

ALCANCE DIGITAL N° 77

# LA GACETA

Diario Oficial

Año CXXXVI

San José, Costa Rica, jueves 11 de diciembre del 2014

N° 239

## PODER EJECUTIVO

### DECRETOS

N° 38732-S-COMEX-MEIC

TOMO V

2014  
Imprenta Nacional  
La Uruca, San José, C. R.



## A.8 Sistemas de agua

### A.8.1 Del agua para productos farmacéuticos estériles

El agua para productos farmacéuticos estériles se producirá, conservará, distribuirá y almacenará de manera que se evite el crecimiento microbiano, de acuerdo con procedimientos establecidos.

### A.8.2 De la obtención del agua.

La obtención de agua para productos farmacéuticos estériles debe ser a partir de agua previamente tratada por diferentes mecanismos de purificación.

### A.8.3 Del muestreo.

Debe existir un procedimiento de muestreo en el cual se definan los puntos y su rotación.

### A.8.4 Del monitoreo.

El agua para la producción de productos farmacéuticos estériles debe monitorearse periódicamente en diferentes puntos de muestreo para detectar contaminación química, microbiológica y endotoxinas. Debe conservarse registros de los resultados del monitoreo y de cualquier medida adoptada.

### A.8.5 De la conservación.

En la producción, almacenamiento y distribución de agua, se debe impedir el crecimiento microbiano, recurriendo a una circulación constante con una temperatura de 80°C o no más de 4 °C, cuando se requiera almacenar para ser utilizada en la producción.

### A.8.6 Del uso.

Cada lote de producción de agua para inyectable debe ser aprobado por Control de Calidad previa realización de los controles analíticos físico químicos, microbiológicos y endotoxinas bacterianas, excepto cuando existan sistemas validados.

## A.9 Equipo

### A.9.1 De la esterilización.

Los equipos que se utilicen en los procesos de fabricación de productos estériles, deben ser esterilizados por medio de vapor, calor seco u otros métodos.

### A.9.2 Del mantenimiento.

Siempre que sea posible los equipos, accesorios y servicios deben diseñarse e instalarse de forma que las operaciones, el mantenimiento y las reparaciones se realicen fuera del área limpia. El equipo reparado cuando ingresa a un área limpia se sanitizará y esterilizarán las partes del equipo, cuando sea posible.

### A.9.3 Del mantenimiento dentro del área.

Cuando el mantenimiento de los equipos se efectúa dentro del área limpia, deben emplearse instrumentos y herramientas esterilizados, y el área debe ser sanitizada antes de iniciar el proceso.



**A.9.4 Del mantenimiento preventivo.**

Todo el equipo, los sistemas de esterilización, sistema de aire, sistemas de tratamiento y almacenamiento de agua, deben ser objeto de mantenimiento planificado; y su posterior utilización deberá ser aprobada.

**A.10 Sanitización.****A.10.1 Del área**

La sanitización del área limpia es especialmente importante. Debe limpiarse de acuerdo a un procedimiento y a un programa de rotación de los sanitizantes Y controlarse periódicamente

**A.10.2 De los sanitizantes y detergentes**

Los sanitizantes y detergentes que se utilicen, deben someterse a control en cuanto a su contaminación microbiana; las diluciones se deben mantener en recipientes limpios e identificados conservándose durante un periodo definido. Si un recipiente está parcialmente vacío no debe completarse a volumen.

**A.10.3 Del monitoreo microbiológico de las áreas**

Durante las operaciones, las áreas limpias deben monitorearse mediante el conteo microbiano de aire y superficie a intervalos programados. Cuando se llevan a cabo operaciones asépticas, dicho monitoreo debe ser más frecuente para asegurar que el ambiente esté dentro de las especificaciones. Debe tenerse en cuenta los resultados del monitoreo, para la posterior autorización de los lotes. Se debe controlar también regularmente la calidad de aire respecto a la cantidad de partículas. Después de la validación de sistemas, sanitización o limpieza es conveniente efectuar controles, aun cuando no se efectúen operaciones de producción.

