



MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL

RESOLUCIÓN NÚMERO 4410 DE 2009

(17 NOV 2009)

Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales

EL MINISTRO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL

En ejercicio de sus facultades legales, en especial las conferidas por los artículos 173 de la Ley 100 de 1993 y 2° del Decreto Ley 205 de 2003

CONSIDERANDO:

Que el artículo 78 de la Constitución Política de Colombia dispone: "(...) serán responsables, de acuerdo con la ley, quienes en la producción y en la comercialización de bienes y servicios atenten contra la salud, la seguridad y el adecuado aprovisionamiento a consumidores y usuarios. (...)".

Que mediante la Ley 170 de 1994 Colombia aprueba el Acuerdo de la Organización Mundial del Comercio, el cual contiene, entre otros, el "Acuerdo sobre Obstáculos Técnicos al Comercio", que reconoce la importancia de que los países miembros adopten medidas necesarias para la protección de los intereses esenciales en materia de seguridad de todos los productos, comprendidos los industriales y agropecuarios, dentro de las cuales se encuentran los reglamentos técnicos.

Que de conformidad con lo establecido en el artículo 26 de la Decisión Andina 376 de 1995, los reglamentos técnicos se establecen para garantizar, entre otros, los siguientes objetivos legítimos: Los imperativos de la seguridad nacional; la protección de la salud o seguridad humana, de la vida o la salud animal o vegetal o del medio ambiente y la prevención de prácticas que puedan inducir a error a los consumidores.

Que de acuerdo con lo señalado en el Decreto 3466 de 1982, los productores de bienes y servicios sujetos al cumplimiento de norma técnica oficial obligatoria o reglamento técnico, serán responsables porque las condiciones de calidad e idoneidad de los bienes y servicios que ofrezcan, correspondan a las previstas en la norma o reglamento.

Que con base en lo establecido en el Decreto 2522 de 2000, la Superintendencia de Industria y Comercio expidió la Resolución 03742 de 2001 señalando los criterios y condiciones que deben cumplir para la expedición de reglamentos técnicos, ya que según el artículo 7° del Decreto 2269 de 1993, los productos o servicios sometidos al cumplimiento de los mismos, deben cumplir con estos independientemente que se produzcan en Colombia o se importen.

Que el artículo 12 del Decreto 677 de 1995 establece la obligatoriedad del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura por parte de los laboratorios farmacéuticos.

Que el artículo 9° del Decreto 549 de 2001, prohíbe la fabricación e importación de medicamentos provenientes de laboratorios fabricantes sin certificado de Buenas Prácticas de Manufactura.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

Que los gases medicinales por ser preparados farmacéuticos que se utilizan en la prevención, diagnóstico, tratamiento, alivio o curación de las enfermedades o dolencias y en terapias de inhalación, anestesia, diagnóstico "*in vivo*" o en la conservación y transporte de órganos, tejidos y células destinados a la práctica médica, se clasifican como medicamentos.

Que si bien los gases medicinales son considerados medicamentos, la reglamentación vigente para medicamentos y su guía de inspección, no es aplicable a las plantas fabricantes de los mismos, ya que los procesos de fabricación de gases medicinales son totalmente diferentes a los utilizados en la producción de medicamentos.

Que la fabricación de gases medicinales, es un proceso industrial especializado que requiere de un diseño, capacidad de producción, almacenamiento, distribución, mantenimiento y suministro especial, haciéndose necesario definir las particularidades referentes a la fabricación y control de calidad de los mismos.

Que con base en las normas internacionales sobre producción y manejo de gases medicinales como son: NFPA99 (National Fire Production Association), la ISO10083 (National Standar Oxygen Concentrators for Use whith Medical Gas Pipeline System) de 1992, el Informe No. 32 de la Organización Mundial de la Salud, OMS, este Ministerio elaboró el documento correspondiente al contenido técnico de la Buenas Prácticas de Manufactura.

Que el reglamento técnico que se establece con la presente resolución, fue notificado a la Organización Mundial del Comercio - OMC mediante el documento identificado con las signatura G/TBT/N/COL/125 del 27 de febrero de 2009 y sobre la cual no se presentó ninguna observación por parte de la OMC.

En mérito de lo expuesto, este Despacho,

RESUELVE:

TÍTULO I

DISPOSICIONES GENERALES

ARTÍCULO 1º.- OBJETO. La presente resolución tiene por objeto establecer el reglamento técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura, a través del cual se señalan los requisitos que deben cumplir los gases medicinales en los procesos de fabricación, control de calidad y comercialización por parte de la industria y de las instituciones prestadoras de servicios de salud, con el fin de proteger la vida y la salud humana.

ARTÍCULO 2º.- CAMPO DE APLICACIÓN. Las disposiciones contenidas en el reglamento técnico que se establece mediante la presente resolución se aplican en los procesos farmacéuticos relacionados con los gases medicinales y debe estar bajo la dirección técnica de un químico farmacéutico en ejercicio legal de la profesión.

ARTÍCULO 3º.- DEFINICIONES. Para efectos del presente reglamento técnico se adoptan las siguientes definiciones:

AIRE MEDICINAL COMPRIMIDO: Mezcla sintética o natural de gases, principalmente oxígeno y nitrógeno el cual es suministrado desde cilindros, contenedores a granel o con compresores de aire medicinal.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

ALARMA DE OPERACIÓN: Alarma visual o sonora para indicar la necesidad de ajustar el suministro o corregir un mal funcionamiento.

ALARMA DE EMERGENCIA: Alarma visual o sonora para indicar que el suministro se encuentra por fuera de los límites de operación normales.

ANALIZADORES MANUALES DE OXÍGENO: Son analizadores de oxígeno que operan con los principios de combustible, electroquímico, galvánico, paramagnéticos o de celda polarográfica y cuya calibración debe hacerse con estándares certificados.

CAPACIDAD NOMINAL: Flujo que el sistema concentrador de oxígeno puede mantener continuamente sin que el suministro secundario, si se tiene, o el suministro de reserva entren en operación.

CILINDRO: Envase destinado a contener gases a baja o alta presión, comprimidos o licuados.

CONTENEDORES: Denominación genérica para los envases de gases.

DISPOSITIVO DE TAMIZ MOLECULAR: Mecanismo que incrementa la concentración de oxígeno del aire del ambiente al adsorber nitrógeno y otros componentes gaseosos.

DISTRIBUIDOR: Es aquel que recibe productos medicinales terminados, debidamente etiquetados, ya sea en envases criogénicos grandes y/o cilindros de alta presión y no manipula el producto ni las etiquetas de ninguna manera.

ENVASADO DE GASES MEDICINALES: Todas las operaciones incluyendo las de llenado y etiquetado, a las que tiene que ser sometido un gas medicinal a granel para que se convierta en un producto terminado.

ENVASE: Termo criogénico, tanque o cilindro que esté en contacto con el gas medicinal. Los envases criogénicos o Dewars son contenedores portátiles usados para almacenar producto líquido a baja presión y baja temperatura, pueden ser recipientes estacionarios o móviles, aislados al vacío para contener gas licuado.

Las cisternas de los carrotanques que transportan gas licuado, son consideradas envases.

ENVASES CRIOGÉNICOS O DEWARS: Son envases o contenedores portátiles usados para almacenar producto líquido a baja presión y temperatura, son similares en diseño a los termos aislados con vacío entre su parte interna y externa.

ENVASES CRIOGÉNICOS PARA USO EN EL HOGAR: Son envases diseñados para el almacenamiento de oxígeno líquido, destinados a la atención domiciliaria del paciente.

EQUIPOS DE CONTROL: Dispositivos necesarios para mantener las variables de control dentro de los límites especificados.

ESTABLECIMIENTO FABRICANTE DE GASES MEDICINALES: Es aquel establecimiento farmacéutico que fabrique el producto tanto en su forma líquida o gaseosa y/o que llene líquido a líquido, líquido a gas o gas a gas.

FILTRO MICROBIOLÓGICO: Filtro diseñado para la retención de microorganismos.

GAS MEDICINAL: Medicamento constituido por uno o más componentes gaseosos apto para entrar en contacto directo con el organismo humano, de concentración conocida y elaborado de acuerdo a especificaciones farmacopeicas. Los gases utilizados en terapia de inhalación, anestesia, diagnóstico "in vivo" o para conservar o transportar órganos, tejidos y

124

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

células destinados a la práctica médica, deben cumplir con las especificaciones de gases medicinales.

LOTE: Cada cilindro, termo o envase criogénico llenado individualmente o conjunto de contenedores que corresponde a la fabricación en un período determinado de tal manera que el producto final se caracterice por la homogeneidad.

En el caso de gases envasados en rampa o manifold, conforman el lote los contenedores llenados de manera ininterrumpida y en cada carrotanque criogénico, un lote se conforma por la mezcla resultante del producto residual contenido por este más el producto nuevo.

En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción en el tiempo, que se caracterice por la homogeneidad del producto.

MANIFOLD O RACK - RAMPA DE LLENADO: Equipo utilizado para llenar uno o más contenedores de gas simultáneamente.

OXÍGENO MEDICINAL OBTENIDO POR LICUEFACCIÓN DEL AIRE: El medicamento en forma farmacéutica gaseosa o líquida, distribuido en recipientes criogénicos o comprimido en recipientes a alta presión.

OXÍGENO MEDICINAL OBTENIDO POR PROCESO DE TAMIZ MOLECULAR: Oxígeno en forma farmacéutica gaseosa, obtenido a través de concentradores de oxígeno.

PRUEBA DE SONIDO O DE MARTILLO: Determinar el grado de corrosión o daño interno de las paredes de un cilindro.

PRUEBA HIDROSTÁTICA: Prueba hidráulica aplicada a recipientes de alta presión requerida por razones de seguridad bajo especificaciones a fin de verificar que los cilindros, ductos y tanques puedan ser utilizados a altas presiones.

PUNTO DE ROCIO O TEMPERATURA DE ROCÍO: Es la temperatura a que se empieza a condensar el vapor de agua contenido en el aire, cuando es enfriado a una presión constante, produciendo rocío o neblina. En caso de que la temperatura sea lo suficientemente baja produce escarcha.

SECUENCIA CONTÍNUA DE LLENADO: Es la operación de llenado sencilla, continua, sin interrupciones ni caídas o paradas del sistema durante el llenado. Este proceso no aplica para el llenado de los cilindros de alta presión en un manifold o rampa de llenado múltiple.

SISTEMA CONCENTRADOR DE OXÍGENO: Método que produce aire enriquecido con oxígeno, desde el aire tomado del ambiente a través de compresores para aire y tamices moleculares, estos sistemas son conocidos como Pressure Swing Adsorption - Sistemas PSA.

SISTEMA DE DISTRIBUCIÓN POR TUBERÍA: Aquella parte de un sistema de tubería que une la fuente de suministro con las unidades terminales, incluyendo válvulas de aislamiento de las ramificaciones y reguladores de presión adicionales requeridos para reducir la presión en alguna parte del sistema de distribución, después de la fuente de suministro.

SISTEMA DE TUBERÍA: Sistema de suministro central con equipo de control, sistema de tubería de distribución y unidades terminales o de salida en el punto donde pueden ser suministrados gases medicinales no inflamables.

SUMINISTRO DE RESERVA: Aquella parte del sistema concentrador de oxígeno medicinal que automáticamente alimenta la línea de distribución en el evento que fallen el suministro primario y secundario.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

SUMINISTRO PRIMARIO: Aquella parte del sistema concentrador de oxígeno medicinal que alimenta la línea de distribución.

SUMINISTRO SECUNDARIO: Aquella parte del sistema concentrador de oxígeno medicinal que automáticamente alimenta la línea de distribución cuando el suministro primario falla.

TANQUE ESTACIONARIO: Recipiente estacionario de gran capacidad de almacenamiento del producto en forma líquida. Se localizan en el exterior de las instalaciones.

VALIDACIÓN: Evidencia documentada de que un proceso, procedimiento o método efectivo y consistentemente produce los resultados esperados.

VÁLVULA DE RETENCIÓN: Dispositivo mecánico cuya función es evitar el retorno de fluidos gaseosos, garantizando que el mismo se desplace en una sola dirección.

TÍTULO II

CONTENIDO TÉCNICO

CAPÍTULO I

GENERALIDADES

ARTÍCULO 4°.- INSPECCIONES A ESTABLECIMIENTOS QUE ELABORAN GASES MEDICINALES. Se efectuarán inspecciones a establecimientos que elaboren gases medicinales y a los señalados a continuación:

1. Los establecimientos cuyas labores de fabricación sean inspeccionadas periódicamente por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA. El Manual de las Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales contenido en la presente resolución se aplicará como guía indispensable para el cumplimiento de las condiciones exigidas para la fabricación y comercialización de los mismos, con el fin de garantizar al usuario productos de calidad, seguros y eficaces.
2. Los establecimientos fabricantes, llenadores, almacenadores, distribuidores, y comercializadores de gases medicinales además, deben dar cumplimiento a las normas oficiales vigentes en seguridad industrial y salud ocupacional.

CAPÍTULO II

GARANTÍA DE CALIDAD

ARTÍCULO 5°.- GARANTÍA DE CALIDAD. Es un concepto amplio que abarca todos los aspectos que individual o colectivamente influyen en la calidad del producto; conjunto de medidas adoptadas con el fin de asegurar que los productos farmacéuticos sean de la calidad necesaria para el uso al que están destinados. Por tanto, la garantía de la calidad incorpora las Buenas Prácticas de Manufactura - BPM y factores, como el diseño y la elaboración del producto.

El Sistema de Garantía de Calidad apropiado para la fabricación de gases medicinales debe asegurar:

1. Que los productos farmacéuticos estén diseñados y elaborados de tal forma que se tengan en cuenta los requisitos de las BPM.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

2. Que las operaciones de producción y control estén claramente especificadas por escrito y que se adopten los requisitos de las BPM.
3. Que las responsabilidades de la gerencia así como del resto del personal, estén claramente especificadas en los manuales de funciones respectivas.
4. Que se tomen las medidas necesarias para la fabricación, provisión y uso de materia prima y de envasado, adecuados.
5. Que se efectúen todos los controles necesarios de las materias primas, productos intermedios, a granel y otros controles, calibraciones y comprobaciones durante el procesado.
6. Que el producto acabado sea procesado y controlado correctamente, de acuerdo con los procedimientos definidos.
7. Que los productos farmacéuticos no sean vendidos ni suministrados antes de que las personas autorizadas hayan certificado que cada lote de producción ha sido fabricado y controlado de acuerdo con los requisitos establecidos por las autoridades encargadas de la comercialización y con la reglamentación pertinente.
8. Que se hayan tomado medidas adecuadas para asegurar que los productos farmacéuticos sean almacenados por el fabricante, distribuidos y subsiguientemente manejados de tal forma que la calidad se mantenga durante todo el período de actividad de dichos productos.
9. Que se establezca un procedimiento de auto-inspección o de auditoría interna de la calidad, mediante el cual se evalúe regularmente la eficacia y aplicabilidad del Sistema de Garantía de la Calidad.

PARÁGRAFO. El fabricante debe asumir la responsabilidad de calidad de los gases medicinales para garantizar que sean apropiados para el uso previsto, que reúnan los requisitos necesarios para autorizar su comercialización y que no presenten riesgos para el paciente. Los niveles de dirección y administración de los establecimientos fabricantes son responsables de su cumplimiento. Para alcanzar el objetivo cualitativo se debe contar con un Sistema de Garantía de Calidad, que incorpore las Buenas Prácticas de Manufactura y de Control de Calidad. Debe ser plenamente documentado y su eficacia controlada. Todas las partes del Sistema de Garantía de Calidad deben ser atendidas por personal competente y disponer de recintos, equipos e instalaciones adecuadas.

