

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 XI

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



Capítulo	Artículo	TITULO	CRITERIO	SI	NO	NA	OBSERVACIONES
		¿El responsable del proceso tiene acceso a estos registros?	MAYOR				
	17.3.5	¿Existen registros del retiro y un informe final del retiro de productos del mercado?	MAYOR				
		¿Quién recibe copia del informe final?	INFORMATIVO				
	17.3.6	¿Los productos retirados se identifican y almacenan independientemente, en un área segura mientras se espera la decisión de su destino final?	MAYOR				
18.1		18. AUTOINSPECCIÓN Y AUDITORIAS DE CALIDAD					
		AUTOINSPECCIONES					
	18.1.1	¿Realiza el laboratorio fabricante autoinspecciones y auditorias periódicas?	CRITICO				
	18.1.2	¿Tiene el laboratorio fabricante un procedimiento y programa de autoinspecciones que contempla todos los aspectos de las buenas prácticas de manufactura?	CRITICO				
		El informe de estas autoinspecciones incluye:	MAYOR				
		a) Las evaluaciones que se realizaron.	MAYOR				
		b) Los resultados.	MAYOR				
		c) Conclusiones.	CRITICO				
		d) Acciones correctivas y preventivas.	CRITICO				
	18.1.3	¿Las autoinspecciones se documentan?	MAYOR				
		¿Existe un programa de seguimiento a las acciones correctivas y preventivas?	CRITICO				
		¿Se determina el grado de cumplimiento de las acciones correctivas y preventivas?	MAYOR				
	18.1.4	¿En el procedimiento escrito de autoinspecciones se indica la frecuencia?	MAYOR				
		¿Cada aspecto se inspecciona al menos una vez al año?	MAYOR				
	18.1.5	¿El personal que realiza las autoinspecciones está calificado y capacitado en buenas prácticas de manufactura?	CRITICO				
		¿Se ha documentado esa capacitación?	CRITICO				
	18.1.6	¿Se utiliza alguna guía para realizar las autoinspecciones?	INFORMATIVO				
		¿Cuál?	INFORMATIVO				
18.2		AUDITORÍAS					



Capítulo	Artículo	TITULO	CRITERIO	SI	NO	NA	OBSERVACIONES
		Gran volumen.	INFORMATIVO				

Capítulo	Artículo	TITULO	CRITERIO	SI	NO	NA	OBSERVACIONES
A.1		GENERALIDADES					
	A 1.2	¿La producción de productos farmacéuticos estériles se realiza en instalaciones especiales para minimizar el riesgo de contaminación?	CRITICO				
	A.1.3 A.6.7	¿El ingreso de materiales, equipo y personal, a las áreas estériles se realiza por medio de esclusas?	CRITICO				
	A 1.4	¿Las siguientes operaciones se llevan a cabo en áreas separadas dentro del área limpia?					
		a - Preparación de materiales.	CRITICO				
		b- Producción	CRITICO				
		c- Esterilización	CRITICO				
	A 1.5	¿Cuál es la metodología de esterilización de los productos fabricados?					
		a- Producción aséptica.	INFORMATIVO				
		b- Con esterilización final.	INFORMATIVO				
		c- Esterilización con filtración.	INFORMATIVO				
	A 1.6	¿El diseño de las áreas garantiza la calidad del aire en reposo y en funcionamiento?	CRITICO				
	A 1.7	¿Cumplen las áreas de fabricación de estériles con las características exigidas del aire, en grados?	CRITICO				
		a- A					
		b- B					
		c- C					
		d- D					
	A 1.8	¿Se controla el nivel de partículas de los distintos grados en las áreas en funcionamiento?	CRITICO				
		¿Existen registros?	MAYOR				
	A 1.9	¿Se realizan los controles microbiológicos de las áreas en funcionamiento?	CRITICO				



Capítulo	Artículo	TITULO	CRITERIO	SI	NO	NA	OBSERVACIONES
		¿Existen registros?	MAYOR				
	A.1.10	¿Se tienen establecidos límites de alerta?	MAYOR				
		¿Se documentan y se llevan a cabo las acciones correctivas al sobrepasar estos límites?	MAYOR				