**A.11 Producción****A.11.1 Generalidades.**

Durante todo el proceso de producción deben tomarse precauciones para minimizar la contaminación, incluidas las fases previas a la esterilización.

**A.11.2 De la actividad.**

Las actividades efectuadas en las áreas limpias deben reducirse al mínimo, especialmente cuando se están efectuando operaciones asépticas, y el movimiento de personal debe ser controlado y metódico, para evitar la liberación excesiva de partículas y microorganismos. La temperatura y humedad del ambiente deben controlarse teniendo en cuenta la naturaleza de la vestimenta utilizada.

**A.11.3 De la presencia de envases y materiales.**

Debe reducirse al mínimo la presencia de envases y materiales que puedan desprender fibras en áreas limpias y evitarse completamente cuando se está efectuando un proceso aséptico.



**A.11.4 Del manejo e identificación de componentes, envases y equipos.**

Los componentes, envases y equipos deben manipularse de forma que no se contaminen después de su sanitización. Deben identificarse adecuadamente de acuerdo a la etapa del proceso.

**A.11.5 Del tiempo de utilización de componentes, envases y equipo.**

El intervalo entre el lavado, secado y esterilización de los componentes, recipientes de productos a granel y equipos, como también el intervalo entre la esterilización y el uso, deben ser lo más breves posibles y deben someterse a un límite de tiempo según procedimiento escrito.

**A.11.6 Del intervalo de preparación y filtración.**

Debe definirse un tiempo máximo autorizado entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización o filtración a través de un filtro de retención microbiana, para cada producto, teniendo en cuenta su composición y el método de almacenamiento previsto.

**A.11.7 De los límites de contaminación.**

La contaminación microbiológica debe ser mínima antes de la esterilización. Todas las soluciones, especialmente las destinadas a parenterales de gran volumen, deben pasar a través de un filtro de esterilización inmediatamente antes del proceso de llenado. Cuando se trata de soluciones acuosas en recipientes cerrados herméticamente deben estar protegidos todos los orificios de salida de presión.

**A.11.8 Del ingreso de materiales, equipo.**

El ingreso de los materiales, envases y equipos en el área limpia, cuando se esté realizando un trabajo aséptico, deben esterilizarse e introducirse en el área mediante equipos de esterilización de doble puerta situados en la pared, o mediante un procedimiento que proporcione el mismo resultado de no introducir contaminantes.

**A.11.9 Del suministro de gases.**

Los gases no combustibles deben suministrarse filtrado a través de filtros de retención microbiana (filtros esterilizantes).

**A.11.10 De la comprobación de las operaciones asépticas.**

El empleo de medios de cultivo que estimulan el crecimiento bacteriano en ensayos destinados a simular las operaciones asépticas (llenado de medios estériles, "llenado de caldos"), constituye un factor importante de la comprobación general de un proceso aséptico.

**Nota No. 4**

Tales ensayos deben reunir las siguientes características:

- a. Debe simular lo más fielmente posible operaciones reales teniendo en cuenta factores tales como: complejidad de las operaciones, número de empleados que están trabajando y el tiempo de duración.



- b. Debe ser posible que en el (los) medio(s) seleccionado(s) se pueda cultivar un amplio espectro de microorganismos incluyendo aquellos que se esperaría encontrar en un ambiente donde se efectúa el llenado.
- c. Debe incluir número suficiente de unidades de producción para que se tenga alto grado de seguridad de que al existir, podrían ser detectados aún niveles bajos de contaminación.

Se recomienda la inclusión de un mínimo de 3,000 unidades de producción en cada llenado de caldo. Se debe procurar llegar al nivel 0 de crecimiento debiendo ser considerada inaceptable cualquier cifra posterior a 0.1% de unidades contaminadas. Toda contaminación debe ser investigada. Los llenados de caldo deben repetirse a intervalos regulares, y siempre que tenga que efectuarse una comprobación como resultado de alguna alteración significativa en la producción, instalaciones, equipos u operaciones de procesado.