CAPÍTULO III

BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA - BPM DE LOS GASES MEDICINALES Y CONTROL DE CALIDAD

ARTÍCULO 6º.- BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA - BPM. Las Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales, constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen de forma uniforme y controlada de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. La reglamentación que rige las BPM tiene por objeto disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica que no puedan prevenirse completamente mediante el control definitivo de los productos. Esencialmente, tales riesgos son de dos tipos: contaminación cruzada, en particular, por contaminantes imprevistos y confusión, causada principalmente por la colocación de etiquetas equivocadas en los envases. El contenido de las BPM exige:

1. Que todos los procesos de fabricación se definan claramente, se revisen sistemáticamente a la luz de la experiencia y se compruebe que son el medio de fabricar productos farmacéuticos que tengan la calidad adecuada para cumplir con las especificaciones.
2. Que se comprueben las etapas críticas de los procesos de fabricación y todo cambio significativo que se haya introducido en dichos procesos.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

3. Que se disponga de todos los medios necesarios, incluyendo los siguientes:
 - a) Personal capacitado y calificado.
 - b) Infraestructura y espacio apropiados.
 - c) Equipos y servicios adecuados.
 - d) Materiales, envases y etiquetas correctos.
 - e) Procedimientos e instrucciones aprobados.
 - f) Almacenamiento y transporte apropiados.
 - g) Personal, laboratorios y equipos adecuados para efectuar los controles durante el proceso de producción, bajo la responsabilidad de la gerencia de producción.
4. Que las instrucciones y procedimientos se redacten en un lenguaje claro e inequívoco, que sea específicamente aplicable a los medios de producción disponibles.
5. Que los operadores estén capacitados para efectuar correctamente sus labores.
6. Que se mantengan registros, en forma manual o por medio de aparatos, durante la fabricación, para demostrar que todas las operaciones exigidas por los procedimientos e instrucciones definidas han sido en realidad efectuados y que la cantidad y calidad del producto son las previstas; cualquier desviación significativa debe registrarse e investigarse exhaustivamente.
7. Que los registros referentes a la fabricación y distribución permitan indagar la historia de un lote y se mantenga de tal forma que sea completa y accesible.
8. Que el almacenamiento y distribución de los productos sean adecuados para reducir cualquier riesgo que afecte la calidad.
9. Que se establezca un sistema que haga posible el retiro de cualquier producto, sea en la etapa de suministro o venta.
10. Que se estudie toda queja contra un producto ya comercializado, como también que se investiguen las causas de los defectos de calidad y se adopten medidas apropiadas con respecto a los productos defectuosos para prevenir que los defectos se repitan.

ARTÍCULO 7°.- CONTROL DE CALIDAD. El Control de Calidad es un componente de las BPM que tiene dentro de sus objetivos: efectuar el muestreo, verificar especificaciones, llevar a cabo los ensayos pertinentes, como también hacer seguimiento y verificación a los procedimientos de organización, documentación y autorización para garantizar que realmente se efectúen, no se permita la circulación de los materiales, ni se autorice la venta o suministro de los productos hasta que su calidad haya sido aprobada como satisfactoria. El control de calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar presente en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto.

Todo poseedor de una autorización como fabricante o responsable del mismo, si se realiza por contrato, debe contar con un área o dependencia de control de calidad. Se considera importante que dicho control sea independiente de la producción y de otras áreas o dependencias y estar bajo la autoridad de una persona calificada y experimentada, que tenga a su disposición uno o más laboratorios de control. Debe contar con recursos suficientes para asegurar que los procedimientos de control de calidad puedan efectuarse con eficacia y confiabilidad.

Los requisitos básicos del control de calidad son los siguientes:

1. Contar con instalaciones adecuadas, personal capacitado, procedimientos aprobados a fin llevar a cabo el muestreo, la inspección, el ensayo de materias primas, materiales de envasado, productos intermedios, a granel, acabados y en caso que sea apropiado, para efectuar el control de las condiciones ambientales en relación con las BPM.
2. Disponer de muestras de materias primas, materiales de envasado, productos intermedios, valiéndose de métodos y de personal aprobados por el departamento de control de calidad.
3. Tener y aplicar métodos de ensayo validados.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

4. Disponer de registros por métodos manuales o electrónicos que sirvan para probar que se han llevado a cabo todos los procedimientos de muestreo, inspección, ensayo y que cualquier desviación ha sido plenamente registrada e investigada.
5. Los productos terminados deben contener ingredientes que se adecuen a la composición cualitativa y cuantitativa del producto, conforme a su descripción en la autorización de comercialización; los ingredientes deben tener la pureza exigida, los envases apropiados y las etiquetas correspondientes.
6. Deben registrarse los resultados de la inspección, ensayo de materiales y de productos intermedios, a granel y acabados, para verificar si cumplen con las especificaciones. El examen de un producto debe incluir la revisión y evaluación de la documentación de producción pertinente y un estudio de las desviaciones de los procedimientos especificados.
7. No se debe autorizar la venta o suministro de ningún lote de productos antes de su certificación por la(s) persona(s) autorizada(s) de tal forma que esté conforme con los requisitos de la autorización de comercialización.
8. Debe retenerse una cantidad suficiente de materia prima sólida y líquida, para posibilitar su examen en el futuro si fuese necesario. Este requerimiento no aplica para las materias primas gaseosas, ni para los gases medicinales licuados que se usen como materia prima y que posteriormente sean gasificados, ni para producto terminado.

PARÁGRAFO 1. La dependencia o área de control de calidad o responsable del mismo, debe establecer, comprobar y poner en práctica todos los procedimientos de control de calidad, evaluar, mantener y almacenar las sustancias de referencia normalizadas, certificar el correcto etiquetado de los envases de materiales y productos, asegurar que se controle la estabilidad de los ingredientes farmacéuticos activos, participar en la investigación de las quejas relacionadas con la calidad del producto y participar en la vigilancia del medio ambiente. Todas estas operaciones deben efectuarse conforme a los procedimientos escritos y en los casos en que sea necesario, registrarse.

PARÁGRAFO 2. La evaluación del producto terminado debe abarcar todos los factores pertinentes, incluyendo las condiciones de producción, resultados de los ensayos realizados durante el proceso de producción y fabricación, incluyendo el envasado, documentación, cumplimiento de las especificaciones del producto acabado y examen del paquete final.

El personal encargado del control de calidad debe tener acceso a las áreas de producción para llevar a cabo los trabajos de muestreo e investigación.

CAPÍTULO IV

SANEAMIENTO E HIGIENE

ARTÍCULO 8°.- NIVEL DE SANEAMIENTO E HIGIENE. Cada uno de los aspectos de la fabricación de productos farmacéuticos debe ir acompañado de un elevado nivel de saneamiento e higiene, el cual debe abarcar al personal, instalaciones, equipos y aparatos, materiales y recipientes para la producción, productos de limpieza, desinfección y todo aquello que puede ser fuente de contaminación del producto.

Todas las posibles fuentes de contaminación, deben ser eliminadas mediante un programa de saneamiento e higiene.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

CAPÍTULO V

VALIDACIÓN

ARTÍCULO 9°.- ESTUDIOS DE VALIDACIÓN. Los estudios de validación constituyen una parte esencial de las BPM, los cuales se efectuarán conforme a protocolos definidos de antemano; debe prepararse y archivarse un informe escrito que resuma los resultados y conclusiones registrados; establecer procesos y procedimientos sobre la base de un estudio de validación, los cuales se someterán periódicamente a una revalidación para asegurar que con ellos se pueda seguir obteniendo los resultados deseados. Se debe prestar especial atención a la validación de los procedimientos de procesado, pruebas y limpieza.

ARTÍCULO 10°.- VALIDACIÓN DEL PROCESO. Los procesos de importancia crítica deben validarse prospectiva y retrospectivamente y también en las siguientes situaciones:

1. Siempre que se adopte una fórmula o método de preparación, se deben tomar medidas para verificar y demostrar que son adecuadas para el procesado habitualmente empleado. Se espera como resultado un producto uniforme con la calidad exigida.
2. Cuando se realice una modificación importante del proceso de fabricación, incluyendo cualquier cambio en equipos o materiales que puedan influir en la calidad del producto y/o la reproducibilidad del proceso.

CAPÍTULO VI

QUEJAS

ARTÍCULO 11.- INFORMACIÓN. Todas las quejas e informaciones relacionadas con los productos potencialmente defectuosos se deben examinar cuidadosamente de conformidad con los procedimientos establecidos por escrito.

ARTÍCULO 12.- DESIGNACIÓN DEL RESPONSABLE DEL MANEJO. Se debe designar una persona responsable de atender todas las quejas y decidir las medidas a adoptar, contando con el apoyo de personal idóneo y suficiente para asistirle en esa tarea. Si la designación recae en una persona que no sea la misma persona responsable, entonces ésta será informada acerca de toda queja, averiguación o retiro de productos.

ARTÍCULO 13.- PROCEDIMIENTOS PARA EL MANEJO. Se debe contar con procedimientos escritos que señalen las medidas que deban adoptarse, incluyendo la necesidad de retirar un producto, en caso de queja referente a posibles defectos del mismo.

Toda queja acerca de un defecto en un producto debe ser registrada e investigada cuidadosamente, incluyendo todos los detalles originales de la misma. La persona responsable del control de calidad debe participar permanentemente en el estudio de estos problemas.

Si se descubre un defecto en un lote o se sospecha que una falla puede existir, se debe tener en cuenta si otros lotes también han sido afectados por dicho defecto, para su control.

Cuando sea necesario, debe efectuarse seguimiento, que luego de la evaluación e investigación de la queja, podría incluir el retiro del producto.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

Debe tomarse nota de todas las decisiones y medidas adoptadas como resultado de una queja y reseñarlas en los registros correspondientes al lote en cuestión.

Los registros de quejas deben ser revisados periódicamente para ver si existe algún indicio de que se repite algún problema que deba recibir atención especial y que justifique que el producto sea retirado del comercio.

Se debe informar a las autoridades competentes si un fabricante tiene intenciones de adoptar alguna medida como resultado de un defecto del producto, su deterioro o cualquier otro problema serio de calidad.

CAPÍTULO VII

RETIRO DE PRODUCTOS

ARTÍCULO 14.- RETIRO. Debe implementarse un sistema para retirar del mercado en forma rápida y efectiva el producto cuando sea defectuoso o exista sospecha de ello.

ARTÍCULO 15.- ASIGNACIÓN DEL RESPONSABLE. Debe designarse una persona como responsable de la ejecución y coordinación de las órdenes de retiro de un producto, que tenga a su disposición el personal suficiente para manejar todos los aspectos del retiro con la debida celeridad. Dicha persona debe ser independiente de los departamentos o áreas de venta y organización. Si esta persona es diferente a la encargada de la autorización del producto, ésta debe ser informada acerca de toda operación de retiro.

ARTÍCULO 16.- PROCEDIMIENTO PARA EL RETIRO. Se debe determinar por escrito el procedimiento de la operación de retiro, el cual debe ser revisado y actualizado periódicamente. Dicho retiro de un producto debe iniciarse con rapidez y más aún a nivel de instituciones prestadoras de servicios de salud.

ARTÍCULO 17.- INFORMACIÓN A LAS AUTORIDADES. Debe notificarse inmediatamente a las autoridades competentes de todos los países en los que pudo haber sido distribuido un producto que ha sido retirado del mercado por tener un defecto real o, por sospecha.

Para que el retiro del producto sea efectivo, la persona responsable de éste debe tener a su disposición los registros de distribución, los cuales deben contener información suficiente sobre los clientes mayoristas y los destinatarios de la distribución directa, incluyendo en el caso de los productos exportados, los destinatarios que han recibido muestras para ensayos clínicos y muestras médicas.

Debe registrarse el desarrollo del proceso de retiro y presentar un informe sobre el mismo, como también conciliarse los datos relacionados con las cantidades de productos distribuidos y retirados.

Periódicamente el responsable del producto debe efectuar una revisión y evaluación de la eficiencia del sistema de retiro.

Deben darse instrucciones en el sentido que los productos sujetos a retiro se almacenen en un lugar seguro y separado, hasta que se decida su destino final.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

CAPÍTULO VIII

PRODUCCIÓN Y ANÁLISIS POR CONTRATO

ARTÍCULO 18.- PRODUCCIÓN Y ANÁLISIS. Las condiciones de la producción y el análisis de calidad deben ser definidas, acordadas y controladas, con el fin de evitar equivocaciones que puedan dar como resultado que un producto, trabajo o análisis sean de calidad insuficiente; para tal efecto se debe suscribir el correspondiente contrato.

ARTÍCULO 19.- GENERALIDADES DE LA PRODUCCIÓN Y ANÁLISIS. Son generalidades de la producción y análisis por contrato, las siguientes:

- a) Todas las gestiones contractuales relacionadas con la fabricación y análisis de gases medicinales, incluyendo cualquier cambio propuesto en las disposiciones técnicas o de otra índole. Deben realizarse de acuerdo con la autorización de comercialización referente al producto en cuestión.
- b) El contrato escrito debe incluir aspectos que comprendan la fabricación y/o análisis de los productos, como también toda gestión técnica relacionada con éstos.
- c) Debe permitir que el contratante someta a auditoria las instalaciones del contratista.
- d) En el análisis por contrato, la persona autorizada es la responsable de dar la aprobación final antes de que se autorice la circulación del producto.

ARTÍCULO 20.- CONTRATANTE. Es la persona responsable de evaluar si el contratista es competente para efectuar debidamente el trabajo o las pruebas requeridas y de asegurar que se cumplan las BPM descritas en la presente resolución, para lo cual debe:

- a) Facilitar al contratista toda la información necesaria para llevar a cabo correctamente las operaciones previstas en el contrato, conforme a la autorización de comercialización y las disposiciones legales sobre la materia. El contratante se asegurará de que el contratista tenga pleno conocimiento de todos los problemas relacionados con el producto, el trabajo y las pruebas que pudieren poner en peligro las instalaciones, equipos, personal, materiales, u otros productos.
- b) Asegurar que los productos procesados y los materiales entregados por el contratista, se encuentren conforme a todas las especificaciones técnicas correspondientes o en su defecto que la comercialización del producto haya sido aprobada por la(s) persona(s) autorizada(s).

ARTÍCULO 21.- CONTRATISTA. Es la persona que debe contar con instalaciones, equipos, conocimientos y experiencia suficientes para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo pactado con el contratante. Para que un fabricante pueda realizar la elaboración de los gases medicinales, debe contar con la autorización respectiva y cumplir con las siguientes condiciones:

1. No podrá ceder a un tercero en todo o en parte el trabajo que se le ha asignado por contrato sin la previa evaluación y aprobación del contratante. En todo acuerdo entre el contratista y un tercero se deberá asegurar que éste tenga acceso a la misma información que el contratante, en lo que respecta a la fabricación o análisis de productos.
2. Debe abstenerse de llevar a cabo cualquier actividad que pueda disminuir la calidad del producto fabricado y/o analizado.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

ARTÍCULO 22.- CONTRATO. El contrato debe especificar de manera clara el objeto, obligaciones de las partes vinculadas, forma en que la persona encargada de autorizar la circulación de cada lote de productos destinados a la venta o de la expedición del certificado de análisis, cumpla plenamente con sus responsabilidades y observar lo siguiente:

1. Las partes contratantes deben manifestar su mutua conformidad con todas las disposiciones relacionadas con la producción y análisis, la cual se surte con la suscripción del contrato.
2. Estipularse la forma en que la persona responsable de autorizar la circulación del producto, garantice que el lote ha sido fabricado conforme a las exigencias de la autorización de comercialización y que ello ha sido comprobado mediante registros.
3. Determinar claramente quién(es) Es(son) la(s) persona(s) responsable(s) de la adquisición, ensayo y expedición de los materiales; la producción y el control de calidad, incluyendo el control durante el procesado, el muestreo y análisis. En lo que respecta al análisis, debe establecerse si el contratista obtendrá muestras dentro de las instalaciones del fabricante.
4. Los registros relacionados con la fabricación, análisis y distribución, deben permanecer en poder del contratante o bien estar a su disposición. En caso que se reciban quejas o haya indicios de la existencia de defectos en el producto, todo registro que guarde relación con la evaluación de la calidad del producto, debe estar especificado en los procedimientos del contratante relacionados con el retiro del producto del mercado por defectos de fabricación y ser accesible para las partes contratantes.
5. Describirse el manejo de las materias primas y productos a granel, intermedios y acabados en caso de que sean rechazados. Igualmente, el procesamiento de información, cuando en el análisis efectuado se demuestre que el producto analizado es rechazado.

