

Buenas Prácticas De Fabricación Para Medicamentos

Food and Drug Administration

21 CFR Ch.1

Parts 210 & 211 (CGMP's)

Alcance.

Métodos, servicios y controles durante la fabricación, el tratamiento, el empaque y el almacenamiento de un medicamento para consumo humano o animal.

Objetivo.

Mantener la identidad y potencia, tener calidad y pureza y brindar seguridad.

Incumplimiento.

Para todos los organismos regulados por la FDA, el incumplimiento de cualquier regulación para la fabricación de un medicamento le clasifica como

ADULTERADO y tanto el medicamento como el responsable serán sometidos ante la ley.

Interpretación.

Las regulaciones establecidas son complementarias, no se superponen a menos que sea explícitamente indicado.

Si no es posible cumplir con todas las regulaciones, las particulares se superpondrán a las generales.

21 CFR 211

(CGMP for finished pharmaceuticals)

Organización y personal.

La responsabilidad de aprobar o rechazar cualquier componente de la fabricación debe asumirse por Aseguramiento de Calidad

Inclusive los productos maquilados por otras compañías

Organización y personal.

Aseguramiento de Calidad aprobará o rechazará los PNOs y especificaciones que impacten los atributos en cuestión

Cualquier indicación deberá estar documentada

Organización y personal.

El personal relacionado con la fabricación debe tener educación académica, capacitación y experiencia para desempeñar sus funciones.

Deben capacitarse continuamente en CGMP's relacionadas con sus funciones.

Organización y personal.

El personal directamente relacionado con la fabricación debe portar ropa limpia, protecciones para evitar contaminación del producto, así como hábitos de sanitización.

Cualquier condición de salud adversa debe reportarse.

Construcciones y servicios

Adicionalmente a la fabricación, las dimensiones y localización de construcciones deben diseñarse para facilitar la limpieza y mantenimiento.

Construcciones y servicios

El flujo y la disposición ordenada de componentes y materiales debe evitar confusiones y/o contaminación.

Construcciones y servicios

Deben existir sistemas de control tales que eviten confusiones y contaminación de componentes y materiales en los casos de:

- Recepción y cuarentena de insumos
- Rechazos
- Aprobaciones

Construcciones y servicios

- Almacenaje de materiales en proceso
- Fabricación
- Acondicionamiento
- Cuarentena de producto terminado
- Almacenaje de producto terminado
- Control de Calidad

Construcciones y servicios

Debe existir ventilación adecuada y controles ambientales y microbiológicos de ser necesarios

Construcciones y servicios

El retorno de aire contaminado durante fabricación debe garantizar un control de contaminantes (Unidades recirculantes y sistemas abiertos)

Construcciones y servicios

Los productos penicilínicos deben producirse aparte

Sistemas de aire completamente separados de otros productos para humanos

Construcciones y servicios

Debe suministrarse agua potable (40 CFR 141) bajo presión positiva continua

Los sistemas de drenaje dirigidos a alcantarillas deben evitar el retorno de componentes

Construcciones y servicios

Deben haber procedimientos detallados y específicos de limpieza de áreas y servicios, además de uso de agentes sanitizantes y plaguicidas (7 U.S.C. 135)

Todas las instalaciones deben mantenerse bajo mantenimiento continuo

Construcciones y servicios

Condiciones para áreas de procesamiento
aséptico:

- Superficies duras y lisas de fácil limpieza
- Controles de temperatura y humedad
- Suministro de aire ultrafiltrado bajo presión
positiva

Construcciones y servicios

- Monitoreo de condiciones ambientales
- Sistemas para producir y mantener la asepsia de cuartos y equipos

El diseño y localización de equipos debe facilitar su operación, limpieza y mantenimiento

Equipo

- El diseño y localización de equipos debe facilitar su operación, limpieza y mantenimiento
- Superficies inertes

Equipo

Los equipos y partes deben limpiarse, sanitizarse y recibir mantenimiento a intervalos periódicos.

Todas las indicaciones deben incluirse en PNOs

Los filtros para manufactura de soluciones inyectables no deben liberar fibras en el producto.

Control de componentes

Deben existir procedimientos detallados para la recepción, identificación, almacenamiento, manejo, muestreo, análisis y aprobación o rechazo de componentes.