## **A.12 Esterilización**

### **A.12.1 Generalidades.**

Se puede efectuar la esterilización por medio de: calor húmedo o seco, óxido de etileno (u otro agente esterilizador apropiado), por filtración o por radiación ionizante. Cada método tiene sus aplicaciones y limitaciones particulares.

### **A.12.2 De la validación de los procesos de esterilización.**

Deben validarse y documentarse todos los procesos de esterilización.

### **A.12.3 De la validez del proceso.**

Debe demostrarse que el proceso de esterilización es eficaz para alcanzar los niveles de esterilización deseados, según procedimiento escrito. La validez del proceso deberá verificarse a intervalos programados, como mínimo una vez al año, y siempre que se ha introducido modificaciones significativas al equipo. Deben conservarse registros de los resultados.

### **A.12.4 De los indicadores biológicos.**

En caso que se utilicen indicadores biológicos, deben adoptarse precauciones estrictas para evitar la transferencia de contaminación microbiana a partir de los mismos. Deben almacenarse y utilizarse de acuerdo con las instrucciones del fabricante y su calidad se comprobará mediante controles positivos

### **A.12.5 De la identificación de las cargas.**

Debe existir un procedimiento escrito para evitar la confusión de los productos que han sido esterilizados de aquellos que no han sido esterilizados.

### **Nota No. 5**

Pueden utilizarse indicadores como cinta de autoclave, cuando sea apropiado, para indicar si un lote (o sublote) ha pasado o no por un proceso de esterilización, pero estos indicadores no aseguran de forma confiable que el lote sea estéril en realidad.



**A.12.6 De los registros**

Deben existir registros de cada ciclo de esterilización. Estos registros se verificarán como parte del procedimiento de aprobación del lote.

**A.13 Esterilización por calor****A.13.1 Del control y registro de temperatura.**

Cada ciclo de esterilización por calor debe registrarse mediante equipo apropiado, y con la debida precisión. La temperatura debe registrarse en el punto más frío de la carga o de la cámara cargada habiéndose determinado éste punto durante la validación; ésta debe ser verificada. Los controles deben formar parte del registro del lote. Pueden emplearse indicadores químicos o biológicos, pero éstos no deben reemplazar a los controles efectuados por medios físicos.

**A.13.2 Del tiempo.**

Debe dejarse tiempo suficiente para que toda la carga alcance la temperatura necesaria antes de iniciar el cómputo de tiempo de esterilización. Dicho tiempo tendrá que determinarse para cada tipo de carga que se vaya a tratar.

**A.14 Esterilización por calor húmedo.****A.14.1 Del control y registro de temperatura y presión.**

La esterilización por calor húmedo es apropiada solamente para materiales que pueden humedecerse y para soluciones acuosas. Para controlar éste proceso debe tenerse en cuenta la temperatura y la presión. Normalmente el instrumento que registra la temperatura debe ser independiente del utilizado para el control y se debe utilizar un indicador de temperatura también independiente, cuya lectura de temperatura debe comprobarse durante el período de esterilización. Si se trata de esterilizadores que tienen drenaje en el fondo de la cámara es necesario registrar también la temperatura en esa posición durante todo el período de esterilización. Debe comprobarse frecuentemente la ausencia de fugas en la cámara cuando forme parte del ciclo una fase de vacío.

**A.14.2 De los materiales a esterilizar.**

Los materiales a esterilizar, que no estén en envases cerrados, deben empacarse en material que permita la eliminación del aire y la penetración del vapor pero que impida la contaminación después de la esterilización. Todas las partes de la carga deben estar en contacto con el agente esterilizador a la temperatura requerida durante el tiempo necesario.

**A.14.3 Del vapor.**

Debe asegurarse que el vapor utilizado en la esterilización tiene la calidad necesaria y que no contenga aditivos en un grado que pudiera provocar la contaminación del producto o del equipo.