Capítulo	Artículo	TITULO	CRITERIO	SI			NO			NA	OBSERVACIONES			
				Esterilización terminal			Filtración esterilizante					Llenado aséptico		
				SI	NO	N.A.	SI	NO	N.A.			SI	NO	N.A.
		ANEXO A:												
		A. FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS ESTÉRILES												
A.2		PRODUCCIÓN ASÉPTICA												
	A.2.1	¿La producción aséptica se realiza con materiales estériles?	CRITICO											
	A.2.2	¿Se realiza en un ambiente grado A con un entorno grado B?	CRITICO											
	A.2.3	¿Existe un procedimiento para el traslado de los recipientes parcialmente cerrados?	MAYOR											
		¿Se realiza el traslado en un ambiente grado A con un entorno grado B?	CRITICO											
		¿La operación de lavado de frascos y de ampollas vacías, se efectúa en un área clase D como mínimo?	MENOR											
A.3		PRODUCCIÓN CON ESTERILIZACIÓN FINAL												
	A.3.1	¿Las soluciones se elaboran como mínimo en un ambiente de grado C?	MAYOR											
		¿El llenado de preparaciones parenterales se efectúa en un área de trabajo con flujo laminar grado A?	CRITICO											
		¿El llenado de preparaciones no parenterales se efectúa en un ambiente grado C?	MAYOR											
		¿La elaboración y llenado de productos estériles semisólidos se realizan en un ambiente grado C?	MAYOR											
A.4		PRODUCCIÓN CON ESTERILIZACIÓN POR FILTRACIÓN												



Capítulo	Artículo	TITULO	CRITERIO	SI	NO	NA	OBSERVACIONES
	A.4.1	Se realiza el llenado en una área de trabajo bajo alguna de las siguientes condiciones:					
		Grado A con ambiente grado B.	MAYOR				
		Grado B con ambiente grado C.	MAYOR				

Capítulo	Artículo	TITULO	CRITERIO	SI	NO	NA	OBSERVACIONES
A.5		PERSONAL					
	A.5.1	¿Se cuenta con el número mínimo de personas en las áreas de producción aséptica?	INFORMATIVO				
		¿Se realizan las inspecciones y controles de las áreas limpias, demuestran que el número mínimo de personas no produce contaminación?	MAYOR				
	A.5.2	¿El personal (incluido el de limpieza y mantenimiento) se somete regularmente a capacitación en BPM de productos estériles?	MAYOR				
		¿Existen registros?	MAYOR				
	A.5.3	¿El personal a cargo de la producción de productos estériles cumple con los procedimientos de higiene y limpieza?	MAYOR				
		¿Comunican a sus superiores cualquier detrimento de salud?	CRITICO				
		¿Existen registros?	MAYOR				
		¿Se efectúan exámenes médicos periódicos al personal?	MAYOR				
		¿Existen registros?	MAYOR				
	A.5.4	¿Existen procedimientos para el ingreso a las áreas limpias?	MAYOR				
	A.5.5	¿Existen registros?					
	A.5.6	¿Se utiliza vestimenta acorde a las áreas y tareas que se	MAYOR				



Capítulo	Artículo	TITULO	CRITERIO	SI	NO	NA	OBSERVACIONES
		realizan, según procedimiento?					
	A.5.7	¿Los uniformes para el área aséptica están limpios y en buenas condiciones?	MAYOR				
	A.5.9	¿Son esterilizados previo a su uso, existen registros?	CRITICO				
	A.5.8	¿Se realiza el lavado de uniformes en un área limpia y exclusiva?	MAYOR				
		¿En el procedimiento escrito se declara la precaución para evitar adherencia de partículas?	MAYOR				
		¿Existe y se cumple los procedimientos para lavado de uniformes?	MAYOR				
A.6		INSTALACIONES					
	A.6.1	¿Las instalaciones están diseñadas a fin de permitir que todas las operaciones puedan ser observadas desde el exterior, para fines de supervisión y control?	CRITICO				
		¿Existen áreas separadas físicamente para cada una de las etapas de producción?	CRITICO				
	A.6.2	¿Las paredes, pisos, techos y curvas son superficies lisas e impermeables, que permitan la aplicación de agentes de limpieza y sanitizantes?	CRITICO				
	A.6.3	¿En caso de existir cielos falsos o cielos rasos, son lisos y sellados herméticamente?	CRITICO				
	A.6.4	¿Las tuberías, ductos y otros servicios se encuentran empotrados e instalados de manera que faciliten su limpieza?	CRITICO				
		¿Las tuberías fijas de servicio están identificadas indicando además la dirección del flujo si fuera necesario?	MENOR				
		¿Las instalaciones eléctricas visibles están en buen estado de conservación?	MAYOR				
	A.6.6	¿Los vestidores están diseñados con esclusas con diferenciales de presión?	CRITICO				
		¿El vestidor en su etapa final tiene en estado de reposo, el	MAYOR				