El manejo y almacenamiento deben ser tales que se prevenga la contaminación

Control de componentes

Cualquier componente o grupo de ellos, debe identificarse de acuerdo a cada lote y envío recibidos. Además de su estado (cuarentena, aprobado o rechazado)

Durante la recepción, debe efectuarse una inspección visual

Control de componentes

El uso de componentes recibidos debe limitarse hasta después de su muestreo, análisis y aprobación.

Para la aprobación o rechazo deben tomarse muestras representativas basadas en criterios adecuados (variabilidad, niveles de confianza, precisión, registros históricos)

Control de componentes

La toma de muestra debe efectuarse en base al siguiente método:

Limpieza de contenedores a muestrear.

Apertura, muestreo y cerrado evitando contaminación.

Si es necesario muestrear de varios sitios del contenedor tales submuestras deben analizarse por separado.

Control de componentes

La muestra debe contener: nombre, lote, contenedor original, fecha y nombre del responsable de muestreo.

Los contenedores muestreados deben identificarse distintivamente.

Control de componentes

Las muestras deben ser analizadas de acuerdo a:

Para materias primas, al menos un ensayo de identidad debe realizarse por cada una.

Cada componente debe analizarse de acuerdo a especificaciones escritas para pureza, potencia y calidad

Control de componentes

Cualquier componente susceptible de contaminarse con agentes adulterantes o microbiológicos, debe someterse a pruebas para evidenciar dichos agentes y demostrar que están dentro de especificaciones.

Control de componentes

El uso de componentes aprobados debe programarse empleando siempre los de más antigüedad.

Después de un largo tiempo de almacenamiento o exposición a condiciones adversas, los componentes deben ser reanalizados

Control de componentes

Los contenedores y material de empaque, no deben conferir propiedades diferentes a las propias al fármaco mas allá de lo establecido

Deben proteger el producto contra factores externos durante almacenamiento.

Deben estar limpios o estériles de acuerdo a procedimientos específicos

Producción y Controles de proceso

Los PNOs y cualquier cambio en ellos deben ser escritos, revisados y aprobados por la unidad responsable y por Aseguramiento de Calidad.

Deben seguirse y documentarse durante la ejecución de la producción, cualquier desviación debe ser registrada y justificada

Producción y Controles de proceso

Los lotes deben formularse para contener no menos del 100% de lo indicado

Durante el surtido de materia prima, los contenedores deben ser plenamente identificados y examinados por un supervisor

Producción y Controles de proceso

Se deben determinar y verificar rendimientos y porcentajes del valor teórico después de cada etapa de fabricación. La verificación debe ser efectuada por otra persona

Producción y Controles de proceso

Los contenedores, equipos y áreas empleados durante la fabricación deben identificarse de acuerdo a su contenido y fase de fabricación.

Los equipos principales deben identificarse con claves que serán registradas en la documentación del lote. La clave puede suplirse por el nombre.

Producción y Controles de proceso

Controles en proceso apropiados:

Variación de peso de tabletas y cápsulas

Tiempo de desintegración

Uniformidad de mezclado

Tiempo y velocidad de disolución

Claridad, pH de soluciones

Producción y Controles de proceso

Los controles deben ejecutarse cada etapa significativa de un proceso, o después de largos periodos de almacenamiento.

Material rechazado debe identificarse y controlarse para evitar su uso en operaciones en las cuales no es adecuado

Producción y Controles de proceso

Deben existir procedimientos para evitar la presencia de microorganismos en los productos; si éstos deben ser estériles, deben existir protocolos de validación de cualquier proceso de esterilización.

Producción y Controles de proceso

Deben existir procedimientos para el reproceso de producto fuera de especificaciones.

Dichos reprocesos deben ser previamente aprobados por Aseguramiento de Calidad

Controles de empaque y etiquetado

No se permite el uso de etiquetas “impresas en grupo” para diferentes productos, niveles de activo o contenido del mismo producto a menos que exista una diferenciación por tamaño, forma o color

Controles de empaque y etiquetado

Debe existir estricto control en la distribución de etiquetas, además de una inspección cuidadosa para asegurar la identidad.

Debe hacerse una conciliación al 100% de las etiquetas distribuidas, usadas y no usadas.