## **A.15 Esterilización por calor seco.**

### **A.15.1 Del proceso de esterilización por calor seco.**

En el proceso de esterilización con calor seco, el aire debe circular dentro de la cámara, manteniéndose una presión positiva para impedir la entrada de aire no estéril. El aire suministrado debe pasar a través de un filtro HEPA. Cuando este proceso tenga también el objetivo de eliminar los pirógenos, debe utilizarse como parte de la validación pruebas con carga de endotoxinas.

## **A.16 Esterilización por radiación.**

### **A.16.1 Del proceso de esterilización por radiación.**

La esterilización por radiación se utiliza principalmente para esterilizar materiales y productos sensibles al calor.

#### **Nota No. 6:**

Muchos medicamentos y algunos materiales de acondicionamiento son sensibles a las radiaciones, por lo que éste método sólo podrá permitirse cuando se haya confirmado experimentalmente la ausencia de efectos nocivos sobre el producto.

### **A.16.2 De la dosis de radiación**

Durante el proceso de esterilización debe medirse la dosis de radiación empleando dosímetros independientes de la tasa de radiación, que indique una medida cuantitativa de la dosis recibida por el producto mismo. Los dosímetros deben insertarse en la carga en número adecuado y suficientemente cercano entre ellos para asegurar que haya un dosímetro en la cámara en todo momento. Cuando se trata de dosímetros plásticos deben emplearse dentro del tiempo límite según su calibración. Debe verificarse la absorbancia del dosímetro poco después de su exposición a la radiación. Los indicadores biológicos pueden emplearse solamente como un control adicional. Los discos de colores sensibles a la radiación pueden usarse para distinguir entre los envases sometidos a la radiación y aquellos que no; dichos discos no son indicadores de una esterilización adecuada. La información obtenida debe formar parte del registro del lote.

### **A.16.3 De los envases.**

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

### **A.16.4 De la identificación de las cargas.**

Los procedimientos de manipulación de materiales deben evitar la confusión entre materiales irradiados y no irradiados. Cada paquete debe llevar discos de color sensibles a la radiación para distinguir entre envases que se ha sometido a la radiación y los que no.

### **A.16.5 Del tiempo de radiación.**

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



**A.17 Esterilización con óxido de etileno.****A.17.1 Del proceso de esterilización.**

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

**A.17.2 De las precauciones.**

Es fundamental el contacto directo entre el gas y las células microbianas; deben tomarse precauciones para evitar la presencia de microorganismos que puedan estar encerrados en materiales como cristales o proteínas desecadas. La naturaleza y la cantidad de los materiales de acondicionamiento pueden afectar al proceso de forma significativa.

**A.17.3 De las condiciones.**

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

**A.17.4 De los indicadores biológicos.**

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

**A.17.5 Del manejo de los indicadores biológicos.**

Los indicadores biológicos deben ser almacenados y utilizados de conformidad con las instrucciones del fabricante y su desempeño debe ser verificado mediante controles positivos.

**A.17.6 Del control y registro.**

En cada ciclo de esterilización se llevarán registros del tiempo empleado en completar el ciclo, de la presión, temperatura, humedad dentro de la cámara durante el proceso, y de la concentración del gas así como de la cantidad total de gas utilizada. La presión y la temperatura deben registrarse a lo largo de todo el ciclo en una gráfica. Los registros deben incluirse en la documentación del lote.

**A.17.7 De la eliminación del gas residual.**

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





**A.18 Filtración de productos que no pueden esterilizarse en su envase final.****A.18.1 Del proceso de filtración.**

Los productos que no pueden ser esterilizados en el recipiente final, pueden ser filtrados a través de un filtro estéril con poros de 0.22 micras (o menos), o de uno con características equivalentes de retención de microorganismos, en recipientes previamente esterilizados.

**A.18.2 Del uso de prefiltro o doble filtración.**

Debido a los posibles riesgos potenciales del método de filtración respecto a otros procesos de esterilización, puede realizarse una filtración utilizando prefiltros y filtros de retención microbiana o dos filtraciones en donde la segunda filtración se realiza inmediatamente antes del llenado utilizando filtros de retención microbiana. La filtración estéril final debe realizarse lo más cerca posible al punto de llenado.

