

RESOLUCIÓN ADMINISTRATIVA N° 39 La Paz, 18 de septiembre de 2024

VISTOS Y CONSIDERANDOS:

Que, el Artículo 35 parágrafo I de la Constitución Política del Estado, señala que el Estado, en todos sus niveles, protegerá el derecho a la salud, promoviendo políticas públicas orientadas a mejorar la calidad de vida, el bienestar colectivo y el acceso gratuito de la población a los servicios de salud.

Que, el Artículo 37 de la Constitución Política del Estado Plurinacional de Bolivia, refiere lo siguiente: *“El Estado tiene la obligación indeclinable de garantizar y sostener el derecho a la salud, que se constituye en una función suprema y primera responsabilidad financiera. Se priorizará la promoción de la salud y la prevención de las enfermedades”*.

Que, el Artículo 41 de la Constitución Política del Estado Plurinacional de Bolivia, señala: I. *“El Estado garantizará el acceso de la población a los medicamentos”*. II. *“El Estado priorizará los medicamentos genéricos a través del fomento de su producción interna y, en su caso, determinará su importación”*. III. *“El derecho a acceder a los medicamentos no podrá ser restringido por los derechos de propiedad intelectual y comercialización, y contemplará estándares de calidad y primera generación”*.

Que, el Código de Salud de fecha 18 de julio de 1978, en su Artículo 3, dispuso que corresponde al Poder Ejecutivo, (actual Órgano Ejecutivo), a través del Ministerio de Previsión Social y Salud Pública (actual Ministerio de Salud y Deportes), la definición de la política nacional de salud, la normación, planificación, control y coordinación de todas las actividades en todo el territorio nacional, en instituciones públicas y privadas sin excepción alguna.

Que, el Artículo 15 de la Ley N° 1737, establece que toda materia prima e insumo importado para la elaboración de medicamentos deberá estar acompañado de la correspondiente certificación de calidad emitida por el laboratorio de origen o del país exportador, con constancia de su autorización de fabricación y certificado de Buenas Prácticas de Manufactura, establecido por la Organización Mundial de la Salud.

Que, el Artículo 19 de la Ley N° 1737, señala que, para la instalación y funcionamiento de laboratorios industriales farmacéuticos, se deberán cumplir con los siguientes requisitos: c) Cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura, Buenas Prácticas de Laboratorio, estar sujetos a inspecciones y auditorías técnicas periódicamente.

Que, de acuerdo al Artículo 6 del Reglamento a la Ley N° 1737 aprobado mediante Decreto Supremo N° 25235, señala que el Ministerio de Salud y Previsión Social hoy Ministerio de Salud y Deportes, a través de la Unidad de Medicamentos y Laboratorios, actualmente denominada Agencia Estatal de Medicamentos y Tecnologías en Salud – AGEMED, tiene a su cargo, la responsabilidad de regular las actividades que realicen las personas naturales y jurídicas, privadas, comunitarias, públicas, mixtas y cooperativas, que guarde específica e íntima relación con los servicios farmacéuticos y bioquímicos en el sector de medicamentos y tecnologías en salud.

Que, conforme al Artículo 29 del Reglamento a la Ley N° 1737 aprobado mediante Decreto Supremo N° 25235, establece que, a objeto de garantizar la calidad de los medicamentos, se

declaran adecuadas para Bolivia las Normas de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS y la correspondiente Guía de Inspecciones de Buenas Prácticas de Manufactura, las cuales se aplicarán con preferencia sobre las Normas ISO 9000.

Que, según el Artículo 31 del Reglamento a la Ley N° 1737 aprobado mediante Decreto Supremo N° 25235, señala que la calidad de los medicamentos, se certificará de acuerdo a normas internacionales establecidas por farmacopeas reconocidas por Ley, tanto para controles cualitativos y cuantitativos, como para esterilidad, estabilidad, biodisponibilidad, etc., debiendo para ello acreditarse el cumplimiento de Buenas Prácticas de Laboratorio y Buenas Prácticas de Manufactura, tanto para productos nacionales como para importados.

