráficos de registro. Cuando se utilicen sistemas automáticos de ajuste y control para estos parámetros, deben estar validados para garantizar el cumplimiento de los requisitos críticos del proceso.

89.1. La validación debe incluir consideraciones de tiempo de equilibrio, tiempo de exposición, correlación de presión y temperatura y máxima temperatura alcanzada durante el ciclo para materiales porosos y tiempo y F0 para ciclos de fluidos. Estos parámetros críticos deben estar sujetos a límites definidos (incluyendo límites de tolerancia) y deben ser confirmados durante la validación de esterilización y formar parte de los criterios de aceptación en los ciclos de rutina.

90. Los defectos del sistema y del ciclo deberán quedar registrados por el sistema y ser observados por el operario. La lectura del indicador independiente de temperatura debe comprobarse sistemáticamente frente al registro gráfico durante el periodo de esterilización. En caso de esterilizadores provistos de un sumidero en el fondo de la cámara, puede ser necesario también registrar la temperatura en este lugar a lo largo de todo el periodo de esterilización.

91. Debe comprobarse frecuentemente la ausencia de fugas en la cámara cuando una fase de vacío forme parte del ciclo. La frecuencia del test debe basarse en un análisis de riesgo.

92. Cuando el proceso de esterilización incluye purga de aire debe asegurarse la remoción del aire antes del ciclo de esterilización. La distribución de la carga en la cámara debe diseñarse para asegurar la efectiva remoción y permitir el libre drenaje para prevenir la formación del condensado.

93. Todas las partes de la carga deben estar en contacto con el agente esterilizador (por ejemplo, agua o vapor de agua saturado) a la temperatura requerida, durante el tiempo necesario.

94. Los artículos que se vayan a esterilizar, que no estén en envases cerrados, deben envolverse en un material que permita la eliminación del aire y la penetración del vapor pero



MSc. Q.F. Jorge Aliou
Director Nacional Interino
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

que impida la recontaminación tras la esterilización. Todos los artículos deben ser descargados secos del esterilizador. El tiempo de secado debe ser confirmado como parte de la aceptación del proceso de esterilización.

95. Deberán tomarse medidas para garantizar que el vapor utilizado en la esterilización tenga la calidad adecuada y no contenga aditivos en un grado que pudiera provocar la contaminación del producto o del equipo/s. El vapor una vez condensado, debe cumplir con las especificaciones de agua para inyectables (WFI). (Ver Anexo 6 - Agua para Uso Farmacéutico)

95.1. En caso de utilizar agua en forma de lluvia para el enfriamiento de las unidades antes de finalizar el ciclo, la misma debe cumplir al menos requerimientos de agua purificada, con bajo nivel de endotoxinas.

96. Cuando se utiliza un sistema de vapor para la limpieza de las cámaras (*steam in place -SIP*) y de las cañerías asociadas, el sistema debe estar diseñado y validado para asegurar que todas las partes del esterilizador reciben el tratamiento adecuado. El sistema debe estar monitoreado para asegurar que la temperatura, presión y tiempo es uniforme en todos los puntos durante el proceso para garantizar que toda la cámara es efectivamente esterilizada y el proceso es reproducible, incluyendo el punto de menor temperatura. El tiempo máximo de la condición estéril antes del uso debe estar validado.

Calor seco.

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

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



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

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

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

Esterilización por radiación.

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

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

100. Se deben utilizar indicadores biológicos como control adicional.

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

102. Los procedimientos de manipulación de materiales deben evitar la confusión entre los materiales irradiados y los no irradiados. Cada envase debe llevar discos de color



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

sensibles a la radiación para distinguir los envases que se han sometido a la radiación y los que no.

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

Esterilización con óxido de etileno.

104. Este método sólo debe utilizarse cuando no pueda seguirse ningún otro. Durante la validación del proceso, debe demostrarse que no se produce ningún efecto nocivo sobre el producto y que las condiciones y el tiempo permitidos para la eliminación del gas son suficientes para reducir el gas residual y los productos de reacción a unos límites aceptables definidos según el tipo de producto o material.

105. El contacto directo entre el gas y las células de los microorganismos es fundamental. Deben tomarse precauciones para evitar la presencia de organismos que puedan estar encubiertos por materiales como cristales o proteínas desecadas. La naturaleza y la cantidad de los materiales de acondicionamiento pueden afectar al proceso de forma significativa.

106. Antes de exponerse al gas, la humedad y la temperatura de los materiales deben equilibrarse con los valores requeridos por el proceso. El tiempo necesario para ello se debe ajustar teniendo en cuenta la necesidad opuesta de reducir el tiempo previo a la esterilización.