Controles de empaque y etiquetado

Procedimientos destinados a las operaciones de empaque y etiquetado deberán contener:

- Prevencción de confusiones por separaciones.
- Identificación apropiada de contenedores que serán etiquetados a futuro.

Controles de empaque y etiquetado

- Identificación del producto final que le permita rastrear el proceso de manufactura de origen
- Inspección de los materiales de empaque y etiquetas para asegurar que son los adecuados
- Inspección de las áreas de empaque y etiquetado para evitar la presencia de material ajeno

Controles de empaque y etiquetado

Los productos finales deben contener una fecha de caducidad basada en estudios de estabilidad.

Para productos reconstituibles, deben haber dos fechas de caducidad, para el producto reconstituido y sin reconstituir

Controles de empaque y etiquetado

Productos nuevos para uso de investigación están exentos de fecha de caducidad, demostrando que satisfacen especificaciones adecuadas o estudios de estabilidad durante su uso en fase clínica.

Almacenamiento y Distribución

Los procedimientos de almacenamiento deben incluir:

- Cuarentena antes de liberación por Aseguramiento de Calidad
- Almacenamiento bajo condiciones adecuadas de luz, humedad y temperatura

Almacenamiento y Distribución

Los procedimientos de distribución deben incluir:

- Distribución del lote de mayor permanencia el almacenamiento
- Un sistema por el cual la distribución de cada lote pueda ser determinada fácilmente

Controles de Laboratorio

Deben haber especificaciones escritas para la evaluación de componentes, contenedores, etiquetas, materiales en proceso, producto final, etc.

Deben haber programas periódicos de calibración de instrumentos y dispositivos de registro.

Controles de Laboratorio

Cualquier lote de producto debe ser liberado conforme a especificaciones antes de ser distribuido

Debe documentarse la sensibilidad, exactitud, especificidad y reproducibilidad de los métodos de prueba usados

Controles de Laboratorio

Deben existir programas de muestreo para evaluar la estabilidad de los productos, tales resultados servirán para establecer condiciones de almacenamiento y fecha de caducidad

Controles de Laboratorio

Los programas deben incluir:

- Intervalos y tamaños de muestras para cada atributo examinado.
- Condiciones de almacenamiento de muestras
- Métodos específicos y confiables

Controles de Laboratorio

- Pruebas del producto final en el mismo contenedor que será comercializado
- Para productos reconstituibles, pruebas antes y después de la reconstitución

Controles de Laboratorio

Los estudios de estabilidad acelerada y estabilidad de componentes pueden soportar fechas de caducidad tentativas si no se dispone de estudios de estabilidad apropiados, pero deberán efectuarse.

Controles de Laboratorio

Para productos estériles, libres de pirógenos, ungüentos oftálmicos, y formas de liberación controlada deben existir ciertos controles específicos.

Controles de Laboratorio

Deben tomarse muestras de retención de cada lote de cada embarque del principio activo y producto final, la cantidad consiste en al menos el doble de lo necesario para determinar si se cumplen las especificaciones y serán retenidos por un año después de la fecha de caducidad del producto final

Controles de Laboratorio

Los animales de laboratorio deben ser identificados y registrados durante su uso.

Si es posible que un producto no penicilínico sea contaminado con uno que si lo es, aquél deberá ser evaluado para saber si se encuentra dentro de límites.

Registros y Reportes

Cualquier registro de cualquier componente o asociado con un lote de un medicamento será retenido por al menos un año después de la fecha de caducidad y deberán estar disponibles para inspección en el sitio donde se desarrollaron las actividades

Registros y Reportes

Los datos de los registros deberán usarse para evaluar, al menos anualmente los estándares de calidad y la necesidad de cambios.

Tales evaluaciones deben indicarse por escrito incluyendo lo siguiente:

- Revisión de un número representativo de lotes aprobados o rechazados

Registros y Reportes

- Revisión de quejas, retornos o recuperaciones de productos y sus correspondientes investigaciones

Debe garantizarse que el responsable de la firma tenga conocimiento de cualquier investigación y reporte de la FDA

Registros y Reportes

Deben usarse bitácoras de limpieza, uso y mantenimiento de equipos que muestren en orden cronológico la fecha, hora, producto y número de lote procesado.