Capítulo	Artículo	TITULO	CRITERIO	SI	NO	NA	OBSERVACIONES
		mismo grado del área a que conduce como mínimo?					
		¿Está ubicado el lavado de manos en la primera parte del vestidor?	MAYOR				
	A.6.8	¿Disponen las esclusas de un sistema para prevenir la apertura simultánea de las puertas?	MAYOR				
	A.6.9	¿Qué grado de aire existen en las esclusas?	INFORMATIVO				
		Grado A.					
		Grado B.					
		Grado C.					
		Grado D.					
		¿De acuerdo a la clasificación anterior, existen registros de control de aire?	MAYOR				
	A.6.10	¿Se verifica la efectividad de las esclusas, considerando?					
		Proceso de transferencia.	MAYOR				
		Calidad del aire interior y exterior.	MAYOR				
		Sanitización.	MAYOR				
		¿Existen registros de la efectividad de las esclusas?	MAYOR				
	A.7	SISTEMAS DE AIRE					
	A.7.1	¿Existen gradientes de presión entre las áreas?	CRITICO				
		¿En las áreas de ambiente controlado (B,C,D) existe registros del número de renovaciones horarias?	MAYOR				
	A.7.2	¿El sistema de alarma detecta fallas en el suministro de aire?	CRITICO				
		¿Se dispone de manómetros para registrar diferenciales de presión?	MAYOR				
		¿Los diferenciales de presión se registran periódicamente?	MAYOR				
	A.7.3	¿Las operaciones de mantenimiento y reparaciones en la medida de lo posible, se realiza fuera del área estéril?	MAYOR				
		¿Existe un procedimiento que garantice la no contaminación cuando el mantenimiento y reparaciones se	CRITICO				



Capítulo	Artículo	TITULO	CRITERIO	SI	NO	NA	OBSERVACIONES
		realicen en el área estéril?					
		¿Se verifica la integridad y sellado de los filtros?	MAYOR				
		¿Existe un procedimiento de revisión y cambio de los filtros?	MAYOR				
		¿Existen registros?	MAYOR				
A.8		SISTEMAS DE AGUA					
	A.8.1	¿El agua para la producción de productos estériles cuenta con los siguientes procedimientos?	CRITICO				
		Manipulación.					
		Distribución.					
		Almacenamiento.					
		Conservación.					
		¿Existe registros que demuestren que se evita el crecimiento microbiano?	MAYOR				
	A.8.2	¿La obtención del agua para estériles tiene como base agua tratada con mecanismos de purificación?	INFORMATIVO				
		¿Qué sistema de tratamiento se emplea para la obtención de agua para productos estériles?	INFORMATIVO				
		¿En caso de realizarse sanitización química se investiga la existencia de residuos de los agentes sanitizantes?	CRITICO				
		¿Existen registros?	MAYOR				
	A.8.3	¿Se monitorea periódicamente el agua, para la evaluación de contaminación química, microbiológica y endotoxinas?	CRITICO				
	A.8.4	¿Existen diagramas del sistema de tratamiento, planos de la red de distribución, puntos de muestreo y rotación?	MAYOR				
		¿Existen registros de los resultados del monitoreo?	MAYOR				
	A.8.5	¿Cuándo se requiera almacenar agua, al ser utilizado en producción, se garantiza la calidad de la misma?	INFORMATIVO				
		¿Existen controles?	CRITICO				