CAPÍTULO IX

AUTOINSPECCIÓN Y AUDITORÍA DE CALIDAD

ARTÍCULO 23.- AUTOINSPECCIÓN. La autoinspección tiene por objeto evaluar el cumplimiento por parte del fabricante de las BPM en todos los aspectos de la producción y del control de calidad. Dicho programa debe diseñarse de tal forma que sirva para detectar cualquier deficiencia en el cumplimiento de las BPM y recomendar las medidas correctivas necesarias. La autoinspección debe efectuarse en forma regular, pudiendo realizarse también en ocasiones especiales, tales como: cuando un gas medicinal sea retirado del mercado o rechazado repetidas veces o bien, cuando las autoridades de salud han anunciado una inspección. El grupo encargado de la autoinspección debe contar con personal que pueda evaluar el cumplimiento de las BPM en forma objetiva, poniendo en práctica todas las recomendaciones referentes a las medidas correctivas.

El procedimiento de autoinspección se debe documentar y ser el resultado de un programa efectivo de seguimiento.

ARTÍCULO 24.- ASPECTOS. Deben impartirse instrucciones escritas referentes a la autoinspección a fin de establecer un mínimo de normas y requisitos uniformes que comprendan los siguientes aspectos:

1. Personal.
2. Instalaciones de fabricación, incluidas las destinadas al personal.
3. Mantenimiento de edificios y equipos.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

4. Almacenamiento de materias primas y productos acabados.
5. Equipos.
6. Producción y controles durante el procesado.
7. Control de calidad.
8. Documentación.
9. Saneamiento e higiene.
10. Programas de validación y revalidación.
11. Calibración de instrumentos y sistemas de medición.
12. Procedimiento de retiro de productos del mercado.
13. Manejo de quejas.
14. Control de etiquetas.
15. Resultados de las autoinspecciones anteriores y medidas correctivas adoptadas.

ARTÍCULO 25.- EQUIPO DE PERSONAL. Debe designarse un equipo de autoinspección conformado por personas expertas en sus respectivos campos y conocedoras de las BPM; dicho equipo puede ser integrado por personas de la entidad o institución o ajenas a ella.

ARTÍCULO 26.- FRECUENCIA. La frecuencia de la autoinspección dependerá de las necesidades de cada entidad o institución.

ARTÍCULO 27.- INFORME. Una vez terminada la autoinspección debe prepararse un informe, el cual debe contener como mínimo los siguientes datos:

1. Resultados de la autoinspección.
2. Evaluación y conclusiones.
3. Medidas correctivas recomendadas.

ARTÍCULO 28.- SEGUIMIENTO. La administración de la entidad o institución debe evaluar tanto la autoinspección como las medidas correctivas necesarias.

ARTÍCULO 29.- AUDITORÍA DE CALIDAD. La autoinspección se debe complementar con una auditoría de calidad, que consiste en un examen y evaluación de todo o parte del sistema de calidad, con el propósito de mejorarlo. Dicha auditoría puede extenderse también a los proveedores y contratistas.

En la dependencia o área encargada del control de calidad y en otras áreas pertinentes, recaerá la responsabilidad de la aprobación de los proveedores a quienes se pueda confiar el compromiso de suministrar materias primas y de envasado que reúnan las especificaciones establecidas.

ARTÍCULO 30.- EVALUACIÓN DE LOS PROVEEDORES. Previamente a que un proveedor sea evaluado teniendo en cuenta sus antecedentes como proveedor y la naturaleza de los materiales requeridos. Si es necesaria una auditoría, en ella debe determinarse la capacidad del proveedor para cumplir con las normas de las BPM.

CAPÍTULO X

PERSONAL

ARTÍCULO 31.- PRINCIPIO SOBRE EL PERSONAL. El establecimiento y mantenimiento de un sistema de garantía de calidad adecuado, como también la apropiada fabricación y control de los medicamentos dependen de los recursos humanos. De ahí que sea necesario contar con el personal suficiente y calificado para que el fabricante pueda realizar las tareas de las cuales es responsable. Todas las personas involucradas deben conocer claramente

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

sus funciones y responsabilidades, las cuales se han de determinar por escrito. Además conocer los principios de las BPM.

ARTÍCULO 32.- GENERALIDADES SOBRE EL PERSONAL. Como mínimo el fabricante debe contar con:

1. Un número suficiente de empleados calificados en los procesos que se realizan. Las responsabilidades de cada persona no deben ser tan numerosas que constituyan un riesgo para la calidad.
2. Establecer un organigrama y definir por escrito las funciones específicas de cada uno de los empleados. Además, contar con la suficiente autonomía para cumplir con sus funciones y responsabilidades; las cuales podrán ser delegadas, siempre y cuando a quienes se delegue sean personas idóneas en el manejo de los gases medicinales. La asignación de las funciones deben ser concretas sin que haya lugar a vacíos ni superposiciones en las responsabilidades del personal.
3. Todo el personal debe conocer los principios que rigen las BPM con relación a su trabajo; recibir adiestramiento inicial y continuo para satisfacer sus necesidades laborales, con especial énfasis en aspectos relacionadas con la higiene y motivar al personal para el cumplimiento de las normas de calidad adecuadas.
4. Adoptar las medidas necesarias para impedir el ingreso de personas no autorizadas a las áreas de producción, almacenamiento y control de la calidad. Quienes no laboren en dichas áreas no deben utilizarlas como pasillos para desplazarse a otras dependencia.

ARTÍCULO 33.- PERSONAL PRINCIPAL. El personal principal incluye al director técnico con título profesional de Químico Farmacéutico, jefe de producción, jefe de control de la calidad, y la(s) persona(s) autorizada(s); quienes deben permanecer tiempo completo en sus áreas de trabajo.

El jefe de producción debe ser independiente del jefe de control de calidad. En instituciones o empresas grandes, se podrán delegar algunas de las funciones más no la responsabilidad.

Los responsables de la garantía de calidad, producción y control de calidad, deben acreditar título profesional y demostrar idoneidad para el desarrollo de las funciones asignadas por la entidad o institución, en todo caso la liberación de cada lote de producto estará a cargo de un profesional Químico Farmacéutico.

A. Los jefes de las dependencias o áreas de producción y control de la calidad generalmente comparten algunas responsabilidades relacionadas con la calidad; éstas pueden incluir:

1. Autorización de procedimientos escritos u otros documentos, incluyendo modificaciones.
2. Vigilancia y control del lugar de fabricación.
3. Higiene de la planta.
4. Validación del proceso y calibración de los instrumentos de análisis.
5. Capacitación, abarcando los principios de la garantía de calidad y su aplicación.
6. Aprobación y vigilancia de proveedores de materiales.
7. Aprobación y vigilancia de los fabricantes contractuales.
8. Establecimiento y vigilancia de las condiciones de almacenamiento de materiales y productos.
9. Retención de registros.
10. Vigilancia del cumplimiento de las exigencias de las BPM.
11. Inspección, investigación y obtención de muestras, con el fin de controlar los factores que pudieran influir en la calidad de los productos.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

B. El jefe del departamento de producción tiene las siguientes responsabilidades:

1. Asegurar que los productos se fabriquen y almacenen acorde con la documentación apropiada, a fin de obtener la calidad exigida.
2. Aprobar las instrucciones relacionadas con las operaciones de fabricación, incluyendo los controles durante el procesado y asegurar su estricto cumplimiento.
3. Asegurar que los registros de producción sean evaluados y firmados por la persona designada, previamente a someterlos a disposición del departamento de control de calidad.
4. Vigilar el mantenimiento del departamento en general, instalaciones y equipos.
5. Asegurar que se lleven a cabo las debidas comprobaciones del procesado y las calibraciones de los equipos de control; las cuales deben ser registradas y estar disponibles.
6. Asegurar que se lleve a cabo la capacitación inicial y continua del personal de producción y que se adapte a los requerimientos de fabricación.

C. El jefe del departamento de control de calidad tiene las siguientes responsabilidades:

1. Aprobar o rechazar las materias primas, de envasado, intermedios, a granel y productos acabados.
2. Evaluar los registros de los lotes.
3. Asegurar que se lleven a cabo todas las pruebas necesarias.
4. Aprobar las especificaciones, instrucciones de muestreo, métodos de pruebas y otros procedimientos de control de calidad.
5. Aprobar y controlar los análisis llevados a cabo por contrato.
6. Vigilar el mantenimiento del departamento, instalaciones y equipos.
7. Asegurar que se efectúen las validaciones apropiadas, incluyendo las correspondientes a los procedimientos analíticos y de los equipos de control.
8. Asegurar que se realice la capacitación inicial, continua del personal y que se adapte a las necesidades de la empresa o institución.

ARTÍCULO 34.- CAPACITACIÓN. El fabricante debe llevar a cabo la capacitación del personal sobre la base de un programa escrito preparado para todos los empleados cuyas responsabilidades incluyen el ingreso a las áreas de producción o los laboratorios de control, involucrado el personal técnico, de mantenimiento, limpieza y para todo aquel cuyas actividades puedan influir en la calidad del producto.

Además de la capacitación básica teórica y práctica de las BPM, el personal nuevo debe recibirla acorde con las responsabilidades que se le asignen. La capacitación debe ser continua y periódicamente debe evaluarse su efectividad.

Los programas de capacitación deben estar al alcance de todo el personal y ser aprobados por el jefe de producción o el de control de calidad, según corresponda; así mismo, se debe llevar un registro los mismos.

Se deben ofrecer programas especiales de capacitación para el personal que trabaja en áreas donde existe peligro de contaminación, como aquellas que deben permanecer limpias y donde se manipulan materiales altamente activos, tóxicos y sensibles.

Durante las sesiones de capacitación debe discutirse cuidadosamente el concepto de garantía de calidad y todas aquellas medidas que puedan elevar la comprensión y aplicación de las BPM.

Los visitantes y el personal no específicamente capacitado, no se les permitirá el ingreso a las áreas de producción y de control de calidad, a menos que sean informadas de antemano acerca de las exigencias de higiene y uso de ropas adecuadas.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

ARTÍCULO 35.- HIGIENE PERSONAL. Todo el personal, antes de ser contratado y durante el tiempo vinculación, debe someterse a exámenes médicos.

El personal involucrado en el proceso de fabricación debe recibir adiestramiento en las prácticas de higiene personal, observando un alto nivel de las mismas; especialmente, instruir al personal en el lavado de manos antes de ingresar a las áreas de producción, debiendo colocar carteles alusivos a esa obligación para cumplir con las instrucciones previstas.

Si una persona muestra signos de estar enferma o sufre lesiones abiertas, de tal forma que pueda verse afectada la calidad de los productos, no debe permitírsele manipular materias primas, envasado, o procesado, o bien productos farmacéuticos, hasta que se considere que la condición ha desaparecido.

Recomendar a todos los empleados que informen al supervisor acerca de las condiciones relativas a las instalaciones, equipos, o personal, que consideren puedan influir negativamente en los productos.

Se prohíbe fumar, comer, beber, o masticar chicle, como también el mantener plantas, alimentos, bebidas o elementos de fumar, o bien medicamentos personales en las áreas de producción, laboratorio y almacenamiento o en otras áreas donde esas actividades y elementos puedan influir negativamente en la calidad de los productos.

Los procedimientos relacionados con la higiene personal, incluyendo el uso de ropas protectoras, se aplica a todas las personas que ingresan a las áreas de producción, ya se trate de empleados permanentes, temporales, contratistas, visitantes, administradores o inspectores.

CAPÍTULO XI

INSTALACIONES Y EQUIPOS

ARTÍCULO 36.- INSTALACIONES. Deben estar ubicadas, diseñadas, designadas, construidas, adaptadas y mantenidas de tal forma que sean apropiadas para las operaciones que se realizarán en ellas. Es necesario que en su planificación y diseño se busque reducir al mínimo el riesgo de error y permitir una adecuada limpieza y mantenimiento, a fin de evitar la contaminación cruzada, el polvo, la suciedad y en general toda condición que pueda influir negativamente en la calidad de los productos. La fabricación de gases medicinales generalmente se realiza en equipos cerrados, por lo tanto, las instalaciones deben estar diseñadas y construidas de tal forma que faciliten el saneamiento adecuado. Las instalaciones para la elaboración de oxígeno y aire medicinal no sintético, deben estar ubicadas en un ambiente tal que ofrezca la mínima contaminación del aire usado como materia prima.

ARTÍCULO 37.- GENERALIDADES DE LAS INSTALACIONES. Las áreas usadas para la producción, envasado, acondicionamiento secundario, control, almacenamiento y distribución de gases medicinales, deben tener un adecuado diseño que garantice una ubicación ordenada de equipos y materiales, mantenerse identificadas, delimitadas y ser suficientemente amplias para los procesos que en ellas se lleven a cabo.

Para efectos de lo dispuesto en el presente artículo se entenderá como áreas de manufactura de un establecimiento fabricante de gases medicinales, las siguientes: producción, llenado, acondicionamiento secundario, control y garantía de calidad, almacenamiento y mantenimiento.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

ARTÍCULO 38.- TUBERÍAS. Las tuberías que transporten fluidos que puedan representar riesgo para el proceso de producción, estarán fuera del área de producción. En todo caso, todas las tuberías de producción deben:

- a) Contar con un código de identificación, color y dirección del flujo, según las normas nacionales o internacionalmente reconocidas, en su defecto.
- b) Permitir su limpieza externa y mantenimiento. Para los gases medicinales se deben utilizar tubos de cobre fosfórico desoxidado y/o materiales aprobados o referenciados en normas internacionales de la NFPA99 - National Fire Protection Association y la ISO10083 - National Standard Oxygen Concentrators for Use with Medical Gas Pipeline System, en sus versiones vigentes. Los tubos serán rígidos o flexibles de acuerdo al lugar de instalación, según los códigos estándar y en las dimensiones indicadas en los planos.

ARTÍCULO 39.- INSTALACIÓN DE TANQUES CRIOGÉNICOS. La instalación de tanques criogénicos de almacenamiento y manifolds para efectos de distribución, debe calificarse de acuerdo a procedimientos específicos. Los cables de electricidad y las mangueras que forman parte de los equipos en general, se ubicarán de manera que no dificulten el paso de los operadores.

Las instalaciones se mantendrán en buen estado de conservación, para garantizar que las operaciones de mantenimiento y reparación no pongan en peligro la calidad de los productos; debiendo limpiarse adecuadamente de acuerdo a procedimientos detallados por escrito.

La provisión de electricidad y las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben generar un impacto que asegure la conservación de las condiciones de calidad de los gases medicinales, de tal forma que directa o indirectamente no se altere su composición durante los procesos de fabricación y almacenamiento; así, como asegurar el funcionamiento apropiado de los equipos.

Las instalaciones serán diseñadas y equipadas de forma que ofrezcan la máxima protección contra el ingreso de insectos, roedores y animales en general.

ARTÍCULO 40.- ÁREAS ACCESORIAS. Las áreas destinadas a descanso y refrigerio deben estar separadas de las demás.

Las instalaciones destinadas al cambio de ropa y los guardaropas, como también las de limpieza y arreglo personal deben ser fácilmente accesibles y adecuadas al número de usuarios.

Los baños para hombres y mujeres, no deben comunicarse directamente con las áreas de producción o almacenamiento.

Los talleres de mantenimiento estarán separados de las áreas de producción. Si las herramientas y repuestos se guardan en el área de producción, deben guardarse en cuartos separados o en armarios destinados exclusivamente para el efecto.