Registros y Reportes

Los registros de los componentes deben incluir la cantidad e identidad de cada embarque de cada lote, proveedor, fecha de recepción, nombre del productor y número de lote de proveedor. Además de los resultados de cualquier prueba efectuada y su conclusión.

Registros y Reportes

Un inventario individual para cada componente que indique la cantidad empleada en cada lote e información suficiente para rastrear lotes asociados con el uso de dicho componente

Documentación de la inspección de etiquetas

Disposición de componentes rechazados

Registros y Reportes

Deben existir órdenes maestras para cada producto, o diferentes tamaños de lote de un mismo producto, debidamente revisadas y verificadas por diferentes personas, tales órdenes incluirán:

- Nombre, potencia y forma farmacéutica

Registros y Reportes

- Nombre y cantidad de cada activo por unidad del producto y la cantidad total de la unidad de dosificación.
- Lista de componentes que indique cualquier característica de calidad
- Declaración de la cantidad real de cada componente y algún exceso contemplado

Registros y Reportes

- Declaración de cantidad teórica en cada fase de fabricación.
- Descripción del material de empaque y etiquetas, incluyendo una copia de la(s) etiqueta(s), aprobadas por el responsable
- Instrucciones detalladas de la fabricación, muestreo, pruebas y precauciones a seguir.

Registros y Reportes

Los registros para cada lote individual deberán ser una reproducción exacta de la orden maestra e incluirán para cada etapa de fabricación:

- Fechas
- Identificación de equipos, componentes y sus cantidades

Registros y Reportes

- Resultados de controles en proceso
- Inspección de áreas de acondicionamiento
- Producciones real y teórica y porcentajes
- Descripción de material de empaque
- Registros de control de etiquetas
- Responsables de muestreos y supervisiones

Registros y Reportes

Todos los registros y controles de producción deben revisarse y aprobarse por Aseguramiento de Calidad antes de la liberación o distribución de un lote. Cualquier discrepancia debe ser investigada ampliamente.

Registros y Reportes

Los registros de laboratorio deben incluir:

- Descripción de la muestra
- Descripción del método de análisis. Si éste pertenece a una referencia reconocida sólo debe indicarse
- Declaración de la cantidad de muestra empleada

Registros y Reportes

- Registro completo de datos, gráficas, espectros, cartas, tablas, etc, debidamente identificados
- Registro de cálculos incluyendo unidades, factores de conversión y equivalencia.
- Declaración de resultados comparados con estándares

Registros y Reportes

- Identificación del responsable y fecha de análisis
- Identificación de responsable de revisión de análisis
- Registros de modificaciones del método

Registros y Reportes

- Registros de estandarización de sustancias y soluciones de referencia y reactivos
- Registros de calibraciones
- Registros de estudios de estabilidad

Registros y Reportes

Los registros de distribución deben incluir

- Nombre, potencia y forma farmacéutica
- Nombre y dirección del sitio de distribución
- Fecha y cantidad del embarque
- Número de lote

Registros y Reportes

Deben documentarse todas las quejas verbales y escritas y ser revisadas por Aseguramiento de Calidad para determinar alguna falla en las especificaciones, además de la posibilidad de alguna situación inesperada para reportarse a FDA

Registros y Reportes

Los registros de quejas deberán permanecer en el sitio de manufactura o tener fácil acceso a ellos

Deberán retenerse un año después de la fecha de caducidad o de recepción, lo último que suceda

Deben contener nombre, potencia, lote, número de queja, naturaleza y contestación.

Registros y Reportes

Si se desarrolla una investigación, debe registrarse por completo y estar disponible

Si no se desarrolla una investigación, debe documentarse la causa y el responsable de tal decisión

Producto devuelto y recuperado

El producto devuelto debe identificarse y registrarse

Si las condiciones de manejo o almacenamiento del producto o apariencia durante el retorno son cuestionables, debe destruirse o comprobarse que cumple las especificaciones

Producto devuelto y rescatado

Producto sometido a condiciones extremas por descuido o desastres naturales no debe distribuirse a menos que no se tenga la seguridad de que así fue y sea demostrado que no se alteran los estándares de calidad.

Deben mantenerse registros