Capítulo	Artículo	TITULO	CRITERIO	SI	NO	NA	OBSERVACIONES
		¿Existen registros?	CRITICO				
		¿Está construido el tanque de material sanitario?	MAYOR				
		¿Tiene filtro de venteo hidrófobo absoluto?	MAYOR				
		¿Se realizan controles periódicos de su integridad?	MAYOR				
		¿Existen registros?	MAYOR				
		¿Las tuberías de distribución del agua hasta los puntos de uso son de material sanitario?	MAYOR				
	A.8.6	¿Se aprueba por control de calidad, el agua a utilizar para cada lote de fabricación?	CRITICO				
		¿Existen registros de esta evaluación?	MAYOR				
A.9.0		EQUIPO					
	A.9.1	¿Qué métodos se usan para la esterilización de los equipos?	INFORMATIVO				
		a- Vapor.					
		b- Calor seco.					
		c- Otros.					
		¿Los hornos de secado y de vapor tienen registros de temperatura y tiempo de esterilización?	CRITICO				
		¿Los ciclos de despirogenado están validados?	CRITICO				
		¿Existen registros?	MAYOR				
	A.9.2	¿El diseño de los equipos, accesorios y servicios permiten que las operaciones de mantenimiento y las reparaciones se realicen fuera de las áreas limpias?	MAYOR				
		¿Se sanitiza y esterilizan las partes de los equipos que fueron reparados antes de ingresar a las áreas?	CRITICO				
		¿Existen registros de estas esterilizaciones?	MAYOR				
	A.9.3	¿Existe un procedimiento para dar mantenimiento a los equipos dentro del área?	MAYOR				
		¿Los instrumentos y herramientas se sanitizan y esterilizan antes de ingresar?	CRITICO				



Capítulo	Artículo	TITULO	CRITERIO	SI	NO	NA	OBSERVACIONES
		¿Se sanitiza el área, después de efectuado el mantenimiento del equipo?	CRITICO				
	A.9.4	¿Existe un procedimiento de mantenimiento preventivo?	MAYOR				
		Existe un programa de mantenimiento preventivo para: Los equipos.	CRITICO				
		Los sistemas de esterilización.					
		Los sistemas de aire.					
		Los sistemas de tratamiento y almacenamiento de agua.					
A.10		SANITIZACIÓN					
	A.10.1	¿Existe un procedimiento para la sanitización de las áreas limpias?	MAYOR				
		¿Existen registros?	MAYOR				
		¿Existe un programa de rotación de los sanitizantes?	MAYOR				
		¿Existen registros de estas rotaciones?	MAYOR				
	A.10.2	¿Los detergentes y sanitizantes están sometidos a control microbiológico así como sus diluciones?	MAYOR				
		¿Existen registros de estos controles?	MAYOR				
		¿Existe un procedimiento para la preparación almacenamiento, rotulación y conservación de las soluciones sanitizantes y detergentes?	MAYOR				
	A.10.3	¿Existe un programa para el monitoreo del conteo microbiano de aire, superficies y de partículas?	MAYOR				
		¿Existen registros de estos monitoreos y se incluye en la orden de producción?	CRITICO				
		¿Existen controles de las áreas, aún si no están produciendo?	MAYOR				
A.11		PRODUCCIÓN					
	A.11.2	¿Es el movimiento del personal controlado y metódico?	MAYOR				
		¿Se controla la temperatura y la humedad?	MAYOR				
	A.11.3	¿Se reduce al mínimo la presencia de envases y materiales	MAYOR				