ARTÍCULO 41.- ÁREAS DE ALMACENAMIENTO. Todas las áreas deben estar identificadas. La disposición de éstas permitirá la separación entre los gases medicinales y los gases industriales, cumpliendo con los siguientes aspectos:

1. Durante el almacenamiento los cilindros deben estar protegidos del cualquier deterioro externo. El nivel de protección incluye el almacenamiento bajo techo, la protección de los dispositivos de embalaje de cilindros y hasta la protección del cilindros individual.
2. Los cilindros no deben estar expuestos a una temperatura ambiente superior a 52 °C.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

3. Las áreas de almacenamiento deben tener dimensiones apropiadas para el fin al que se destinan, de acuerdo con la capacidad de producción, estar limpias, ventiladas y ordenadas, permitiendo la rotación ordenada de los inventarios; igualmente, estar libres de materiales combustibles para evitar confusiones, riesgos de contaminación.
4. Contar con un mecanismo que garantice que las áreas de almacenamiento estén libres de la presencia de insectos, roedores u otros agentes externos.
5. Los pisos, paredes y techos, serán de material resistente, de fácil limpieza, mantenidos en buenas condiciones.
6. Disponer de manuales que contengan los procedimientos que indiquen las condiciones para el almacenamiento de materias primas y productos terminados.
7. Contar con las siguientes áreas o zonas de almacenamiento debidamente delimitadas:
 - a) Materias primas.
 - b) Insumos y materiales de empaque.
 - c) Clasificación de envases vacíos.
 - d) Envases vacíos aptos para el llenado.
 - e) Envases llenos en cuarentena.
 - f) Productos terminados aprobados.
8. Las áreas de pesaje, pueden ser parte de las de almacenamiento o de producción.
9. El pesaje de las materias primas y la estimación de su rendimiento mediante dicha operación, generalmente se realizan en áreas separadas destinadas al pesaje, con dispositivos especiales para controlar contaminantes, como el polvo.

ARTÍCULO 42.- ÁREAS DE PRODUCCIÓN. Las condiciones que deben cumplir las áreas de producción son las siguientes:

1. Con el objeto de reducir al mínimo los riesgos para la salud causados por la contaminación cruzada, se debe contar con instalaciones independientes y autónomas para la fabricación de gases medicinales, con excepción de la obtención de oxígeno y nitrógeno por el método de licuefacción del aire.
2. Es preferible que las instalaciones estén ubicadas de tal forma que la producción pueda llevarse a cabo en un orden lógico y concordante con la secuencia de las operaciones de producción; así mismo, deben reunir las condiciones de limpieza exigidas en la presente resolución.
3. Las áreas de trabajo y de almacenamiento durante el procesado deben permitir la lógica ubicación de los equipos y materiales, de forma que se reduzca al mínimo el riesgo de confusión entre los distintos productos y sus componentes, se evite la contaminación cruzada y se reduzca el riesgo de omisión y aplicación errónea de cualquiera de las operaciones de fabricación o control.
4. Las instalaciones de envasado de gases medicinales deben estar diseñadas y planificadas de manera que se eviten confusiones y contaminaciones cruzadas.
5. Las áreas de producción deben ser iluminadas, especialmente donde se efectúan los controles en línea de producción.

ARTÍCULO 43.- ÁREA DE CONTROL DE CALIDAD. Las condiciones que deben cumplir los laboratorios de control de calidad son:

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

1. Estar separados de las áreas de producción.
2. Diseñados de conformidad con las operaciones que en ellos se habrán de efectuar.
3. Contar con un sitio específico para el almacenamiento de patrones de referencia.
4. En el diseño del laboratorio debe contemplarse el empleo de materiales de construcción adecuados.
5. Se debe prever una adecuada ventilación y prevenir la formación de vapores nocivos.

ARTÍCULO 44.- EQUIPOS. Los equipos se deben diseñar, construir, adaptar, ubicar y mantener de acuerdo con las operaciones a realizar. Su diseño y ubicación deben ser tales que se reduzca al mínimo el riesgo de cometer errores, que se pueda efectuar eficientemente la limpieza y mantenimiento de los mismos, con el fin de evitar la contaminación cruzada, polvo, suciedad y en general, todo aquello que pueda influir negativamente en la calidad de los productos.

Las condiciones relacionadas con los equipos son:

1. La instalación de los equipos se debe hacer de tal manera que el riesgo de error y contaminación sea mínimo.
2. La cañería fija debe tener carteles que indiquen su contenido y si es posible, la dirección del flujo.
3. Todas las cañerías y otros artefactos de servicios deben marcarse debidamente y cuando se trate de gases y líquidos, prestarse especial atención para que se empleen conexiones o adaptadores que no sean intercambiables entre sí.
4. Para llevar a cabo las operaciones de producción y control, se debe contar con balanzas y otros equipos de medición, dotados del alcance y precisión adecuados, los cuales serán calibrados conforme a un cronograma fijo.
5. Los equipos de producción estarán diseñados, mantenidos y ubicados de forma que puedan utilizarse para los fines previstos.
6. El diseño de los equipos de producción debe permitir la limpieza fácil y completa sobre la base de un cronograma fijo.
7. Los equipos e instrumentos del laboratorio de control serán adecuados para los procedimientos de análisis previstos.
8. Los equipos de producción no deben presentar riesgos para los productos. Las partes de los equipos que entran en contacto con el producto no deben ser reactivos, aditivos, ni absorbentes, hasta el punto que puedan influir en la calidad del medicamento.
9. Los equipos defectuosos serán eliminados de las áreas de control de la calidad o, al menos identificados claramente como tales.
10. No debe haber conexiones removibles entre los ductos por los cuales circulan los diferentes gases.
11. Los manifolds o rampas de llenado, termos, carotanes y cilindros estarán provistos de conexiones de llenado que correspondan a los establecidos para los diferentes gases medicinales, a fin de evitar confusión.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

12. Las conexiones de las válvulas en las rampas de llenado deben ser específicas para cada gas, con el fin de evitar intercambiabilidad de las diferentes derivaciones particulares de estos.
13. Deben documentarse las especificaciones técnicas de las válvulas de conexión para los diferentes gases medicinales y estar a disposición del personal en las áreas donde se requieran.
14. Las válvulas de retención que se usen para prevenir el retorno de material extraño, contaminación o intercambio de producto dentro de los sistemas de producción y distribución, deben ser evaluadas antes y durante su uso, registrando los controles y las revisiones. Dichas válvulas deben ser sometidas a estudios de validación para garantizar que mantiene las especificaciones establecidas.
15. Realizar la prueba hidrostática a las líneas de abastecimiento, tuberías, conexiones y periódicamente, verificar la hermeticidad de las mismas.

CAPÍTULO XII

MATERIALES, MATERIAS PRIMAS Y MATERIAL DE ENVASADO

ARTÍCULO 45.- MATERIALES. Los materiales empleados en la fabricación de los gases medicinales deben ser sometidos a cuarentena inmediatamente después de su recepción o procesamiento, hasta que sea autorizado su uso o distribución y se almacenarán en las condiciones apropiadas establecidas por el fabricante, en orden que pueda efectuarse la segregación de los lotes y rotación de las existencias, según la regla de que los primeros que llegan son los primeros que salen.

ARTÍCULO 46.- MATERIAS PRIMAS. La adquisición de las materias primas es un procedimiento que debe ser realizado por personal capacitado que posea conocimientos acerca de los productos y sus proveedores.

Dentro de los requisitos para la adquisición de las materias primas se encuentran:

1. Adquirir solamente de los proveedores que figuran en la especificación respectiva y siempre que sea posible, directamente del productor. Se recomienda que el tema de las especificaciones establecidas por el fabricante para las materias primas, sea discutido por éste con los proveedores y que deliberen acerca de todos los aspectos de la producción y del control de materias primas, incluyendo la manipulación, etiquetado, requisitos de envasado, como también de los procedimientos que deben observarse en caso de queja o rechazo.
2. Revisar en cada envío los contenedores para comprobar que el envase y el sello no han sido alterados y que haya concordancia entre el pedido, la nota de envío y las etiquetas del proveedor.
3. Revisar todos los materiales recibidos, para asegurar que el envío corresponda al pedido. Los contenedores deben limpiarse si fuere necesario e incluirse los datos correspondientes en las etiquetas.
4. Cualquier daño en los contenedores u otro problema que pueda influir negativamente en la calidad de un producto, debe registrarse y comunicarse al departamento de control de calidad de la empresa o institución para su debida investigación.
5. Si un envío de materiales está compuesto de diversos lotes, cada lote debe considerarse independientemente para el muestreo, ensayo y autorización.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

6. Las materias primas del área de almacenamiento serán etiquetadas.
7. Las etiquetas deben contener la siguiente información, como mínimo:
 - a) El nombre con que ha sido designado el producto y cuando fuere aplicable, el código de referencia.
 - b) Él(los) número(s) de lote(s) asignado(s) por el proveedor y si lo(s) hubiere, el (los) número(s) de lote(s) asignado(s) por el fabricante al recibirlo(s).
 - c) Siempre que sea apropiado, la condición de los contenidos, a saber: en cuarentena, prueba, autorizados, rechazados, devueltos, o retirados.
 - d) Cuando corresponda, la fecha de caducidad o, la fecha después de la cual se hace necesaria una nueva prueba.
8. En caso de que los sistemas de almacenamiento hayan sido totalmente computarizados, no es necesario que toda la información mencionada figure en la etiqueta en forma legible.
9. Adoptar los procedimientos o medidas adecuadas para asegurar la identidad del contenido de cada recipiente de materia prima. Así mismo, se deben identificar los recipientes de material a granel de los cuales se han retirado muestras.
10. Utilizar exclusivamente materias primas autorizadas por el departamento de control de la calidad y que cuenten con el tiempo de conservación.
11. Las materias primas deben ser suministradas solamente por el personal designado, de conformidad con un procedimiento escrito, a fin de asegurar que los materiales respectivos sean correctamente pesados, medidos y colocados en envases limpios y etiquetados.
12. El peso y volumen de cada material suministrado deben ser controlados, operación que se registrará.
13. Los materiales expedidos por cada lote del producto final deben mantenerse juntos y ser visiblemente etiquetados como tales.

ARTÍCULO 47.- MATERIALES DE ENVASADO. La adquisición, manipulación y control de los materiales de envasado impresos debe efectuarse de la misma manera que las materias primas; son requisitos, los siguientes:

1. Prestar especial atención a los materiales de envasado impresos.
2. Mantenerse almacenados en condiciones seguras, a fin de impedir que el personal no autorizado tenga acceso a ellos.
3. Para evitar confusión, las etiquetas sueltas y otros materiales sueltos deben almacenarse y transportarse en contenedores cerrados independientes.
4. Los materiales de envasado deben suministrarse solamente a las personas designadas, conforme a un procedimiento aprobado y documentado.
5. A cada envío o lote de material impreso o de material primario de envasado, se le debe asignar un número especial de referencia o marca de identificación.
6. Todo material de envasado primario o material de envasado impreso desactualizado u obsoleto debe ser destruido y registrarse el destino que se le asigna.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

7. Antes de ser utilizados todos los productos y materiales de envasado deben ser examinados, previo su envío al departamento de envasado, en lo que respecta a la cantidad, identidad y conformidad con las respectivas instrucciones de envasado.
8. La limpieza de los envases debe ser realizada de acuerdo con procedimientos establecidos para prevenir que alguna contaminación o impureza ingrese a los mismos.
9. Los envases para gases medicinales contarán con especificaciones técnicas en donde se indique la referencia de las mismas.
10. Para la identificación de los envases de gases medicinales, debe seguirse el código de colores establecido en las Normas Farmacológicas vigentes.
11. Realizar una inspección externa de cada cilindro, observando abolladuras, quemaduras de arco, golpes, presencia de aceite, grasa, u otros signos de daño externo, incluido fuego o daño térmico que puedan causar que un cilindro no esté aceptable o sea inseguro para su uso. Esta inspección debe hacerse en la etapa de clasificación de cilindros vacíos y quedará registrada como señal de aprobación o rechazo de los cilindros inspeccionados. Los cilindros rechazados una vez que han sido acondicionados para el uso podrán ser incorporados nuevamente al proceso.
12. Para el oxígeno y el aire medicinal, se debe realizar una prueba de olor para detectar la presencia de algún olor extraño. En caso de detectarse un olor no característico, se debe enviar el cilindro a mantenimiento.
13. Cada actividad de mantenimiento a un cilindro debe quedar registrada.
14. Se debe realizar una prueba de sonido como indicador de la corrosión interna de los cilindros. Este procedimiento no debe ser realizado sobre cilindros de aluminio u otros cilindros en los que sus materiales de construcción no lo permitan.
15. Para los cilindros de gases medicinales deben establecerse procedimientos para realizar la prueba de presión hidrostática y verificar la vigencia de la misma en cada cilindro antes de su uso. Dicha verificación quedará registrada.
16. Las válvulas asociadas a los cilindros deben ser específicas para cada gas y en las mismas se garantiza la ausencia de partículas, aceite o grasa. El procedimiento de inspección de válvulas, indicando la referencia de la misma, quedará documentado y adicionalmente dicha revisión incluirá:
 - a) Verificación de hilos de rosca dañados en la válvula o en la parte superior del vástago.
 - b) Verificación del estado de la manija y el vástago de la válvula a fin de establecer que no estén doblados o presenten otros signos de daño.
 - c) Observación de signos visibles de desgaste y corrosión en la válvula y daños visibles producidos por excesivo calor o daño causado por fuego.
 - d) Verificar que la válvula sea la correcta según el gas medicinal a ser llenado.
17. En los términos usados para gases medicinales se debe establecer especificaciones para realizar las siguientes inspecciones antes de ser llenados:
 - a) Inspección externa del recipiente para detectar daños externos.
 - b) Inspección de todas las conexiones de entrada y salida.
 - c) Las conexiones correctas para cada tipo de gas, deben estar soldadas de forma permanente de tal modo que se eviten cambios no autorizados de los conectadores.
 - d) El uso de acoples de adaptación en las conexiones no es permitido.
 - e) Inspección básica al sistema de medición de referencia del contenido.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

- f) Inspección del rotulado de los envases, conteniendo: etiquetas de identificación del gas y marcas permanentes con el nombre del mismo. Todos los envases deben tener el nombre del gas cerca de las conexiones de ingreso y salida.
 - g) Las etiquetas deben ser de material lavable, seguro y fácilmente legible.
 - h) Todas las etiquetas dañadas serán removidas.
 - i) Los envases criogénicos para gases medicinales deben tener instaladas válvulas o dispositivos de no retorno en la línea de salida del gas antes de la conexión exterior o, en su defecto, en el punto más próximo posible a la conexión entre el envase y la red de tubería en el lado de la red de distribución del cliente, para asegurar que el gas no es contaminado por los procesos del cliente.
18. Todos los aditamentos para los cilindros de oxígeno y demás gases oxidantes deben conservarse sin grasa ni aceite.
19. Las válvulas de los cilindros no serán removidas o reparadas sino por el envasador responsable del gas.
20. Todo cilindro debe tener estampado en bajo relieve: el nombre del propietario del cilindro; la presión máxima de servicio o la presión de prueba; el peso tara del cilindro siempre que se trate de gases licuados; el volumen del cilindro en litros de agua; fecha de la última prueba hidrostática, indicando mes, año, logotipo del laboratorio de prueba hidrostática; norma técnica de fabricación del cilindro y número serial de identificación del mismo. No se deben remover, cambiar o alterar marcas o números de identificación de los cilindros.
- Todos los cilindros nuevos deben contar con las marcas señaladas en el presente literal. En caso que un cilindro en uso, no cuente con la totalidad de esta información los datos faltantes deben incorporarse en la siguiente prueba hidrostática, excepto la norma técnica de fabricación.
21. No se deben usar sitios subterráneos para el almacenamiento de gases comprimidos.

CAPÍTULO XIII

PRODUCTOS INTERMEDIOS, A GRANEL Y ACABADOS

ARTÍCULO 48.- CONSERVACIÓN DE LOS PRODUCTOS INTERMEDIOS Y A GRANEL. Los productos intermedios y a granel deben ser mantenidos en condiciones que garanticen las especificaciones de calidad y seguridad del producto.

PARÁGRAFO. Los productos intermedios y a granel, adquiridos como tales, deben ser manejados como si fueran materias primas.

ARTÍCULO 49.- PRODUCTOS ACABADOS. Los productos acabados deben mantenerse en cuarentena hasta su expedición final, después de lo cual deben almacenarse como existencia utilizable en las condiciones establecidas por el fabricante.