**A.18.3 De los filtros.**

No debe emplearse filtros que desprendan fibras, ni que contengan asbesto.

**A.18.4 De la integridad del filtro.**

La integridad del filtro esterilizado debe comprobarse antes de su utilización e inmediatamente después de su utilización por un método aprobado, como la prueba de punto de burbuja, flujo de difusión o mantenimiento de la presión. El tiempo empleado en filtrar un volumen conocido de solución a granel y la diferencia de presión que debe aplicarse en el filtro debe determinarse durante la validación y será necesario registrar e investigar cualquier diferencia importante que se de en estos parámetros durante la fabricación normal. Los resultados de estos controles deben quedar registrados en la documentación del lote.

**A.18.5 Del uso del filtro.**

No debe utilizarse el mismo filtro durante más de un día de trabajo a menos que las especificaciones del filtro permitan la reutilización previa esterilización, según procedimiento escrito.

**A.18.6 De la composición de los filtros.**

El filtro no debe afectar al producto, reteniendo componentes de éste, ni añadiéndole sustancias.

**A.19 Acabado de productos estériles.****A.19.1 De sellado o cerrado de envases.**

El cierre y sellado de los envases debe ser efectuado mediante métodos debidamente comprobados, verificando la integridad por medio de muestras representativas según procedimiento escrito.

**A.19.2 De los envases cerrados al vacío.**

En los envases cerrados al vacío se comprobará el mantenimiento de este vacío tras un periodo previamente determinado.



**A.19.3 De la inspección visual.**

Los envases de productos parenterales llenos deben inspeccionarse al 100 por ciento. Si la inspección es visual, debe efectuarse bajo condiciones controladas de iluminación y fondo. Si se utilizan otros métodos de inspección, éstos también deben validarse y los aparatos empleados deben ser controlados a intervalos regulares. Los resultados quedarán registrados

**Nota No. 7**

Los inspectores deben someterse a controles regulares de vista con anteojos puestos, si los usan normalmente y durante las inspecciones deben tener descansos frecuentes.

**A.20 Control de Calidad.****A.20.1 De la prueba de esterilidad.**

La prueba de esterilidad a la que se somete el producto terminado debe ser considerada sólo como la última de una serie de medidas de control, mediante la cual se garantiza la esterilidad y sólo puede interpretarse como parte de un conjunto, que incluya los registros de las condiciones ambientales y el proceso de los lotes.

**A.20.2 De las muestras.**

Las muestras que se tomen para el ensayo de esterilidad deben ser representativas del conjunto del lote o lo que recomiendan las farmacopeas oficiales.

**Nota No. 8**

Entre ellas deben incluirse especialmente muestras tomadas de las partes del lote que se consideren con mayor riesgo de contaminación como:

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

**A.20.3 De la aprobación de los lotes.**

Los lotes que no cumplen la prueba inicial de esterilidad no pueden ser aprobados sobre la base de una segunda prueba, a menos que se lleve a cabo una investigación del tipo de organismo encontrado y de los registros sobre las condiciones ambientales y el procesado de los lotes, y como resultado de las misma se demuestre que la prueba original no era válida.

**A.20.4 Del monitoreo.**

Cuando se trata de productos inyectables se debe monitorear el control del agua, los productos intermedios y productos terminados para verificar si contienen endotoxinas, empleando métodos establecidos por farmacopea o que hayan sido validados en casos de no ser oficiales, para cada tipo de producto. Para parenterales de gran volumen el control del



agua o de los productos intermedios debe efectuarse en todos los casos, además de las pruebas del producto terminado. Cuando una muestra no pasa la prueba debe investigarse la causa y adoptarse las medidas correctivas necesarias.