Que, de acuerdo al numeral 3.3.1.2. del Sistema Nacional de Vigilancia y Control de Medicamentos aprobado mediante Resolución Ministerial N° 0250 de fecha 14 de mayo de 2003, el Área de Vigilancia y Control de Medicamentos, es responsable de la vigilancia, control y verificación, de la aplicación y cumplimiento de la Ley del Medicamento No. 1737, Decreto Supremo Reglamentario No. 25235, Normas para Productos de Venta Libre, Normas Éticas para la Promoción de Medicamentos, Normas de Buenas Prácticas de Manufactura, Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura, así como otras disposiciones legales.

Que, conforme al numeral 4.2.1. del Sistema Nacional de Vigilancia y Control de Medicamentos, relativo a inspecciones o auditorías de Buenas Prácticas de Manufactura, señala en su inciso a) que las auditorias para cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura, estarán a cargo únicamente de los auditores farmacéuticos, dependientes de la autoridad competente, capacitados específicamente para este efecto. De la misma manera, el inciso b) del numeral señalado, menciona que las auditorias se llevarán a cabo en estricta aplicación de las normas de Buenas Prácticas de Manufactura, empleando la Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura y normas conexas.

Que, el Informe Técnico MSyD/AGEMED/ADARGE/IT/29/2024, de fecha 12 de septiembre de 2024, elaborado por la Lic. Gabriela Torrez López, Jefa de División de Asuntos Regulatorios y Gestión Estratégica a.i., dirigida hacia la Directora General Ejecutiva de AGEMED, dentro lo principal señala que tras una serie de reuniones desde el 7 de marzo 2024 hasta el 4 de julio de 2024, donde se identificó la necesidad de proyectar una Norma de Buenas Prácticas de Manufactura de Gases Medicinales, siendo que durante la Pandemia del Covid – 19, Bolivia experimentó una alta demanda de oxígeno medicinal para tratar a los pacientes afectados, esta situación resaltó la necesidad crítica de seguir normas adecuadas para la fabricación, control de calidad, almacenamiento, fraccionamiento, comercialización, distribución y transporte de los gases medicinales, asegurando que estos mantengan su calidad, seguridad, pureza e inocuidad cuando lleguen a los pacientes.

Que, el precitado Informe Técnico, señala que, el proyecto fue trabajado por la Industria Farmacéutica, quienes presentaron ante la mesa técnica de la AGEMED, el proyecto de Norma de Buenas Prácticas de Manufactura de Gases Medicinales, proyecto que fue revisado, analizado y complementado por el personal del Departamento de Vigilancia y Control, en la que se conformó la Mesa Técnica integrada por técnicos expertos externos en la rama, para la revisión de la Norma de Gases Medicinales, llevándose a cabo reuniones desde el mes de mayo hasta el mes de julio de 2024, levantándose las actas de reunión correspondientes.

Que, de acuerdo a Circular MSyD/AGEMED/CR/37/2024 de fecha 23 de julio de 2024, se hizo conocer que la Norma de Buenas Prácticas de Manufactura para Gases Medicinales, se

encontraba en consulta pública y disponible en la página web oficial de la AGEMED, dando la posibilidad a los interesados, que puedan presentar sus análisis y sugerencias de mejora del documento, en digital o en medio físico hasta el 09 de agosto de 2024.

Que, conforme la visión de la AGEMED de ser autoridad reguladora de medicamentos y tecnologías en salud de Bolivia, reconocida internacionalmente, basada en el desempeño ético, científico y de accionar transparente y con el objetivo de alcanzar la precalificación nivel IV como Autoridad Reguladora Nacional ante la OMS, dando cumplimiento a los indicadores de estándares internacionales de la OMS.

Que, a efectos de garantizar a la población boliviana, el acceso y disponibilidad de medicamentos seguros eficaces y de calidad a través de la acción reguladora de la AGEMED, se vio la necesidad de proyectar una Norma de Buenas Prácticas de Manufactura de Gases Medicinales.