CAPÍTULO XIV

MATERIALES RECHAZADOS, PRODUCTOS RETIRADOS Y DEVUELTOS

ARTÍCULO 50.- IDENTIFICACIÓN DE MATERIALES RECHAZADOS. Los materiales y productos rechazados deben ser identificados como tales, almacenados separadamente en áreas restringidas y ser devueltos a los proveedores o, cuando sea apropiado eliminarlos. Cualquiera sea la determinación adoptada, ésta debe ser aprobada por la persona autorizada, debiendo registrar el procedimiento realizado.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

ARTÍCULO 51.- PRODUCTOS RETIRADOS. Los productos retirados deben ser identificados y almacenados separadamente en un área segura, hasta que se decida su destino. Esta decisión debe adoptarse en el menor tiempo posible por la persona autorizada, debiendo registrar el procedimiento realizado.

ARTÍCULO 52.- PRODUCTOS DEVUELTOS. Los productos provenientes del mercado que hayan sido devueltos deben ser eliminados.

CAPÍTULO XV

REACTIVOS Y PATRONES DE REFERENCIA

ARTÍCULO 53.- REGISTRO DE REACTIVOS. Todos los reactivos deben registrarse al recibirse y al prepararse.

ARTÍCULO 54.- REACTIVOS PREPARADOS EN EL LABORATORIO. Los reactivos hechos en el laboratorio deben prepararse de conformidad con procedimientos escritos y etiquetarse debidamente, indicando en el rótulo la concentración, el factor de normalización, el tiempo de conservación, la fecha en que debe efectuarse la renormalización y las condiciones de almacenamiento. La etiqueta debe estar firmada y fechada por la persona que haya preparado el reactivo.

ARTÍCULO 55.- PATRONES DE REFERENCIA. Los patrones de referencia pueden estar disponibles en forma de patrones de referencia oficiales; cuando son preparados por el fabricante deben ser analizados, autorizados, almacenados y conservados en un área segura bajo la responsabilidad de una persona designada para el efecto.

Los patrones de referencia oficiales deben utilizarse sólo para el propósito descrito en la monografía correspondiente.

Para garantizar la normalización de los patrones secundarios o de trabajo, se deben realizar pruebas y controles adecuados a intervalos regulares.

Todo patrón de referencia y secundario preparado en la misma fábrica debe basarse en los patrones de referencia oficiales, cuando éstos estén disponibles.

Todo patrón de referencia se debe almacenar y emplear de tal forma que no se vea afectada su calidad.

CAPÍTULO XVI

MATERIALES DE DESECHO

ARTÍCULO 56.- ALMACENAMIENTO Y ELIMINACIÓN DE MATERIALES DE DESECHO. Se deben adoptar las medidas necesarias para el almacenamiento apropiado y seguro de los materiales de desecho a ser eliminados y en relación con las sustancias tóxicas y los materiales inflamables, se almacenarán en contenedores de diseño adecuado, separados, y cerrados, de conformidad con la normatividad vigente sobre la materia.

ARTÍCULO 57.- RECOLECCIÓN DE MATERIALES DE DESECHO. No se debe permitir la acumulación de materiales de desecho, los cuales se recolectarán en recipientes adecuados para su traslado a los puntos de retiro fuera de los edificios y se eliminarán en forma inocua y sanitaria a intervalos regulares y frecuentes.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

CAPÍTULO XVII

RIESGOS DE CONTAMINACIÓN E INSPECCIÓN ANTES DE SU USO

ARTÍCULO 58.- AGENTES CONTAMINANTES. No se debe permitir que insecticidas, agentes de fumigación y materiales de saneamiento contaminen equipos, materias primas, materiales de envasado, materiales de procesado o productos acabados.

ARTÍCULO 59.- INSPECCIÓN DE MATERIALES. Los envases, sus válvulas asociadas, materias primas y rótulos, deben asegurar la identidad, seguridad, eficacia y pureza de los gases medicinales, por lo que serán inspeccionados antes de su uso.

Particularmente los envases de esta clase de medicamentos son usados más de una vez.

CAPÍTULO XVIII

DOCUMENTACIÓN

ARTÍCULO 60.- DOCUMENTACIÓN. La documentación es parte esencial del Sistema de Garantía de Calidad y por lo tanto, debe estar relacionada con todos los aspectos de las BPM., definiendo las especificaciones de todos los materiales y métodos de fabricación e inspección; con el fin de asegurar que el personal involucrado en la fabricación tenga conocimiento sobre lo que tiene que hacer y cuándo hacerlo; asegurar que las personas responsables posean la información necesaria para decidir acerca de la autorización de la venta de un lote de medicamentos y proporcionar a la auditoria los medios necesarios para investigar la historia de un lote sospechoso de tener algún defecto. El diseño y la utilización de un documento dependen del fabricante.

ARTÍCULO 61.- GENERALIDADES DE LA DOCUMENTACIÓN. Todos los documentos deben ser diseñados, revisados y distribuidos cuidadosamente y cumplir con las exigencias pertinentes enunciadas en las autorizaciones de fabricación y comercialización.

PARÁGRAFO. Los documentos serán aprobados, firmados y fechados por las personas autorizadas. Ningún documento debe modificarse sin autorización.

ARTÍCULO 62.- CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS. El contenido de los documentos debe estar libre de expresiones ambiguas: expresar claramente el título, naturaleza y propósito, redactarse en forma ordenada y ser fáciles de verificar. Las copias de los mismos serán claras y legibles. Los documentos de trabajo reproducidos a partir de los originales no deben contener errores originados en el proceso de reproducción.

ARTÍCULO 63.- REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE LOS DOCUMENTOS. Los documentos deben revisarse regularmente y mantenerse actualizados. Si se modifica un documento, se establecerá un sistema por el cual se impida el uso accidental de documentos que hayan sido modificados.

PARÁGRAFO 1°.- Cuando en un documento deben ingresarse datos, éstos serán claros, legibles e indelebles con suficiente espacio para el ingreso de todos los datos solicitados.

PARÁGRAFO 2°.- Si se modifica un documento, éste será firmado y fechado y debe leerse la información original que ha sido modificada. En caso que sea apropiado, se expresará el motivo de la modificación.

PARÁGRAFO 3°.- Se mantendrá un registro de todas las acciones efectuadas o cumplidas, de forma que se pueda tomar conocimiento de las actividades importantes relacionadas con

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

la fabricación de productos farmacéuticos. Todos los registros, incluyendo los referentes a los procedimientos estandarizados de operación, se deben mantener por un año como mínimo, después de la fecha de caducidad del producto acabado.

ARTÍCULO 64.- REGISTRO DE DATOS. Se permite registrar datos por medio de sistemas electrónicos de procesamiento de datos, o bien por sistemas fotográficos u otros medios confiables. Las fórmulas maestras y los procedimientos estandarizados de operación detallados que se refieran al sistema en uso deben estar disponibles y verificarse la exactitud de los registros. Si la documentación se maneja a través de métodos de procesamiento de datos, sólo el personal autorizado podrá ingresar nuevos datos a la computadora o modificar los existentes y mantener un registro de las modificaciones y supresiones; para el acceso al sistema se establecerá una clave u otro medio de restricción y el ingreso de datos importantes se verificará independientemente. Los registros de lotes archivados electrónicamente se protegerán mediante una grabación de reserva en cinta magnética, microfilm, impresos u otros medios. Es especialmente importante que, durante el período de retención, pueda disponerse fácilmente de los datos pertinentes.

ARTÍCULO 65.- DOCUMENTOS EXIGIDOS. Los documentos exigidos son:

1. Etiquetas

1.1 Las etiquetas colocadas en los recipientes, equipos o instalaciones deben ser claras e inequívocas y preparadas de conformidad con el formato establecido por la compañía o institución. Es conveniente que en las etiquetas se usen colores, además de palabras, para indicar la condición en que se encuentra el producto, tal es el caso de: cuarentena, aceptado, rechazado.

1.2 Todos los productos farmacéuticos acabados serán identificados mediante la etiqueta, de la forma exigida en la normatividad sanitaria vigente, la cual debe contener como mínimo la siguiente información:

- a) Nombre del producto farmacéutico.
- b) Lista de los ingredientes activos, con sus respectivas denominaciones comunes internacionales, cuando corresponda, indicando la cantidad de cada uno y la declaración de los contenidos netos, tales como: número de unidades farmacéuticas, peso o volumen.
- c) Número de lote asignado por el fabricante.
- d) Fecha de caducidad, en forma no codificada.
- e) Condiciones especiales de almacenamiento o manipulación que pudieran ser necesarias.
- f) Indicaciones de uso y advertencias o precauciones que pudieran ser necesarias.
- g) Nombre y dirección del fabricante, compañía, institución o persona responsable de colocar el producto en el mercado.

1.3 Para los patrones de referencia, la etiqueta o documento adjunto debe indicar la concentración, fecha de fabricación y de caducidad, fecha en que el cierre se abre por primera vez y condiciones de almacenamiento, en los casos apropiados.

2. Especificaciones y procedimientos de prueba

2.1 Los procedimientos de prueba descritos en los documentos deben ser comprobados en el contexto de las instalaciones disponibles antes de que sean adoptados para las pruebas correspondientes.

2.2 Debe establecer especificaciones adecuadas, autorizadas y fechadas, incluyendo pruebas de identidad, contenido, pureza y calidad, tanto para las materias primas y de

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

envasado como para los productos acabados; cuando sea apropiado, se establecerán también especificaciones para los productos intermedios o a granel.

2.3 Cada especificación debe ser aprobada y mantenida por la unidad de control de la calidad.

2.4 Efectuar revisiones periódicas de las especificaciones de los gases medicinales de conformidad con las nuevas ediciones de las farmacopeas oficiales en el país.

2.5 El laboratorio de control de calidad debe disponer de las farmacopeas oficiales en el país, patrones y espectros de referencia y otros materiales de referencia cuando así se requiera.

3. Especificaciones para las materias primas y material de envasado

3.1 Las especificaciones para las materias primas, envasado o materiales de envasado impresos, deben contener una descripción de los materiales, que incluya:

- 3.1.1 Nombre designado: denominación común internacional, cuando corresponda y el código de referencia interna.
- 3.1.2 Referencia, si la hubiere, a una monografía de la farmacopea.
- 3.1.3 Normas de calidad y cantidad, con los límites de aceptación.
- 3.1.4 Según las prácticas de la compañía o institución, pueden agregarse otros datos a las especificaciones, como:
 - a) Datos referentes al proveedor y al productor original de los materiales.
 - b) Una muestra de los materiales impresos.
 - c) Instrucciones para el muestreo y las pruebas, o una referencia a los procedimientos.
 - d) Condiciones de almacenamiento y precauciones que deben tomarse.
 - e) El tiempo máximo de almacenamiento permitido antes de un nuevo examen.

Los materiales de envasado estarán conforme con las especificaciones aprobadas oficialmente, destacando la importancia de que dichos materiales sean compatibles con el producto farmacéutico que contienen; deben examinarse para verificar que no tengan defectos que puedan afectar la integridad, calidad del producto y que correspondan a las marcas que los identifican.

3.2 En los documentos que describen los procedimientos de prueba se debe indicar la frecuencia exigida para la revaloración de cada una de las materias primas, según lo determine su estabilidad.

4. Especificaciones para productos intermedios y a granel

Cuando se parta de productos intermedios o a granel se debe contar con las especificaciones de los mismos o con los datos que permitan la evaluación del producto final. Dichas especificaciones serán similares a las especificaciones para las materias primas o las establecidas para los productos acabados según corresponda.

5. Especificaciones para productos acabados

Las especificaciones para productos acabados deben incluir como mínimo la siguiente información:

- a) Nombre del producto y el código de referencia, si corresponde.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

- b) Nombre(s) del(los) ingrediente(s) activo(s) (y si corresponde, la(s) denominación(es) común(es) internacional(es)).
- c) Fórmula maestra o una referencia a la fórmula maestra.
- d) Descripción de la forma farmacéutica y detalles del envase.
- e) Instrucciones para efectuar el muestreo y las pruebas, o una referencia a estos procedimientos.
- f) Normas de calidad y de cantidad, con los límites de aceptabilidad.
- g) Condiciones de almacenamiento y precauciones cuando sea aplicable.
- h) Tiempo de vida útil.

6. Instrucciones de envasado

6.1 Se deben establecer procedimientos y controles apropiados para asegurar que los envases han sido llenados correctamente en cuanto a cantidad y calidad.

6.2 El gas residual contenido en los cilindros que retornan previo al llenado, debe ser eliminado por los métodos de "purga y venteo" o por "vacío". Un cilindro no podrá ser llenado hasta tanto se garantice la evacuación total del gas remanente proveniente de un lote anterior.

6.3 Todas las operaciones de transferencia de gases medicinales desde un almacenamiento primario inicial deben estar de acuerdo con procedimientos escritos, diseñados para evitar cualquier contaminación.

6.4 Se acepta llenar oxígeno industrial y oxígeno medicinal al mismo tiempo desde la misma línea de llenado, en sistemas identificados, siempre y cuando se cumplan las siguientes condiciones:

- a) Contar con materia prima, que cumpla las especificaciones de calidad establecidas para uso medicinal.
- b) Utilizar cilindros aptos y con uso exclusivo para uso medicinal.
- c) Disponer de una válvula anti-retorno en la línea de suministro de la zona de llenado de oxígeno industrial.

6.5 Los cilindros de oxígeno medicinal deberán llenarse de acuerdo a un procedimiento escrito, en el que se incluyan al menos las siguientes operaciones:

- a) Evacuar el gas remanente contenido en el cilindro por medio de vacío, utilizando una bomba de succión capaz de crear un nivel de vacío dentro del cilindro de 25 pulgadas de mercurio al nivel del mar (150 milibares de presión absoluta) o por procedimiento de purga y venteo, antes de proceder al llenado del cilindro.
- b) Verificar la temperatura de compresión en cada cilindro del lote durante el llenado.
- c) Realizar la prueba de fugas en cilindros.
- d) Comprobar la presión final de llenado y llevar un registro de este proceso.

6.6 Los datos incluidos en los registros de llenado deben permitir efectuar en cualquier momento del proceso el seguimiento y la identificación de aspectos significativos en las operaciones de llenado y serán incluidos como mínimo, los siguientes datos:

- a) Nombre comercial.
- b) Fecha y hora de las operaciones de llenado.
- c) Registros de la inspección a los cilindros de alta presión y recipientes criogénicos.
- d) Referencia de la estación de llenado y de los equipos usados.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

- e) Nombre del gas y número de lote asignado.
- f) Desarrollo de las operaciones previas al llenado.
- g) Número de serie, tamaño y cantidad de los cilindros que van a ser llenados.
- h) Registros de temperatura y presión resultantes del llenado.
- i) Iniciales de los operadores para cada etapa significativa.
- j) Resultados de las pruebas de control de calidad.
- k) Para equipos de análisis es necesario registrar la fecha de la última calibración, la especificación del gas de referencia y los resultados de la calibración.
- l) Una muestra de la etiqueta que tenga impreso el número de lote.
- m) En el evento que se presenten desviaciones deben ser documentadas y autorizadas por el responsable asignado.
- n) Indicaciones de conformidad, con la fecha y firma del supervisor responsable de la operación de llenado.

6.7 Cada recipiente se debe rotular, con una etiqueta de identificación del producto de acuerdo con las disposiciones vigentes para medicamentos, incluyendo la siguiente información adicional:

- a) Para el oxígeno medicinal producido por licuefacción del aire se debe indicar en la etiqueta dicho proceso.
- b) Instrucciones, precauciones y advertencias de manipulación.
- c) Pictogramas de seguridad.
- d) Número internacional de las Naciones Unidas para identificación del producto.
- e) Mediante etiqueta adicional adherida en forma firme, segura y en lugar visible del recipiente se indicará el número de lote, fecha de fabricación y de vencimiento del producto.

6.8 Las etiquetas de identificación no necesitan ser retiradas si se encuentran en buen estado y coinciden con el producto que va a ser llenado. Sólo serán retiradas aquellas que correspondan a números de lotes anteriores. No es permitido sobreponer etiquetas.