Capítulo	Artículo	TITULO	CRITERIO	SI	NO	NA	OBSERVACIONES
		que puedan desprender fibras?					
		¿Se evita completamente estos materiales cuando se está efectuando un proceso aséptico?	MAYOR				
	A.11.4	¿Existe un procedimiento para la manipulación de los componentes, envases y equipos de forma que no se contaminen después de su sanitización?	MAYOR				
		¿Se identifican adecuadamente de acuerdo a la etapa del proceso?	MAYOR				
	A.11.5	Se determina de acuerdo a un procedimiento el tiempo máximo permitido para el intervalo de las operaciones de:					
		Lavado.	MAYOR				
		Secado.	MAYOR				
		Esterilización de componentes.	MAYOR				
		Esterilización de los recipientes de productos a granel.	MAYOR				
		Esterilización de equipos, cuando aplique.	MAYOR				
	A.11.6	¿Se define 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?	MAYOR				
		¿Se toma en cuenta su composición y el método de almacenamiento previsto?	MAYOR				
	A.11.7	¿Se verifica el límite microbiano máximo permitido de la esterilización del producto?	CRITICO				
		¿Son las soluciones especialmente las parenterales de gran volumen, pasadas a través de un filtro de esterilización inmediatamente antes del proceso de llenado?	MAYOR				
		¿Se protegen todos los orificios de salida de presión de los recipientes cerrados herméticamente que contienen las soluciones acuosas?	MAYOR				
	A.11.8	¿Existe un procedimiento para el ingreso de los materiales, envases y equipos al área limpia?	MAYOR				



Capítulo	Artículo	TITULO	CRITERIO	SI	NO	NA	OBSERVACIONES
	A.11.9	¿Se suministran los gases no combustibles filtrados a través de filtros de retención microbiana?	MAYOR				
	A.11.10	¿Se realizan la comprobación de las operaciones de asepsia empleando medio de cultivo que estimulan el crecimiento microbiano, en las condiciones normales de trabajo y a intervalos regulares?	MAYOR				
		¿Se realizan sobre un mínimo de 3,000 unidades o acorde a la capacidad del equipo?	MAYOR				
		¿Se considera no conforme el ensayo que obtiene una cifra mayor al 0.1% de las unidades contaminadas?	MAYOR				
		¿Existen registros de estos ensayos?	MAYOR				
		¿Se investigan las causas de cualquier contaminación detectada?	MAYOR				
		¿Existen registros de estas investigaciones?	MAYOR				
		¿Existen registros de las acciones tomadas en estos casos?	MAYOR				
A.12		ESTERILIZACIÓN					
	A.12.1	¿Qué método de esterilización se emplea?	INFORMATIVO				
		a) Calor húmedo o seco.					
		b) Óxido de etileno.					
		c) Filtración.					
		d) Radiación ionizante.					
		e)Otros:					
	A.12.2	¿Se validan y documentan los procesos de esterilización?	CRITICO				
	A.12.3	¿Se demuestra que el proceso de esterilización es eficaz para alcanzar los niveles de esterilización deseados, según procedimiento escrito?	MAYOR				
		¿Existen registros?	MAYOR				
		¿Se verifica a intervalos programados, como mínimo una vez al año la validez del proceso de esterilización?	MAYOR				
		¿Se verifica cada vez que se han realizado modificaciones	MAYOR				



Capítulo	Artículo	TITULO	CRITERIO	SI	NO	NA	OBSERVACIONES
		significativas al equipo?					
	A.12.4	¿Cuándo se utilizan indicadores biológicos, que precauciones se adoptan para evitar la transferencia de contaminación microbiana a partir de los mismos?	INFORMATIVO				
	A.17.5	¿Se almacenan y utilizan de acuerdo a las instrucciones y precauciones del fabricante?	MAYOR				
		¿Se verifica su calidad?	INFORMATIVO				
		¿Existen registros?	CRITICO				
	A.12.5	¿Existen procedimientos escritos para evitar la confusión de los productos que han sido esterilizados de aquellos que no lo han sido?	MAYOR				
	A.12.6	¿Existen registros de cada ciclo de esterilización?	MAYOR				
A.13		ESTERILIZACIÓN POR CALOR					
	A.13.1	¿Se registra cada ciclo de esterilización mediante equipo calificado?	CRITICO				
		¿En el momento de validación se determinó el punto más frío de la carga o de la cámara cargada?	MAYOR				
		¿Son los controles realizados parte del registro del lote?	MAYOR				
	A.13.2	¿Se determina el tiempo necesario para que la carga alcance la temperatura requerida, antes de iniciar el cómputo del tiempo de esterilización?	MAYOR				
		¿Existe registros?	MAYOR				
A.14		ESTERILIZACIÓN POR CALOR HÚMEDO					
	A.14.1	¿Se utiliza la esterilización por calor húmedo únicamente para esterilizar materiales que puedan humedecerse y para soluciones acuosas?	INFORMATIVO				
		¿Se registra la temperatura y la presión durante todo el ciclo de esterilización?	MAYOR				
		¿Se comprueba la ausencia de fugas en la cámara cuando forma parte del ciclo una fase de vacío?	MAYOR				
	A.14.2	¿El material de empaque impide la contaminación después	CRITICO				