Que, desde los resultados catastróficos que acarreó el Covid – 19 para la salud humana, en base a las necesidades que emergieron para apalea esta pandemia, se aprobaron una serie de disposiciones en particular, referidas al uso del oxígeno medicinal, como ser el Decreto Supremo N° 4304 de fecha 31 de julio de 2020 a través del cual, se declaró prioritario la importación de oxígeno líquido medicinal, de la misma manera, de acuerdo al Decreto Supremo N° 4467 de fecha 26 de febrero de 2021, por el cual se establecieron mecanismos que agilicen la importación de oxígenos líquido medicinal, de la misma manera el Decreto Supremo N° 4487 de fecha 14 de abril de 2021, por el cual se declaró de interés y prioridad nacional, el diseño, ejecución, equipamiento y puesta en marcha de plantas generadoras de oxígeno, considerando importante realizar las gestiones correspondientes para dar curso a la aprobación del proyecto de Norma de Buenas Prácticas de Manufactura para Gases Medicinales, cuyo producto garantizará la fabricación, control de calidad, almacenamiento, fraccionamiento, comercialización, distribución y transporte de gases medicinales para que su uso sea seguro, eficaz, y de calidad para satisfacer las necesidades de salud de la población, además de contar con una norma específica para este tipo de medicamentos y se pueda exigir durante las inspecciones y auditorias programadas.

Que, con objeto de que la Resolución Administrativa se ponga a conocimiento de los administrados, en cumplimiento al principio de publicidad, establecido en el Artículo 4 inciso m) de la Ley N° 2341 y conforme la Resolución Administrativa N° 356 de 17 de junio de 2020, dicha Resolución deberá ser publicada mediante la página web oficial de la AGEMED.

Que, el Decreto Supremo N° 2905 de fecha 21 de septiembre de 2016, crea la Agencia Estatal de Medicamentos y Tecnologías en Salud – AGEMED sobre la base de la Unidad de Medicamentos y Tecnologías en Salud – UNIMED y el Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos y Toxicología – CONCAMYT, desconcentrada del Ministerio de Salud y Deportes, en uso de sus atribuciones como Autoridad Reguladora Nacional, establece la calidad de los medicamentos que consume la población.

Que, a partir de la creación de la AGEMED el año 2016, el Ministerio de Salud y Deportes, desconcentró sus atribuciones hacia esta entidad desconcentrada, con objeto de que la misma regule las actividades que realicen las personas naturales y jurídicas, privadas, comunitarias, públicas, mixtas y cooperativas, en el ámbito de medicamentos y tecnologías en salud.

Que, conforme lo establecido en el Artículo 31 parágrafo I, incisos a), e) del Decreto Supremo N° 28631 que reglamentó la Ley N° 3351 de Organización del Poder Ejecutivo, por el cual se

establece que las entidades desconcentradas, se encuentran bajo dependencia directa del Ministro, además tienen independencia de gestión administrativa, financiera, legal y técnica sobre la base de la normativa interna del Ministerio.

Que, el Decreto Supremo N° 2905, en su Artículo 7 inciso a) señala que, la AGEMED entre otras funciones, tiene la de emitir licencias y autorizaciones previas de importación, apertura de empresas, cambios de razón social, certificaciones de buenas prácticas de manufactura o almacenamiento en el ámbito de regulación y fiscalización de medicamentos y tecnologías en salud, mediante Resoluciones Administrativas.

Que, desde la creación de la AGEMED, de acuerdo a lo establecido en el Artículo 3 del Decreto Supremo N° 2905, el cual señala que la AGEMED, es una institución pública desconcentrada del Ministerio de Salud y Deportes, con independencia de gestión, administrativa, financiera, legal y técnica, principalmente en aplicación de la atribución establecida en el Artículo 8 inciso c) del Decreto Supremo N° 2905 que señala como función de la Directora General Ejecutiva, la siguiente: “**Aprobar** reglamentos, directrices, protocolos, manuales y **normas técnico operativas** en el ámbito de medicamentos y tecnologías en salud mediante Resolución Administrativa”. (negrilla y subrayado incorporado). Así también, de acuerdo al inciso f) del Artículo 31 del Decreto Supremo 28631, la cual señala que las entidades desconcentradas mediante su Director General Ejecutivo, define los asuntos de su competencia mediante Resolución Administrativa.