## ANEXO B (NORMATIVO)

### B. Fabricación de Productos Farmacéuticos $\beta$ -lactámicos (Derivados penicilínicos y cefalosporinas)

#### B.1 De los requisitos.

El Laboratorio fabricante debe tener Permiso sanitario de funcionamiento o licencia sanitaria correspondiente, cumplir con el Reglamento de Buenas Prácticas de Manufactura y el anexo de estériles cuando aplique; además de lo indicado en este anexo

#### B.2 PERSONAL

##### B.2.1 Del personal.

El laboratorio fabricante debe disponer de personal exclusivo para la fabricación de  $\beta$ -lactámicos y en caso de rotación, se debe pasar por un periodo de cuarentena no menor de siete días a menos que se cuente con un procedimiento validado para disminuir ese periodo.

##### B.2.2 De la prueba de sensibilidad.

A todo el personal que labora en el laboratorio fabricante, se le debe realizar la prueba de sensibilidad para este tipo de producto, como mínimo una vez al año. A las personas autorizadas que ingresen al mismo se les debe realizar esta prueba previamente.

##### B.2.3 De la capacitación.

El personal que labora en estas áreas debe recibir capacitación específica, y la efectividad práctica debe evaluarse en forma periódica.

##### B.2.4 De la salida de personas.

El personal y toda persona autorizada que ingrese a las instalaciones, antes de salir del laboratorio fabricante, deben ducharse con agua y jabón alcalino, con el objeto de minimizar la contaminación.

##### B.2.5 De los uniformes.

Los uniformes que usa el personal que está en contacto con los productos debe cubrir en su totalidad el cuerpo y ser de uso exclusivo. Antes de lavarse o desecharse deben descontaminarse o desactivarse, de acuerdo a un procedimiento escrito.

##### B.2.6 Del equipo de protección.

Los operarios deben usar equipo de protección durante todo el proceso productivo.

#### B.3 Instalaciones

##### B.3.1 Generalidades.

Debe contar con edificios separados y autónomos o instalaciones independientes y autónomas para la fabricación de  $\beta$ -lactámicos.



**B.3.2 Del acceso.**

El acceso a las áreas de producción debe ser solo para personas autorizadas, previa capacitación y de acuerdo a un procedimiento escrito

**B.3.3 De las esclusas.**

Debe existir esclusas independientes para el ingreso de operarios y materiales, para todas las áreas de producción (a excepción de empaque secundario) dichas esclusas deben contar con diferenciales de presión que eviten la salida de contaminantes a las áreas adyacentes.

**B.3.4 De la sanitización de las áreas.**

Se debe contar con un procedimiento escrito para la desactivación y sanitización de las áreas.

**B.3.5 De las trazas en las áreas.**

Se debe realizar análisis de trazas después de la desactivación y sanitización de las áreas, dejando registros de los mismos.

**B.3.6 Tratamiento de aguas residuales.**

Los laboratorios fabricantes deben de contar con un sistema para el tratamiento de aguas residuales, cumpliendo con los parámetros ambientales, establecidos en la legislación ambiental de cada país centroamericano.

**B.4 Sistema de aire****B.4.1 De las características.**

El sistema de aire debe garantizar que el aire recirculado carece de contaminación y la fracción que sale al exterior esté libre de producto y contaminantes, utilizando filtros HEPA terminales.

**B.4.2 De los diferenciales de presión.**

Deben existir dispositivos para medir los diferenciales de presión y su correspondiente registro.

**B.4.3 De la desactivación, limpieza y destrucción**

Debe existir un procedimiento escrito y registro para la desactivación, limpieza de ductos, destrucción de residuos y filtros usados en las instalaciones.

**B.5 Equipos.****B.5.1 Generalidades.**

Deben existir equipos exclusivos para estas áreas.

**B.5.2 De la sanitización.**

Se debe contar con un procedimiento escrito para la desactivación y sanitización del equipo.



**B.5.3 De las trazas.**

Se debe realizar análisis de trazas después de la desactivación y sanitización de los equipos, dejando registros de estos.

**B.5.4 Del mantenimiento.**

El mantenimiento preventivo de los equipos debe realizarse de acuerdo a un programa y procedimiento escrito, el cual se debe ejecutar dentro de las instalaciones, dejando registros.