107. Cada ciclo de esterilización debe controlarse con indicadores biológicos apropiados, utilizando el número adecuado de unidades de indicadores distribuidas por toda la carga. La información así obtenida debe incluirse en la documentación del lote.

108. Para cada ciclo de esterilización se debe llevar registros del tiempo empleado en completar el ciclo, de la presión, la temperatura y la humedad dentro de la cámara durante el proceso, y de la concentración del gas así como de la cantidad total de gas utilizada. La presión y la temperatura deberán registrarse a lo largo de todo el ciclo en una gráfica. El registro o registros deben incluirse en la documentación del lote.

109. Tras la esterilización, la carga debe conservarse de forma controlada en condiciones de ventilación que permitan que el gas residual y los productos de reacción se reduzcan hasta el nivel definido. Este proceso deberá ser validado.



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

Filtración de medicamentos que no pueden esterilizarse en su envase final.

Esterilización por filtración.

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

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

111. Debido a los posibles riesgos adicionales del método de filtración respecto a otros procesos de esterilización, es recomendable realizar una segunda filtración por medio de otro filtro esterilizado de retención microbiana, inmediatamente antes del llenado. La filtración estéril final debe realizarse lo más cerca posible del punto de llenado.

112. La selección del sistema o sistemas de filtración (incluyendo filtros de venteo, de aire o de gases) y su interconexión y ensamblaje, incluyendo los pre-filtros debe estar basada en los atributos de calidad críticos de los productos, documentada y justificada. El sistema de filtración no debe generar fibras, niveles inaceptables de impurezas o alterar la calidad y eficacia de los productos. Los productos a filtrar no deben afectar las características de los filtros. Se deben evaluar la adsorción de componentes de los productos y realizar pruebas de extracción y lixiviación. (Ver ítem 115).

113. Es necesario comprobar antes de su utilización, la integridad del filtro esterilizante, y debe confirmarse inmediatamente después de su utilización por un método adecuado, como la prueba de punto de burbuja, velocidad de difusión o mantenimiento de la presión.

114. Después de cada utilización debe confirmarse la integridad de los filtros críticos de gas y de venteo. La integridad de los demás filtros debe confirmarse a intervalos apropiados. Se debe considerar la posibilidad de un mayor control de la integridad del filtro en los procesos que involucran condiciones extremas, por ejemplo, la circulación de aire a temperatura elevada.



MSc. Q.F. Jorge Liou
Director Nacional Interino
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

115. Deben determinarse durante la validación, aunque no está limitado al tiempo máximo de la solución antes de su prefiltración y el efecto sobre el *bioburden*, acondicionamiento del filtro con el volumen de fluido retenido si es necesario, tiempo empleado en filtrar un volumen conocido de solución a granel, flujo y diferencia de presión que debe aplicarse en el filtro, temperatura y máximo volumen de un producto a filtrar. Cualquier diferencia observada en el proceso de rutina con los parámetros validados debe ser registrada e investigada. Los resultados de estas comprobaciones deben estar registrados en la documentación del lote.

116. Los filtros esterilizantes de líquidos deben ser descartados después del proceso de un lote. El mismo filtro esterilizante no debe ser usado durante más de una jornada de trabajo, a menos que dicho uso haya sido validado.

Procesamiento aséptico.

117. El proceso aséptico es el manejo de producto estéril, envases primarios y/o accesorios en un ambiente controlado, en el cual el aire administrado, materiales y personal están regulados y dirigidos para prevenir la contaminación microbiana. Requerimientos adicionales aplican a tecnología de aislador o soplado/llenado/sellado (ver ítems 21 al 27)

118. El proceso aséptico debe estar claramente definido. Los riesgos asociados con el proceso aséptico, y cualquier requerimiento asociado, deben estar identificados, evaluados y apropiadamente controlados. La “estrategia de control de contaminación” de la empresa debe tener claramente definidos los criterios de aceptación de los puntos críticos de proceso, los requerimientos para el monitoreo y la revisión de la efectividad. Los métodos y procedimientos de control de los riesgos deben estar descriptos e implementados. Los riesgos residuales deben estar justificados.

119. Las precauciones para minimizar la contaminación microbiológica, con pirogénos y partículas, como parte de la “estrategia de control de contaminación” de la empresa, deben ser aplicadas durante la preparación del ambiente aséptico, durante todas las etapas del proceso incluyendo etapas previas o posteriores a la elaboración y hasta el sellado o cierre del producto en su envase final. Los materiales que puedan generar fibras no deben estar permitidos en las áreas limpias.