6.9 Las conexiones de salida de las válvulas de los envases deben estar dotadas de un sello de seguridad que garantice la integridad del contenido.

7. Registro del procesado de lotes

7.1 Debe mantenerse para cada lote fabricado un registro del proceso. El método de elaboración de tales registros debe diseñarse de forma tal que se eviten los errores de transcripción.

7.2 Antes de comenzar una operación de procesamiento debe verificarse que los equipos y el lugar de trabajo se encuentren libres de productos, documentos o materiales correspondientes al proceso anterior, que ya no se requieren para el proceso que está por iniciarse y que los equipos estén limpios y preparados para el uso. Dicha verificación debe registrarse.

7.3 Una vez culminado el procesamiento de un gas medicinal dicho registro debe ser firmado y fechado por la persona responsable del mismo. Durante el proceso y en el momento en que se lleva a cabo cada actividad, se registrarán los datos que se indican a continuación:

- a) Nombre del producto.
- b) Número del lote que se está fabricando.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

- c) Fechas y horas de inicio de las etapas intermedias importantes y de la finalización de la producción.
- d) Nombre de la persona responsable de cada etapa de producción.
- e) Las iniciales del(los) operador(es) de las etapas más importantes de la producción y cuando corresponda, de la(s) persona(s) que verificó(ron) cada una de éstas operaciones, tales como, control de peso.
- f) Número de lote y/o número de análisis de control y las cantidades de cada una de las materias primas que se hayan pesado.
- g) Cualquier operación o hecho relacionado con el procesado y los equipos utilizados.
- h) Controles efectuados durante el procesado y las iniciales de la(s) persona(s) que lo(s) haya(n) efectuado, como también los resultados obtenidos.
- i) Cantidad de producto obtenido en las diferentes etapas pertinentes de la fabricación, es decir, el rendimiento; al igual que los comentarios o explicaciones acerca de las desviaciones significativas del rendimiento esperado.
- j) Notas detalladas acerca de problemas especiales, incluyendo una autorización firmada referente a toda desviación de las especificaciones.

7.4 Registro del envasado de lotes

- 7.4.1 Debe mantenerse un registro del envasado cada lote o partes de lotes procesados. Dicho registro debe basarse en las instrucciones pertinentes de envasado y el sistema de preparación del mismo, con el objeto de evitar errores de transcripción.
- 7.4.2 Antes de comenzar una operación de envasado, se verificará que los equipos y el lugar de trabajo estén libres de productos anteriores, documentos y materiales que no se requieren para el proceso que está por iniciarse y que los equipos estén limpios y preparados para el uso. Dicha verificación debe registrarse.
- 7.4.3 La siguiente información se debe registrar en el momento de efectuar cada acción, identificando claramente la persona responsable mediante su firma o contraseña:
 - a) Nombre del producto, número del lote y cantidad de material a granel a ser envasado, así como el número de lote y la cantidad de producto acabado que se espera obtener, cantidad real obtenida y conciliación o rendimiento.
 - b) Fecha(s) y hora(s) de las operaciones de envasado.
 - c) Nombre de la persona responsable que efectúa la operación de envasado.
 - d) Las iniciales de los operadores de cada una de las etapas significativas.
 - e) Controles efectuados para verificar la identidad y conformidad con las instrucciones de envasado, incluyendo los resultados de los controles durante el procesado.
 - f) Los detalles de las operaciones de envasado efectuadas, incluyendo referencias de los equipos, líneas de envasado utilizadas y de ser necesario, las instrucciones para dejar el producto sin envasar, o bien un registro de la devolución al área de almacenamiento de aquellos productos de los cuales no se haya completado su envase.
 - g) De ser posible, muestras de los materiales impresos utilizados en el envasado, incluyendo muestras con el número de lote, fecha de caducidad y cualquier otro dato sobreimpreso.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

- h) Observaciones referidas a problemas específicos, incluyendo detalles de cualquier desviación de las instrucciones de envasado, con la autorización escrita de la persona responsable.
- i) Cantidades y números de referencia o identificación de todos los materiales impresos usados en el envasado y los productos a granel expedidos, utilizados, eliminados o devueltos al inventario y las cantidades de producto obtenidas, con el fin de hacer posible una adecuada conciliación.

8. Procedimientos de operación y registro estandarizados

8.1 Deben establecerse procedimientos de operación y registro estandarizados para la recepción de cada envío de materias primas, materiales primarios y de envasado impresos.

8.2 Los registros de recepción deben incluir como mínimo la siguiente información:

- a) Nombre del material que consta en la nota de envío y en los recipientes.
- b) Nombre y código asignado al material en el lugar de recepción, si es diferente a la señalada en el literal a del presente numeral.
- c) Fecha de recepción.
- d) Nombre del proveedor y de ser posible, el del fabricante.
- e) Número de lote o referencia usado por el fabricante.
- f) Cantidad total y número de recipientes recibidos.
- g) Número asignado al lote después de su recepción.
- h) Observaciones pertinentes.

8.3 Se deben establecer procedimientos de operación estandarizados para el etiquetado interno, la cuarentena, el almacenamiento de las materias primas, envasado y otros según se requiera.

8.4 Deben establecerse procedimientos escritos y estandarizados de operación para cada instrumento y equipo.

8.5 Deben establecerse procedimientos estandarizados de operación para el muestreo, especificando la(s) persona(s) autorizada(s) para la recolección de las muestras.

8.6 Las instrucciones referentes al muestreo deben incluir como mínimo la siguiente información:

- a) Método y plan de muestreo.
- b) Equipo a utilizar.
- c) Precauciones que deben adoptarse para evitar la contaminación del material o el deterioro de su calidad.
- d) Cantidad de muestra a ser recogida.
- e) Instrucciones referentes a la subdivisión de la muestra.
- f) Tipo de recipientes a emplearse para recolección de la muestra, indicándose el grado de desinfección o limpieza.

8.7 Con el objeto de asegurar que cada lote de producto intermedio, a granel, o acabado se identifique con un número de lote específico se debe establecer un procedimiento estandarizado de operación que incluya un sistema de numeración de lotes.

8.8 Al establecer un procedimiento estandarizado de operación para la numeración de los lotes debe asegurarse que no se repitan los mismos números.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

8.9 La asignación de números a los lotes se registrará inmediatamente, en un libro diario de operaciones, incluyendo la fecha de asignación, identidad del producto y tamaño del lote.

8.10 Deben establecerse por escrito los procedimientos para los análisis que se efectúan con materiales y productos en las distintas etapas de la fabricación, describiendo los métodos y equipos empleados, registrándose las pruebas efectuadas.

8.11 Los registros de los análisis deben incluir, como mínimo la siguiente información:

- a) Nombre del material o producto, cuando corresponda la forma farmacéutica.
- b) Número del lote y cuando corresponda, el nombre del fabricante y/o del proveedor.
- c) Referencias a las especificaciones y procedimientos de análisis pertinentes.
- d) Resultados de los análisis, incluyendo observaciones y cálculos y referencia a las especificaciones o límites.
- e) Fechas de los análisis.
- f) Iniciales de las personas que efectuaron los análisis.
- g) Iniciales de las personas que verificaron los análisis y los cálculos, cuando corresponda.
- h) Indicación clara de la autorización o rechazo o alguna otra disposición sobre la condición del material o producto, fecha y firma de la persona designada como responsable.

8.12 Deben establecerse por escrito los procedimientos de autorización y rechazo de los materiales y productos, especialmente el procedimiento para la autorización de venta de un producto acabado por la persona autorizada.

8.13 Deben mantenerse los registros de la distribución de cada lote de un producto, a fin de facilitar el retiro del lote si fuese necesario.

8.14 Deben establecerse procedimientos estandarizados de operaciones y registros de las acciones efectuadas, como también, cuando sea pertinente las conclusiones sobre los siguientes aspectos:

- a) Ensamblaje de equipos y su comprobación.
- b) Aparatos de análisis y su calibración.
- c) Mantenimiento, limpieza y saneamiento.
- d) Condiciones relativas al personal, incluyendo idoneidad, capacitación, vestuario e higiene.
- e) Control de animales e insectos.
- f) Quejas.
- g) Retiros de productos del mercado.
- h) Devoluciones.

8.15 Deben mantenerse libros diarios de operaciones con los equipos importantes e indispensables, registrándose en ellos correctamente: las comprobaciones, calibraciones, mantenimiento, limpieza o reparaciones, incluyendo fechas e identidad de las personas que llevan a cabo esas operaciones.

8.16 Deben registrarse en orden cronológico, el uso de los equipos importantes e indispensables y las áreas donde han sido procesados los productos.

8.17 Deben establecerse por escrito los procedimientos mediante los cuales se asigne la responsabilidad del saneamiento, describiendo detalladamente los horarios de

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

limpieza, métodos, equipos y materiales a ser empleados y las instalaciones objeto de la limpieza, los cuales serán de obligatorio cumplimiento.

CAPÍTULO XIX

BUENAS PRÁCTICAS DE PRODUCCIÓN

ARTÍCULO 66.- BUENAS PRÁCTICAS DE PRODUCCIÓN. De conformidad con las autorizaciones de fabricación y comercialización, en las operaciones de producción se deben cumplir procedimientos definidos, con el objeto de obtener productos que reúnan las condiciones de calidad exigidas.

ARTÍCULO 67.- GENERALIDADES DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE PRODUCCIÓN. Tendrán las siguientes características:

1. Todas las operaciones de manejo de materiales y productos, como cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, despacho, procesado, envasado y distribución, deben efectuarse de conformidad con los procedimientos o instrucciones escritas en los manuales respectivos.
2. Debe evitarse cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos. Cuando haya que efectuar alguna desviación, ésta debe ser aprobada por escrito por la persona designada por el laboratorio fabricante o institución de salud con participación del departamento o área encargada del control de calidad, cuando sea pertinente.
3. Se debe efectuar el control de los rendimientos y la conciliación de las cantidades para asegurar que no haya discrepancias que superen los límites aceptables.
4. El acceso al área donde se efectúa la producción debe limitarse al personal autorizado.
5. En las áreas donde se fabrican gases medicinales o con equipos destinados a la producción de éstos, en circunstancias normales no se deben elaborar productos diferentes a los indicados.
6. Los controles durante el procesado no deben presentar riesgo alguno para la calidad del producto, por tal razón estos deben realizarse dentro del área de producción.

ARTÍCULO 68.- PRODUCCIÓN. Condiciones del proceso productivo:

1. Las operaciones automatizadas que sean controladas por el sistema computarizado en el software asociado requieren la validación respectiva, como lo es el sistema computarizado utilizado para el control de las variables de presión, temperatura y pureza del producto. Estos sistemas deben validarse retrospectivamente y prospectivamente.
2. El proceso de fabricación asegurará que se evite el riesgo de contaminación cruzada cuando se fabriquen simultáneamente gases diferentes en un mismo ambiente. Todo producto debe estar identificado, indicando la etapa, el nombre del gas y el número del lote que se está procesando.
3. La ventilación de las áreas de producción debe ser continua y adecuada.
4. Deben existir procedimientos escritos y registros correspondientes que describan cada etapa de los procesos de fabricación, llenado y etiquetado.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

5. Cada operación será firmada por la persona responsable de su ejecución y avalada por el responsable del área.
6. Cualquier desviación detectada durante la fabricación debe ser comunicada al responsable del área, para que tome las medidas correctivas en cada caso.
7. En todo lote fabricado deben estar identificados el nombre del producto, el volumen o peso, número de lote y la fecha de elaboración, por medio de etiquetas u otros mecanismos en los recipientes o envases.

ARTÍCULO 69.- PREVENCIÓN DE LA CONTAMINACIÓN CRUZADA Y BACTERIANA EN LA PRODUCCIÓN. Se debe prevenir la contaminación cruzada y bacteriana con el control de los siguientes aspectos:

1. Cuando en la producción se emplean materiales secos, deben tomarse precauciones especiales para prevenir la generación de polvo y su diseminación.
2. Se debe evitar la contaminación de una materia prima o de un producto con otra materia prima o producto. Este riesgo de contaminación cruzada accidental surge de la generación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles u organismos provenientes de materiales y productos durante las operaciones de procesado, como también de residuos que quedan en los equipos; de insectos que se introducen en el lugar y de contaminantes provenientes de la ropa o de la piel de los operarios, etc. La importancia de dicho riesgo varía según el tipo de contaminante y el producto que se contamine. En estos productos la contaminación será más significativa cuando son administrados en grandes dosis y/o por largo tiempo.
3. Se debe evitar la contaminación cruzada mediante la adopción como mínimo, de las siguientes medidas técnicas y administrativas:
 - a) La producción debe llevarse a cabo en áreas separadas.
 - b) La utilización de vestuario apropiado en las áreas donde se procesan los productos.
 - c) El empleo de procedimientos de limpieza y descontaminación de eficiencia conocida, ya que dicha limpieza incorrecta de los contenedores o envases constituye una fuente común de contaminación.
 - d) La realización de pruebas para verificar que no queden residuos en los contenedores o envases.
 - e) La utilización de etiquetas que indiquen el estado de limpieza de los equipos.
4. Se debe verificar periódicamente la eficacia de las medidas destinadas a prevenir la contaminación cruzada, de conformidad con procedimientos de operación estandarizados.
5. Operaciones de procesado: Productos intermedios y a granel
 - 5.1 Antes de iniciar una operación de procesamiento, deben adoptarse las medidas necesarias para asegurar que el área de trabajo y los equipos estén limpios y libres de residuos de productos, etiquetas, materias primas o documentos y de otros productos que no sean necesarios para la nueva operación.
 - 5.2 Se deben registrar todos los controles realizados durante el procesado, incluyendo los ambientales.
 - 5.3 Deben adoptarse medidas destinadas a indicar la existencia de fallas en los equipos o servicios tales como provisión de agua, gas y electricidad para los equipos.
 - 5.4 Cualquier desviación del rendimiento esperado debe ser registrada e investigada.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

5.5 Comprobar que las tuberías y otros equipos destinados al transporte de productos de un área a otra estén conectados correctamente.

5.6 Los equipos e instrumentos de medición, pesaje, registro y control, deben someterse a servicios de mantenimiento y calibración a intervalos preestablecidos y mantenerse un registro de éstas operaciones. Para asegurar el funcionamiento satisfactorio de los instrumentos, éstos deben ser controlados diariamente o antes de su empleo e indicarse las fechas en que se efectúan los trabajos de mantenimiento, calibración y en las que se deba efectuar una recalibración.

5.7 Las operaciones de mantenimiento y reparación no deben presentar ningún riesgo para la calidad de los productos.

6. Operaciones de envasado

6.1 Al establecer un programa de envasado, se debe reducir al mínimo el riesgo de la contaminación cruzada, de confusiones y sustituciones. El envasado de un producto no debe efectuarse muy cerca del envasado de otro distinto, a menos que se trate de lugares separados o vigilados por medios electrónicos.

6.2 Antes de iniciar las operaciones de envasado deben adoptarse medidas para asegurar que el área de trabajo, las líneas de envasado y otros equipos, estén limpios y libres de productos, materiales o documentos previamente usados no son necesarios para la nueva operación. Mediante una lista de control se verificará que dichas líneas estén listas y esta operación se registrará en el documento establecido para ello.

6.3 El nombre y número de lote del producto que se está envasando deben ser exhibidos en cada estación o línea de envasado.

6.4 En condiciones normales, el etiquetado debe efectuarse lo más pronto posible después de las operaciones de envasado y cierre. Si se demora el etiquetado, se adoptaran las medidas apropiadas para asegurar que no haya confusión o error en el mismo.

6.5 Verificar si es correcta la impresión de los códigos y fechas de caducidad, ya sea que se efectúe en forma independiente o como parte del proceso de envasado; verificación que debe registrarse. Si la impresión se efectúa manualmente, se confrontará a intervalos regulares.

6.6 Prestar especial atención cuando se utilizan etiquetas sueltas y cuando se efectúa una sobreimpresión fuera de la línea de envasado.

6.7 La información impresa o estampada en los materiales de envasado debe ser clara y no borrarse o desteñirse con facilidad.