**B.6 Control de calidad****B.6.1 Del traslado de las muestras para control de calidad.**

Previo al traslado de las muestras para verificación de la calidad a otras instalaciones de la misma empresa se debe desactivar el recipiente de acuerdo a un procedimiento escrito.



## ANEXO C (NORMATIVO)

### C. Fabricación de Productos con Hormonas y Productos Citostáticos.

#### C.1 De los requisitos.

El Laboratorio fabricante de estos productos deben tener Permiso sanitario de funcionamiento o Licencia sanitaria correspondiente y cumplir con el Reglamento de Buenas Prácticas de Manufactura y el anexo de estériles cuando aplique; además de lo indicado en este anexo.

#### C.2 Generalidades.

Para la fabricación de productos citostáticos se debe realizar en edificios separados y autónomos o instalaciones independientes y autónomas.

En el caso de la fabricación de productos con hormonas se debe realizar en áreas segregadas, pudiéndose trabajar por campaña y validando sus procesos de limpieza y producción.

#### C.3 Personal.

##### C.3.1 De la protección.

Se debe proporcionar indumentarias protectoras con las siguientes características:

- a) Uniformes protectores desechables confeccionados con materiales de baja permeabilidad para la producción de éstos productos.
- b) En el caso de producción de productos estériles, la tela del uniforme no debe desprender partículas.
- c) El uniforme debe ser manga larga, puños y tobillos ajustados.
- d) Guantes de látex desechables, libre de talco.
- e) Mascarilla o respirador de vapores y partículas con filtros HEPA.
- f) Lentes protectores.
- g) Cofia y escafandra

##### C.3.2 De la capacitación.

El personal que labora en estas áreas debe recibir capacitación específica, y la efectividad práctica debe evaluarse en forma periódica.

##### C.3.3 De la salida de personas.

El personal y toda persona autorizada que ingrese a las instalaciones, deben ducharse antes de salir del laboratorio fabricante.

##### C.3.4 De los controles clínicos.

A todo el personal que labora en estas áreas, se le debe determinar los niveles hormonales y citostáticos, de acuerdo a procedimientos escritos.



**C.3.5 Del acceso del personal.**

El acceso a las áreas de producción debe ser solo para personas autorizadas, previa capacitación y de acuerdo a un procedimiento escrito.

**C.4 Instalaciones****C.4.1 De las esclusas.**

Deben existir esclusas independientes para el ingreso de operarios y materiales, para todas las áreas de producción (a excepción de empaque secundario), dichas esclusas deben contar con diferenciales de presión que impidan la salida de contaminantes a las áreas adyacentes.

**C.4.2 Sanitización de las áreas.**

Debe de contar con un procedimiento escrito para la desactivación y sanitización de las áreas.

**C.4.3 De las trazas en las áreas**

Se debe realizar análisis de trazas después de la desactivación y sanitización de las áreas, dejando registro de los mismos.

**C.4.4 Tratamiento de aguas residuales.**

Los laboratorios fabricantes deben de contar con un sistema para el tratamiento de aguas residuales, cumpliendo con los parámetros ambientales, establecidos en la legislación ambiental de cada país centroamericano.

**C.5 Sistema de aire.****C.5.1 De las características.**

El sistema de aire utilizando filtro HEPA terminales, debe garantizar que el aire recirculado carece de contaminación y la fracción que sale al exterior esté libre de producto fabricado.

**C.5.2 De los diferenciales de presión.**

Deben existir dispositivos para medir los diferenciales de presión y su correspondiente registro.

**C.5.3 De la desactivación, limpieza y destrucción.**

Debe existir un procedimiento escrito y registro para la desactivación, limpieza de ductos, destrucción de residuos y filtros usados en las instalaciones.

**C.6 Equipos****C.6.1 Generalidades.**

Deben existir equipos exclusivos para estas áreas.

**C.6.2 De la sanitización.**

Se debe contar con un procedimiento escrito para la desactivación y sanitización del equipo.