Capítulo	Artículo	TITULO	CRITERIO	SI	NO	NA	OBSERVACIONES
		de la esterilización?					
	A.14.3	¿El vapor que se utiliza en la esterilización tiene la calidad necesaria y no contiene aditivos en un grado que pudiera provocar la contaminación del producto o del equipo?	MAYOR				
A.15		ESTERILIZACIÓN POR CALOR SECO					
	A.15.1	¿El aire suministrado a la cámara de esterilización pasa a través de filtro HEPA?	MAYOR				
		¿El aire suministrado a la cámara de esterilización circula manteniéndose con presión positiva?	MAYOR				
		¿Cuándo el objetivo es eliminar los pirógenos se utilizan como parte de la validación pruebas con cargas de endotoxinas?	CRITICO				
A.16		ESTERILIZACIÓN POR RADIACIÓN					
	A.16.1	¿Se utiliza la esterilización por radiación principalmente para esterilizar materiales y productos sensibles al calor?	INFORMATIVO				
		¿Está documentada la investigación de los efectos nocivos?	MAYOR				
	A.16.2	¿Se mide la dosis de radiación empleando dosímetros?	MAYOR				
		¿Indican una medida cuantitativa de la dosis recibida por el producto?	MAYOR				
		¿Cuándo se utilizan dosímetros plásticos se utilizan dentro del tiempo límite de su calibración?	MAYOR				
		¿Se verifican las absorbancias poco después de su exposición a la radiación?	MAYOR				
		¿Se utilizan simultáneamente indicadores biológicos?	MAYOR				
		¿Toda la información obtenida forma parte del registro del lote?	MAYOR				
	A.16.3	¿Se toman en cuenta los efectos de las variaciones en la densidad de los envases al realizar la validación del procedimiento de radiación?	MAYOR				
	A.16.4	¿Los procedimientos de manipulación de materiales evitan	CRITICO				



Capítulo	Artículo	TITULO	CRITERIO	SI	NO	NA	OBSERVACIONES
		la confusión entre materiales irradiados y no irradiados?					
		¿Se utilizan en cada paquete discos de color sensibles a la radiación para distinguir entre envases que se han sometido a la radiación y los que no?	INFORMATIVO				
	A.16.5	¿Se determina previamente la dosis de radiación total que debe administrarse en un periodo de tiempo?	INFORMATIVO				
		¿Existen registros?	MAYOR				
A.17		ESTERILIZACIÓN CON OXIDO DE ETILENO					
	A.17.1	¿En la validación del proceso se demuestra que no existe ningún efecto nocivo sobre el producto?	CRITICO				
		¿Se asegura que las condiciones y el tiempo son los requeridos para reducir el óxido de etileno a niveles permitidos?	INFORMATIVO				
		¿Existen registros?	MAYOR				
	A.17.2	¿Se toman precauciones para evitar la presencia de microorganismos, están descritos en el procedimiento?	MAYOR				
	A.17.3	¿Se establece antes de la exposición al gas, un equilibrio entre los materiales, la humedad y la temperatura y tiempo requerido por el proceso, según lo declare el procedimiento?	INFORMATIVO				
		¿Existen registros?	MAYOR				
	A.17.4	¿Se controla cada ciclo de esterilización con indicadores biológicos apropiados?	MAYOR				
		¿Se utilizan el número de unidades de indicadores de acuerdo al tamaño de la carga?	MAYOR				
		¿Son distribuidos en toda la carga?	MAYOR				
		¿Esta información se incluye en los registros del lote?	MAYOR				
	A.17.6	En cada ciclo de esterilización se llevan los siguientes registros: a) Tiempo empleado en completar el ciclo. b) Presión.	MENOR MENOR				