120. La duración de cada etapa del proceso de manufactura aséptica debe estar limitada a un tiempo máximo definido y validado incluyendo:

- a) Tiempo entre la limpieza y la esterilización de equipos, componentes, envases y contenedores



MSc. Q.F. Jorge Iliou
Director Nacional Interino
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

- b) Tiempo máximo antes del uso de los equipos, componentes, envases y contenedores luego de la esterilización. (*Holding time*)
- c) Tiempo entre el comienzo de la preparación de la solución y el inicio de la etapa de fraccionamiento o llenado. Este tiempo debe estar definido para cada producto de acuerdo a su composición y al método de almacenamiento propuesto.
- d) Tiempo máximo admisible de la etapa de llenado y sellado. Este tiempo debe estar definido para cada producto teniendo en cuenta su composición y el tipo de envase a utilizar.
- e) Tiempo máximo para el ensamble aséptico de tubuladuras, equipos y accesorios.
- f) Tiempo máximo entre la obtención del producto estéril y su llenado.
- g) Tiempo máximo de exposición de los envases primarios esterilizados abiertos (incluyendo el llenado) antes de su cierre.

Validación del proceso aséptico.

121. La validación del proceso aséptico debe incluir una prueba de simulación del proceso utilizando un medio nutritivo (llenado con medio de cultivo). La selección del medio de cultivo utilizado debe hacerse basándose en la forma farmacéutica del producto y en la selectividad, la claridad, la concentración y la idoneidad para la esterilización del medio de cultivo.

122. La prueba de simulación del proceso debe imitar, lo más exactamente posible, el proceso de fabricación aséptica habitual e incluir todas las fases críticas posteriores a la fabricación. Esta prueba de simulación también debe tener en consideración las diversas intervenciones conocidas que se produzcan durante la fabricación habitual, así como las situaciones de peor caso.

123. La prueba de simulación del proceso (PSP, *media fill*) debe realizarse como validación inicial con tres pruebas de simulación, consecutivas y satisfactorias, por turno y repetirse a intervalos definidos y después de cualquier modificación significativa del sistema HVAC, equipos, proceso, número de turnos y ante la necesidad de incluir nuevo personal. Normalmente las pruebas de simulación del proceso deben repetirse dos veces al año por turno y proceso. El número de simulaciones y la cantidad de unidades a llenar deben estar justificados por un análisis de riesgo.

124. El número de envases utilizados para el llenado con medio de cultivo debe ser suficiente para que la evaluación sea válida. Para lotes pequeños, el número de envases

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

para llenado con medio de cultivo debe ser al menos igual al tamaño del lote del producto. El objetivo debe ser crecimiento cero y debe tenerse en cuenta lo siguiente:

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

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

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

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

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

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



MSc. Q.F. Jorge Iliou
Director Nacional Interino
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

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

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

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

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

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

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

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

136. Las unidades obtenidas en la PSP deben ser invertidas repetidas veces, antes de su incubación, para asegurar el contacto del medio de cultivo con toda la superficie interior de los envases. Las unidades con defectos cosméticos, las muestras retiradas para control

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

de peso (no destructivo) deben estar identificadas e incubadas junto con las otras unidades. El número de unidades descartadas y no incubadas durante la PSP debe ser comparable con las descartadas durante la rutina.

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

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

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

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

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

Sistema cerrado.

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

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

144. El diseño y la selección de cualquier sistema cerrado debe asegurar el mantenimiento de la esterilidad. Las tuberías/cañerías que no son ensambladas antes de



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

la esterilización deber estar diseñadas para ser conectadas asépticamente, por ejemplo, con conectores asépticos o por sistemas de fusión.

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

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

Tecnología de soplado/llenado/sellado.

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

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

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

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

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.





Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

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

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

Sistema de un solo uso.

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

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

- a) Interacción entre el producto y la superficie de contacto (adsorción, lixiviables y extractables);
- b) Mayor fragilidad que los sistemas reusables;
- c) Mayor número y complejidad de operaciones y conexiones manuales;
- d) Diseño de ensamblaje;
- e) Para los filtros grado esterilizante la posibilidad de realizar el test de integridad previo a su uso (se requiere análisis de riesgo);
- f) Test de integridad del sistema cerrado;
- g) Riesgo de pinchaduras y pérdidas, que debe ser minimizado;
- h) Asegurar que la esterilidad del sistema cerrado no se compromete cuando es extraído del envoltorio externo;
- i) Calificación de los proveedores del SSU, incluyendo esterilización de los componentes del sistema.