6.8 El control de producto en la línea de producción incluirá como mínimo la verificación de los siguientes aspectos:

- a) Apariencia general de los envases.
- b) Cantidad de los envases.
- c) Productos y materiales de envasado.
- d) Si la impresión se ha efectuado debidamente.
- e) Funcionamiento de los controles de línea.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

6.9 Si durante la conciliación se observa alguna discrepancia significativa o inusual entre la cantidad del producto a granel y los materiales de envasado impresos y el número de unidades producidas, dicha circunstancia debe investigarse hasta encontrar una explicación satisfactoria antes de autorizar la expedición de los productos.

6.10 Una vez terminada una operación de envasado, todos los materiales que tengan el código del lote de ese proceso deben ser eliminados y registrarse esta situación. Cuando los materiales impresos no se encuentran codificados y son devueltos al inventario, se debe seguir el procedimiento escrito para devolución de material impreso no codificado.

CAPÍTULO XX

BUENAS PRÁCTICAS DE CONTROL DE CALIDAD

ARTÍCULO 70.- BUENAS PRÁCTICAS DE CONTROL DE CALIDAD. Todo fabricante de gases debe tener acceso a un laboratorio de control de calidad, con el personal y equipos necesarios para efectuar todas las pruebas de control de calidad.

1. Generalidades. En el control de calidad se encuentran involucrados el muestreo, especificaciones y pruebas, como también los procedimientos de organización, documentación y autorización que aseguran que se lleven a cabo todas las pruebas pertinentes y que no se autorice el uso de materiales ni el despacho de productos para su venta o provisión, sin que se haya establecido que su calidad es satisfactoria. El control de calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, debe estar involucrado en todas las decisiones vinculadas con la calidad del producto; se considera fundamental que el control de calidad, sea independiente de la producción.
2. Control de Calidad. El Control de calidad es la parte de las Buenas Prácticas de Manufactura que se refiere al muestreo, especificaciones y ensayos, como también a los procedimientos de organización, documentación y autorización que aseguren que los ensayos necesarios realmente se efectúen y que no se permita la circulación de los materiales, ni se autorice la venta o suministro de los productos hasta que su calidad sea aprobada como satisfactoria, para lo cual debe cumplir con lo siguiente:
 - 2.1 Los gases medicinales deben cumplir con las especificaciones de las farmacopeas oficiales en el país.
 - 2.2 La calidad del producto se debe controlar frente a las especificaciones establecidas.
 - 2.3 El gas a granel que se use como materia prima debe ser aprobado y liberado antes de su utilización en el siguiente llenado.
 - 2.4 Se debe emitir y conservar un certificado de análisis por cada carga de producto y la entrega de gas medicinal estará respaldada por un certificado de análisis.
 - 2.5 El contenido de todos y cada uno de los carrotanques criogénicos utilizados en el transporte de gases medicinales licuados, debe ser analizado en cuanto a su identidad y pureza antes y después de ser llenado. De este análisis se emitirá el correspondiente certificado de control analítico.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

- 2.6 Durante el llenado directo desde un carrotanque criogénico a tanques estacionarios, no se requiere análisis del producto, siempre y cuando el lote venga acompañado del correspondiente certificado de análisis emitido por el fabricante.

Los gases que se utilizan como patrones en la calibración o ajuste de equipos de análisis, deben mantenerse identificados en forma adecuada y tener su respectivo certificado de análisis de acuerdo con las especificaciones indicadas.

- 2.8 Todos los productos rechazados, deben destruirse conforme a los procedimientos escritos y en condiciones ambientales seguras. Esta actividad será registrada y aprobada por la persona autorizada.

- 2.9 Todos los envases de gases medicinales devueltos al fabricante sin sello de seguridad deben ser identificados como productos rechazados y hacer la disposición final del producto de acuerdo con los procedimientos establecidos, según la naturaleza del gas medicinal.

- 2.10 A su ingreso a la planta, todo insumo contará con un certificado de análisis, así como con los controles de calidad para verificar las especificaciones, cuando se requiera. Debe documentarse y registrarse el procedimiento de recepción.

- 2.11 Cuando se trate de un sólo gas medicinal envasado en cilindros uno por uno, mediante operaciones de llenado individuales o por rampas de llenado, se identificará y analizará por lo menos un cilindro por cada ciclo ininterrumpido de llenado.

- 2.12 Si el producto terminado corresponde a una mezcla de dos (2) gases diferentes en un cilindro se debe identificar y cuantificar uno de los gases de cada cilindro e identificar el otro gas en al menos un cilindro por cada ciclo de llenado, así como el grado de impurezas del producto.

- 2.13 Cuando el producto terminado corresponda a una mezcla de tres (3) gases diferentes, se debe identificar y cuantificar dos (2) de los gases de cada cilindro, identificar el tercer gas en al menos uno de los cilindros de cada ciclo de llenado, así como el contenido de impurezas en el producto.

- 2.14 Si el producto terminado corresponde a una mezcla de gases llevada a cabo en la misma tubería antes del llenado, se debe realizar el análisis continuo de la mezcla durante tal actividad de llenado.

- 2.15 Se debe analizar el contenido de los recipientes criogénicos que contienen gas licuado, incluyendo la cuantificación de impurezas.

- 2.16 Deben existir estudios de estabilidad que soporten el tiempo de vida útil de los gases medicinales y procedimientos específicos para la asignación de la misma a cada lote.

3. Control de materias primas, productos intermedios a granel y acabados

- 3.1 Todas las pruebas deben cumplir las instrucciones dadas en el procedimiento escrito para cada material o producto. El resultado se verificará por el supervisor antes de que el material o producto sea autorizado o rechazado.

- 3.2 Las muestras deben ser representativas de los lotes de material que han sido recogidas de conformidad con el procedimiento escrito aprobado.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

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

3.4 Durante el muestreo se debe tener especial cuidado en evitar la contaminación o confusión de los materiales a él sometidos. Deben estar limpios todos los equipos y utensilios de muestreo que tengan contacto con los materiales. Igualmente, deben tomarse precauciones especiales con algunos materiales excepcionalmente peligrosos o potentes.

3.5 Los equipos empleados en el muestreo deben limpiarse, antes y después de cada uso y almacenarse en forma separada de los demás equipos de laboratorio.

3.6 Cada contenedor de muestra debe tener una etiqueta que indique:

- a) Nombre del material sometido a muestreo.
- b) Número del lote.
- c) Número del contenedor de donde se ha recogido la muestra.
- d) Firma de la persona que ha recogido la muestra.
- e) Fecha del muestreo.

4. Requisitos exigidos en las pruebas

4.1 Materias primas y envasado.

Antes de autorizar el uso de materias primas o de envasado, el jefe de control de calidad debe cerciorarse que se ha comprobado que los materiales reúnen las especificaciones referentes a la identidad, actividad, pureza y otros indicadores de la calidad y se cumplirán los siguientes requisitos.

4.1.1 De cada contenedor de materia prima se debe tomar una muestra para ser analizada.

4.1.2 Cada lote de materiales de envasado impresos debe ser examinado inmediatamente después de su recepción.

4.1.3 En reemplazo de la prueba efectuada por el fabricante, puede aceptarse un certificado de análisis suministrado por el proveedor, siempre que el fabricante establezca la confiabilidad de dicho análisis mediante una comprobación periódica de los resultados de las pruebas efectuadas por el proveedor y una auditoría en sitio de la capacidad de dicho proveedor. Los certificados deben ser originales o en su defecto se aceptan las fotocopias si se encuentran debidamente autenticadas, los cuales contendrán como mínimo la siguiente información:

- a) Identificación y declaración de la Idoneidad del proveedor, firma del funcionario competente, del análisis
- b) Nombre y número del lote del material sometido a prueba.
- c) Indicación de las especificaciones y métodos empleados en la fabricación de la materia prima.
- d) Indicación de los resultados obtenidos en las pruebas y fecha de las mismas.

5. Control durante el procesado

Deben mantenerse registros de los controles efectuados durante el procesamiento, los cuales formarán parte de los registros de los lotes.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

ARTÍCULO 71.- VERIFICACIÓN DE CADA LOTE DE PRODUCTO TERMINADO. Antes de la autorización de cada lote de productos farmacéuticos, debe verificarse por la persona responsable que dicho lote se encuentra conforme con las especificaciones establecidas para los productos acabados.

PARÁGRAFO. Los productos que no se encuentren conforme a las especificaciones establecidas o a los criterios de calidad pertinentes deben ser rechazados.

ARTÍCULO 72.- EXÁMEN DE LOS REGISTROS DE PRODUCCIÓN. Los registros de producción y control deben ser examinados; si un lote no cumple con las especificaciones establecidas, se someterá a una investigación completa y de ser preciso, se extenderá a otros lotes del mismo producto y otros productos que pudieran haber tenido alguna vinculación con el defecto o la discrepancia. La investigación efectuada debe registrarse por escrito, incluyendo las conclusiones de la misma y su seguimiento.

ARTÍCULO 73.- ESTUDIOS DE ESTABILIDAD. El departamento de control de calidad del establecimiento fabricante debe llevar a cabo una evaluación de los productos farmacéuticos acabados y cuando fuere necesario de los materiales de envase y empaque, así como de los productos intermedios y establecerá las fechas de caducidad y especificaciones relacionadas con tiempo de conservación, sobre la base de las pruebas de estabilidad referentes a las condiciones de almacenamiento.

Debe prepararse por escrito y ponerse en práctica un programa permanente para la determinación de estabilidad, que incluya como mínimo los siguientes aspectos:

1. Descripción completa del medicamento objeto de estudio.
2. Parámetros y métodos completos de las pruebas, que describan todos los ensayos de actividad, pureza y características físicas, como también evidencias documentadas de que esas pruebas indican estabilidad.
3. Disposición de que se incluya un número suficiente de lotes.
4. Cronograma de pruebas para cada medicamento.
5. Disposición de que las muestras para los estudios de estabilidad sean llenadas en los contenedores del mismo material en donde se comercializará el producto.
6. Disposición de que se retengan muestras apropiadas.
7. Resumen de todos los datos obtenidos, incluyendo las evaluaciones y conclusiones del estudio.

PARÁGRAFO. La estabilidad debe determinarse antes de la comercialización y también después de cualquier información significativa de los procesos, equipos, materiales de envasado, etc.

CAPÍTULO XXII

DISTRIBUCIÓN

ARTÍCULO 74.- DEFINICIÓN DE ESPACIOS EN LOS CAMIONES DE DISTRIBUCIÓN. Los camiones de distribución de cilindros deben tener espacios definidos y separados tanto para gases medicinales como para los de grado industrial y así mismo para los envases vacíos y llenos.

Además tales vehículos deben cumplir con:

1. El gas medicinal así como el gas industrial licuado podrán ser transportados en el mismo carro-tanque. Para las entregas combinadas de tales gases, el vehículo de transporte debe poseer un sistema anti-retorno que garantice en todo momento la calidad de los productos allí contenidos.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

2. Se debe disponer de un procedimiento escrito correspondiente al cambio de producto, cuando un carro-tanque usado en el transporte de un determinado gas medicinal, se habilita para el transporte de otro gas medicinal. Esta actividad se registrará en el formato establecido para ello.
3. Las condiciones de transporte deben garantizar que se mantienen las especificaciones de liberación del producto establecidas por el fabricante.
4. Los vehículos empleados para la distribución de gases medicinales deben cumplir con los requisitos de identificación y adecuación establecidos en la normatividad vigente para estos fines.

CAPÍTULO XXIII

PRODUCCIÓN DE OXÍGENO MEDICINAL EN SITIO POR PROCESO DE TAMIZ MOLECULAR

ARTÍCULO 75.- CONSIDERACIONES GENERALES. Además de las pautas descritas anteriormente que le apliquen, las plantas generadoras de oxígeno medicinal deben tener en cuenta los siguientes requisitos:

1. Las plantas generadoras deben contar con un director técnico profesional químico farmacéutico responsable que conozca el proceso de generación, manipulación de cilindros, mantenimiento preventivo y correctivo de la planta y el control del gas oxígeno medicinal producto de la separación del aire por absorción.
2. Todo el personal conocerá las buenas prácticas de fabricación y control para el oxígeno medicinal obtenido mediante este proceso y será consciente de los aspectos críticos involucrados.
3. El gas oxígeno medicinal obtenido por este proceso debe cumplir con las especificaciones técnicas de calidad exigidas en las farmacopeas oficialmente aprobadas en el país.
4. El suministro de oxígeno en sitio mediante el proceso de tamiz molecular debe observar características especiales en cuanto a seguridad y reservas, que garanticen una conformación a prueba de fallas.
5. La generación de gas oxígeno medicinal producto de la separación del aire medicinal por proceso de tamiz molecular, se desarrollará en un circuito cerrado, diseñado y construido específicamente para tal efecto. Debe comprobarse la homogeneidad de los lotes mediante registros de validación del proceso de obtención de dicho gas medicinal.
6. El sistema concentrador de oxígeno y el oxígeno producido debe cumplir los requerimientos de Buenas Prácticas de Manufactura para la operación, estándares de calidad, disponibilidad, pureza y control de impurezas, descritos en la presente resolución.
7. La seguridad en el suministro constante de los sistemas concentradores de oxígeno está dada por la instalación de un sistema primario que comprende un Sistema PSA - Pressure Swing Adsorption y uno de suministro de reserva que debe ser diseñado para una operación automática.
8. Cada Sistema PSA primario constará, como mínimo con:
 - a) Un compresor.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

- b) Un dispositivo de tamiz molecular.
- c) Tanques de almacenamiento.
- d) Dos analizadores de oxígeno.
- e) Dispositivos de seguridad adecuados.

La información que se utilice en el diseño y selección del Sistema PSA debe quedar consignada en la hoja de vida del mismo. La institución garantizará el suministro constante de gas medicinal.

9. No obstante lo establecido en los numerales 7 Y 8 un Sistema PSA podrá comprender un sistema de suministro primario, secundario y de reserva. La conformación del sistema secundario será igual a la descrita anteriormente para el sistema de suministro primario.

En este caso cada compresor debe tener una conexión que le permita suministrar gas medicinal a otro dispositivo de tamiz molecular en el evento de una falla de su propio tamiz molecular.

10. Independientemente de que la institución tenga uno o dos Sistemas PSA, debe garantizar el suministro constante de oxígeno medicinal.

11. Para las instituciones existentes, el suministro primario debe ser dimensionado para proveer un mínimo de dos (2) veces la demanda promedio de oxígeno basada en los consumos del mismo durante el año inmediatamente anterior.

12. Para las instituciones nuevas el suministro primario debe ser dimensionado de acuerdo a los consumos de otras instituciones prestadoras de servicios de salud existentes, de tamaños similares.

13. Los componentes de los sistemas concentradores de oxígeno, incluyendo cualquier componente conectado a un dispositivo de tamiz molecular que se encuentre en contacto con aire enriquecido con oxígeno, deben ser compatibles con oxígeno 99% V/V bajo todas las condiciones de funcionamiento y estar libres de aceite, grasa y partículas sólidas.

14. Después del dispositivo de tamiz molecular se debe instalar un filtro tipo coalescente de 0.3 micras, de 99% de eficiencia para asegurar que el producto gaseoso cumple con los requerimientos de partículas establecidas en las especificaciones.

15. El volumen del almacenamiento para el suministro de reserva debe corresponder a por lo menos 48 horas de demanda promedio y dicha reserva operará de manera inmediata ante una falla del sistema en las condiciones óptimas de funcionamiento. En todo caso la institución garantizará el abastecimiento del gas medicinal.

16. En caso de que falle el sistema de suministro primario, concentrador de oxígeno, debe entrar en operación el sistema de suministro de reserva automáticamente. El sistema de suministro de reserva debe estar compuesto por recipientes de presión, como cilindros, termos o tanques criogénicos, llenados con oxígeno medicinal obtenido por proceso de tamiz molecular o por licuefacción del aire.

17. Instalar una válvula anti-retorno en la línea de suministro del sistema concentrador de oxígeno. El suministro de reserva debe descargar gas a la red de distribución, después de la válvula anti-retorno.