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

154. La superficie en contacto con producto del SSU, en las condiciones del proceso, no deben ser adsorptivas, aditivas ni reactivas.

155. Los datos aportados por el proveedor del SSU deben ser tenidos en cuenta para asegurar que los extractables y lixiviables no alteran la calidad del producto. Un análisis de riesgo debe ser realizado para cada componente para evaluar los datos de los extractables. Para los componentes considerados de alto riesgo, en caso de almacenamiento prolongado, se debe realizar, además, un estudio de las sustancias lixiviables, incluyendo su relación con la seguridad del producto.

156. El diseño del SSU debe garantizar el mantenimiento de la integridad durante todas las actividades involucradas en el proceso, especialmente la integridad estructural del componente de SSU bajo procesos extremos y sus condiciones de transporte, como por ejemplo procesos de congelamiento y descongelamiento. En este caso debe incluirse verificación integral de conexiones asépticas bajo estas circunstancias.

Liofilización.

157. La liofilización es un proceso crítico para los productos o materiales estériles. Como toda actividad que puede afectar la esterilidad de un producto o material debe estar considerada como una extensión del proceso de llenado aséptico. Los equipos de liofilizado y sus procesos deben estar diseñados para asegurar que la esterilidad de un producto o material se mantiene durante todo el tiempo de la liofilización, previniendo la contaminación microbiológica y de partículas. Las medidas de control deben estar determinadas en la “estrategia de control de contaminación” de la empresa.

158. Los liofilizadores deben ser esterilizados antes de cada carga, incluyendo, de corresponder, el sistema de cierre de los envases parcialmente taponados. El equipo debe ser protegido de la contaminación luego de la esterilización.

159. Las bandejas de los liofilizadores deben ser revisadas con frecuencia predeterminada para asegurar que no existan deformidades.

160. La integridad del sistema debe ser monitoreada incluyendo el test de fuga. La fuga máxima permitida de aire en el liofilizador debe estar especificada.

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

- a) La forma de realizar la carga del liofilizador debe estar especificada y documentada.

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

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

Acabado de productos estériles.

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

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

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

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

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

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



Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

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

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

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

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

Control de calidad.

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

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

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



MSc. Q. Jorge Ilion
Director Nacional Interino
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.

Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.



Poder Ejecutivo

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria

ANEXO

FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

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

- a) en el caso de productos que se hayan llenado asépticamente, las muestras incluirán envases llenados al principio y al final del lote y después de cualquier intervención significativa;
- b) en el caso de productos que se hayan sometido a esterilización por calor en su envase final, deberá procurarse tomar muestras procedentes de la parte potencialmente más fría de la carga.

171. Para los productos inyectables, el agua para inyección, el producto intermedio (si corresponde) y el producto final deben ser controlados para detectar endotoxinas empleando un método establecido en la farmacopea y que haya sido validado para cada tipo de producto. Para soluciones parenterales de gran volumen, siempre se debe hacer el monitoreo de agua, los productos intermedios y el producto final. Cuando una muestra no pasa la prueba, se debe investigar la causa de la falla y se deben tomar las medidas necesarias. Se pueden utilizar métodos alternativos a los de la farmacopea si están validados, justificados y autorizados

172. La esterilidad del producto terminado está garantizada por la validación del ciclo de esterilización en el caso de los productos terminalmente esterilizados, y por pruebas de simulación de proceso para corridas de productos procesados asépticamente. Los registros de procesamiento por lotes y, en el caso de procesamiento aséptico, los registros de la calidad ambiental, se deben examinar en conjunto con los resultados de las pruebas de esterilidad. El procedimiento de prueba de esterilidad se tiene que validar para un producto determinado.

173. Se puede considerar el uso de métodos rápidos microbiológicos para sustituir los métodos microbiológicos tradicionales, y obtener resultados pronto sobre la calidad microbiológica de, por ejemplo, el agua, el medio ambiente o la biocarga, sólo si están correctamente validados y si se realiza una evaluación comparativa del método rápido propuesto respecto del método de farmacopea.

Misión: Regular, vigilar y fiscalizar productos de aplicación en medicina y otros asignados por ley, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los mismos en beneficio de las personas, respondiendo a los desafíos de la innovación y promoviendo el desarrollo, a través de acciones coordinadas e integradas, sostenidas en normas técnicas.
Visión: Ser una institución reguladora y fiscalizadora de Referencia Nacional e Internacional reconocida por su capacidad técnica, credibilidad y compromiso con la protección de la salud de la población y el desarrollo nacional.