18. El sistema concentrador de oxígeno debe tener un sistema doble de regulación de presión, que provea una presión estable y nominal de 50 psig y con válvulas de alivio de presión diseñadas para abrirse a 75 psig.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

19. El sistema de control y monitoreo debe incluir un analizador de oxígeno para monitorear y registrar en forma continua e inmodificable la concentración del oxígeno medicinal. Este dispositivo debe incluir compensación por temperatura y por variaciones de presión barométrica para asegurar una precisión de $\pm 0.1\%$ del valor medido en todas las condiciones de operación.
 20. Para el monitoreo y control de las impurezas establecidas para el oxígeno medicinal se contará con un sistema de análisis y se establecerá la frecuencia del monitoreo.
 21. El sistema concentrador de oxígeno debe contar con filtros microbiológicos indicados para los parámetros de operación, a fin de permitir el aseguramiento de la calidad microbiológica del gas a la salida del sistema concentrador.
 22. El sistema de control y monitoreo debe efectuar cambio automático del suministro de PSA al sistema de suministro de reserva en el evento de falla por presión o concentración.
 23. Debe contar con un segundo analizador de oxígeno independiente para monitorear y registrar continuamente, de manera permanente, automática e inmodificable la concentración final del oxígeno medicinal fabricado. Este dispositivo debe incluir compensación para variaciones en la temperatura y en la presión barométrica para asegurar una exactitud de $\pm 0.1\%$ del valor medido en todas las condiciones de operación.
 24. El sistema de reserva debe ser usado sólo cuando el sistema de la fuente principal falle. No se debe permitir el suministro simultáneo de la fuente principal y reserva a una misma red.
- Indistintamente de la fuente de su sistema de reserva, la responsabilidad sobre la seguridad por el uso del oxígeno medicinal recae sobre la institución.
25. Cuando el analizador de oxígeno independiente, detecte que el aire enriquecido con oxígeno proveniente del concentrador de oxígeno tiene una pureza inferior a la especificada, debe cortar automáticamente el suministro, permitiendo que sea el sistema de reserva el que abastezca el producto.
 26. Alarmas: Independientemente de la conformación del sistema concentrador de oxígeno, deben existir dispositivos de alerta como alarmas visuales y sonoras de operación y emergencia para indicar:
 - a) Cambio del suministro primario al secundario.
 - b) Que el suministro de reserva esté en operación.
 - c) Sistema secundario de reserva en operación.
 - d) Activación de los dispositivos para el monitoreo de fallas incluidos dentro del sistema.
 - e) Reducción en el suministro de reserva por debajo del 50% de su presión normal.
 - f) Disminución de la concentración de oxígeno por debajo de sus especificaciones.
 - g) Baja presión del sistema de distribución de oxígeno (45 psig) en la red de distribución.
 27. Si el sistema concentrador de oxígeno cuenta con un equipo para el llenado del sistema de reserva, éste debe cumplir con las especificaciones definidas, así como con los requerimientos para el llenado de gases medicinales.
 28. El sistema de llenado del sistema de reserva debe contar con una válvula de alivio de sobre presión.
 29. El manifold de alta presión debe ser diseñado para resistir 1.5 veces la presión máxima de suministro y debe estar equipado con una válvula de alivio ajustada para operar al 130%

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

de la presión máxima de trabajo y con una capacidad equivalente a la descarga de la totalidad de la salida del compresor(es) del sistema concentrador de oxígeno.

30. El fabricante de oxígeno medicinal debe disponer de la siguiente información:

- a) Capacidad nominal de la planta expresada en litros por minuto, corregida a condiciones estándares (0 °C, 101.3 kPa).
- b) Instrucciones para instalación, uso y mantenimiento.
- c) Rango de presión, temperatura y humedad del aire de entrada.
- d) Condiciones de temperatura ambiente para la cual la planta está diseñada.

31. El fabricante debe contar con una certificación del proveedor que soporte que el sistema concentrador de oxígeno opera continuamente en un periodo mínimo de setenta y dos (72) horas cumpliendo con las especificaciones de diseño y operación cuando así se requiera.

32. El gas producido en el sistema concentrador de oxígeno debe cumplir con las especificaciones establecidas en las farmacopeas oficiales vigentes.

33. El local a ser utilizado para la instalación de la planta, será para uso exclusivo y con ventilación e higiénicamente mantenido.

El sistema concentrador de oxígeno debe estar ubicado en un sitio donde la fuente de aire esté libre de gases tóxicos o inflamables tales como gases de motores, residuos de almacenamiento de combustibles, descargas de sistemas de vacío quirúrgico, material particulado u olor de cualquier tipo de contaminantes que pudieran representar un riesgo para el proceso o para el medicamento. La toma de aire debe estar localizada en el exterior, por encima del nivel de techo, a una distancia mínima de 3 metros (10 pies) de cualquier puerta, ventana, descarga de gases, otra toma, u abertura del edificio y a una distancia mínima de 6 metros (20 pies) sobre el nivel del terreno.

El gas remanente de la producción de oxígeno mediante tamiz molecular debe dirigirse al exterior del sitio de producción, mediante un sistema de tubería de desfogue a la atmósfera.

El rotulado de los tanques o cilindros con que cuente la institución, independiente de la forma de obtención del gas medicinal, debe responder a las condiciones establecidas en la presente resolución.

CAPÍTULO XXIII

PRODUCCIÓN DE AIRE MEDICINAL POR COMPRESOR

ARTÍCULO 76.- PRODUCCIÓN DE AIRE MEDICINAL POR COMPRESOR. La producción de aire medicinal por este método, además de las pautas anteriormente descritas que le apliquen y dependiendo de las áreas a certificar, debe cumplir con los siguientes requisitos:

1. Las condiciones y especificaciones descritas en las farmacopeas vigentes oficiales en el país y el monitoreo de la calidad del aire debe ser continuo, haciéndose aguas abajo de los reguladores de final de línea y aguas arriba de la red. Los parámetros de calidad del aire que serán objeto de monitoreo continuo y registro permanente e inmodificable son:

1.1 El Punto de Rocío. Debe ser monitoreado y activar una alarma local, así como todas las alarmas maestras cuando la presión del sistema exceda la temperatura de operativa mínima de diseño.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

1.2 El Monóxido de Carbono. Debe ser monitoreado y activar una alarma local cuando el nivel de CO exceda 10 ppm.

2. Los Monitores de Punto de Rocío y Monóxido de Carbono deben activar la señal individual del monitor en todos los paneles maestros de alarma si el monitor se desenergiza.

La generación de aire medicinal, se desarrollará en un circuito cerrado, diseñado y construido específicamente para tal efecto. Debe comprobarse la homogeneidad de los lotes mediante registros de validación del proceso de obtención del aire medicinal.

Cuando el analizador de Monóxido de Carbono y/o punto de rocío, detecte que el aire medicinal producido en sitio por compresor posee un nivel de impurezas superior al especificado, deberá cortar automáticamente el suministro, permitiendo que sea el sistema de reserva el que abastezca el producto.

3. Los compresores para aire medicinal deben ser diseñados para prevenir la introducción de contaminantes o líquidos en la red, mediante uno de los siguientes métodos:

3.1 Eliminación de aceite en cualquier lugar del compresor, tales como, compresores de anillo líquido y rodamientos permanentemente sellados.

3.2 Compresores reciprocantes provistos de separación entre la sección que contiene aceite y la cámara de compresión mediante al menos dos (2) sellos que formen un área abierta a la atmósfera que permita lo siguiente:

- a) Inspección visual directa e inobstruida del eje de interconexión, a través del venteo y de agujeros de inspección de tamaño no inferior a 1.5 diámetros de eje.
- b) Los operadores de la instalación puedan confirmar la adecuada operación de los sellos mediante inspección visual directa a través de la mencionada abertura del eje, sin desensamblar el compresor, tales como, compresores de cabezal extendido, con un venteo atmosférico entre la cámara de compresión y el cárter.

3.3 Compresores rotativos provistos con una cámara de compresión libre de aceite, que permita lo siguiente:

- a) Separación entre cada sección lubricada y la cámara de compresión, mediante al menos un sello con venteo atmosférico a ambos lados y con el venteo más próximo a la sección lubricada dotado de drenaje por gravedad a la atmósfera.
- b) Visualización inobstruida del (los) venteo(s) atmosférico(s), más próximo(s) a cada sección lubricada, accesible para inspección sin desensamblar el compresor.
- c) Entrada del eje rotatorio a cada cámara de compresión en un punto que se encuentre a una presión mayor a la atmosférica.
- d) Los operadores de la instalación puedan confirmar la adecuada operación de los sellos mediante inspección visual directa de los venteos atmosféricos.

4. Los compresores para aire medicinal deben tomar su aire de una fuente de aire limpio localizada donde no se espere encontrar contaminación de escapes (exostos) de motores, venteos de almacenamiento de combustibles, descargas de sistemas de vacío quirúrgico, material particulado u olor de cualquier tipo. La toma de aire del compresor debe estar localizada en el exterior, por encima del nivel de techo, a una distancia mínima de 3 metros (10 pies) de cualquier puerta, ventana, descarga de gases, otra toma u abertura del edificio y a una distancia mínima de 6 metros (20 pies) sobre el nivel del terreno.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

5. Descripción del sistema y de la instalación.

5.1 Instalar dos (2) o más compresores, previendo su operación alterna o simultánea, dependiendo de las necesidades.

5.2 Cada compresor debe tener un interruptor de desconexión y un dispositivo arrancador con protección de sobrecarga.

5.3 Los sistemas de compresores estarán provistos de un control automático que permita el funcionamiento alternativo de las unidades, repartiendo el consumo entre ellas. Debe existir un sistema automático que active las unidades adicionales de compresión cuando la unidad en servicio no pueda mantener la presión adecuada.

5.4 Los sistemas de compresión deben tener filtros coalescentes con un elemento indicador de la saturación del mismo que permita establecer la vida útil y un filtro de carbón, así como los correspondientes filtros bacteriológicos indicados para los parámetros de operación.

5.5 Los sistemas de compresión de aire medicinal deben estar equipados con filtros ubicados cerca al lugar de succión del aire de alimentación, post enfriadores, secadores de aire, tanques recibidores y filtros en línea para una adecuada separación de partículas y aceite.

5.6 Los sistemas de secado deben efectuarse como mínimo por duplicado; durante la operación normalmente sólo un secador debe permanecer abierto al flujo de aire, mientras que el otro se regenera o está listo para entrar a operar.

5.7 Cuando se requiera de post enfriadores se debe disponer de los mismos por duplicado.

5.8 Los filtros de final de línea deben ser duplicados, con las válvulas apropiadas para permitir el servicio sin interrupción.

5.9 Los compresores de aire medicinal que se usan como fuente de suministro de aire ambiente, no deben ser utilizados para suministrar aire con otros propósitos.

5.10 Los sistemas de aire deben suplir la demanda calculada aún con la unidad de compresión más grande fuera de servicio.

CAPÍTULO XXIV

MATERIALES DE ENVASES Y DUCTOS EN LAS INSTITUCIONES HOSPITALARIAS

ARTÍCULO 77.- MATERIALES DE ENVASES Y DUCTOS. Los envases y ductos utilizados para la generación y conducción de gases medicinales en las instalaciones de instituciones hospitalarias, serán en los materiales especificados en la presente resolución, condición que debe ser verificada por la autoridad sanitaria competente.

Independientemente de la fuente de obtención, las Instituciones hospitalarias deben buscar los mecanismos que permitan establecer la clase de gas medicinal que se utilice.

PARÁGRAFO. Cuando la institución es quien elabora el gas medicinal, la verificación de que trata el presente artículo hace parte de la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura - BPM.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

CAPÍTULO XXV

RESPONSABILIDAD, CONTROL DE CALIDAD Y PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA EN INSTITUCIONES PRESTADORAS DE SERVICIOS DE SALUD - IPS

ARTÍCULO 78.- PROFESIONAL RESPONSABLE DE LA INSTITUCIÓN PRESTADORA DE SERVICIOS DE SALUD. Cuando el proceso de obtención de gases medicinales por el método de filtración de aire molecular y de aire medicinal por método de compresor en sitio se realice en una Institución Prestadora de Servicios de Salud - IPS, la dirección técnica podrá ser ejercida por el Químico Farmacéutico encargado del servicio farmacéutico de la institución.

ARTÍCULO 79.- CONTROL DE CALIDAD EN INSTITUCIONES PRESTADORAS DE SERVICIOS DE SALUD. El control de calidad de los gases medicinales producidos en una institución prestadora de servicios de salud, se llevará a cabo en el área o dependencia de control de calidad de la IPS, cuando el mismo no se haya contratado.

ARTÍCULO 80.- PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA. En concordancia con lo establecido en la normatividad vigente los gases medicinales, son medicamentos y por lo tanto hacen parte del Programa Institucional de Farmacovigilancia en los términos señalados en la Resolución 1403 de 2007, o la norma que la modifique, adicione o sustituya.

TÍTULO III

DISPOSICIONES ADMINISTRATIVAS

CAPÍTULO I

INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL

ARTÍCULO 81.- VIGILANCIA Y CONTROL. Corresponde al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA y a las entidades territoriales de salud en el ámbito de sus competencias, ejercer las funciones de inspección, vigilancia y control, en concordancia con lo dispuesto en el Decreto 677 de 1995 y demás normas que lo modifiquen, adicionen o sustituyan.

CAPÍTULO II

MEDIDAS DE SEGURIDAD Y SANCIONES

ARTÍCULO 82. RÉGIMEN DE CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA, MEDIDAS DE SEGURIDAD, PROCEDIMIENTO Y SANCIONES. El régimen de control y vigilancia sanitaria, las medidas de seguridad, procedimiento y sanciones son los contemplados en el Decreto 677 de 1995 o las normas que lo modifiquen, adicionen o sustituyan.

Continuación de la resolución "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

CAPÍTULO III

PROCEDIMIENTOS ADMINISTRATIVOS

ARTÍCULO 83.- GUÍA DE INSPECCIÓN. El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA debe elaborar y adoptar la Guía de Inspección acorde con los requisitos establecidos en el presente reglamento técnico, instrumento que aplicará a partir de su vigencia.

ARTÍCULO 84.- NOTIFICACIÓN. El reglamento técnico que se establece mediante la presente resolución, será notificado a través del Ministerio de Comercio, Industria y Turismo en el ámbito de los convenios comerciales en que sea parte Colombia.

ARTÍCULO 85.- ESTABLECIMIENTOS E INSTITUCIONES QUE INICIEN PROCESOS. A partir de la fecha de publicación en el Diario Oficial de la presente resolución, los establecimientos y las instituciones que inicien procesos de fabricación de gases medicinales deben obtener ante el INVIMA la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura, de acuerdo con lo previsto en este reglamento técnico.

ARTÍCULO 86.- TRANSITORIO. Hasta por un plazo máximo de doce (12) meses, contados a partir de la fecha de publicación de esta resolución en el Diario Oficial, los laboratorios y las instituciones prestadoras de servicios de salud que actualmente se encuentren fabricando gases medicinales, seguirán cumpliendo las prescripciones contenidas en la Resolución 1672 de 2004. Vencido este plazo, deben cumplir con los requisitos señalados en el presente reglamento técnico.

Durante el término de los doce (12) meses de que trata el inciso anterior, el INVIMA aplicará la Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura para la fabricación, llenado y distribución de gases medicinales adoptada por la Resolución 003862 de 2005.

ARTÍCULO 87.- VIGENCIA Y DEROGATORIAS. De conformidad con el numeral 5 del artículo 9° de la Decisión 562 de 2003 de la Comunidad Andina de Naciones, la presente Resolución rige a partir de la fecha de su publicación en el Diario Oficial. A partir de los doce (12) meses siguientes a esta fecha de publicación se deroga la Resolución 1672 de 2004 expedida por el Ministerio de la Protección Social y las demás disposiciones que le sean contrarias.

NOTIFÍQUESE, PUBLÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los

DIEGO PALACIO BETANCOURT
Ministro de la Protección Social

Andrés Paz