Que, la AGEMED cuenta con atribuciones para aprobar normas técnico operativas en el ámbito de medicamentos y tecnologías en salud mediante Resolución Administrativa, en el presente caso, una Norma de Buenas Prácticas de Manufactura de Gases Medicinales, y como todo acto administrativo, el mismo cumple con los requisitos establecidos en los Artículos 27, 28, 29 y 30 de la Ley N° 2341 de Procedimiento Administrativo, referente al acto administrativo y sus elementos esenciales.

Que, de acuerdo al Informe Legal MSyD/AGEMED/ADAJ/IL/724/2024 de 18 de septiembre de 2024, concluye indicando lo siguiente, siendo que la Norma de Buenas Prácticas de Manufactura de Gases Medicinales, establece los requisitos que deben cumplir los gases medicinales en los procesos de fabricación, control de calidad, almacenamiento, fraccionamiento, comercialización, distribución y transporte por parte del fabricante, con el fin de proteger la vida y la salud humana, considerando además que no se opone, ni contradice la Norma de Buenas Prácticas de Manufactura, constituyéndose en una herramienta administrativa compatible y complementaria con la misma, por lo que corresponde su aprobación mediante Resolución Administrativa.

POR TANTO:

La Directora General Ejecutiva de la Agencia Estatal de Medicamentos y Tecnologías en Salud – AGEMED, en uso de las facultades y atribuciones que le confiere, el Decreto Supremo N° 2905 de 21 de septiembre de 2016 y normas conexas.

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO. Aprobar la **NORMA DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE GASES MEDICINALES**, misma que es parte integrante e indivisible de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO. El Departamento de Vigilancia y Control, la División de Asuntos

Regulatorios y Gestión Estratégica y los demás Departamentos y Divisiones de la AGEMED, quedarán a cargo de la implementación, cumplimiento y difusión de la presente Resolución Administrativa.

ARTÍCULO TERCERO. I. La presente Resolución Administrativa será publicada en la página web oficial de la AGEMED y entrará en vigencia a partir del día siguiente hábil al de su publicación.

II. La NORMA DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE GASES MEDICINALES será aplicable a partir del 2 de enero de 2025.

Regístrese, comuníquese, cúmplase y archívese.



Dra. Patricia Elsa Tames Porro
DIRECTORA GENERAL EJECUTIVA
AGENCIA ESTATAL DE MEDICAMENTOS
Y TECNOLOGÍAS EN SALUD
AGEMED



NORMA DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE GASES MEDICINALES

CONTENIDO

1. OBJETIVO.....	3
3. GLOSARIO.....	3
5. GESTIÓN DE CALIDAD.....	5
6. PERSONAL.....	6
7. DOCUMENTACIÓN.....	9
8. QUEJAS Y RECLAMOS.....	10
9. RETIROS DE PRODUCTO	10
10. AUDITORÍAS Y APROBACIÓN DE PROVEEDORES	11
12. EQUIPOS Y SERVICIOS	13
13. CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN	13
14. PRODUCCIÓN	14
15. CONTROL DE CALIDAD	17
16. CICLO DE VIDA DEL PRODUCTO Y MEJORA CONTINÚA	19
17. ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN.....	19
18. REFERENCIAS	21

INTRODUCCIÓN

Como consecuencia del uso del oxígeno en el tratamiento de pacientes con enfermedad por coronavirus (COVID-19), el Departamento de Políticas y Normas Sanitarias de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otros implicados en el suministro de oxígeno y la inspección de centros de producción de gases medicinales plantearon la urgencia de elaborar un texto de orientación sobre Buenas Prácticas de Manufactura de Gases Medicinales de la OMS.

Durante la pandemia de COVID-19, Bolivia experimentó una alta demanda de oxígeno medicinal para tratar a los pacientes afectados. Esta situación resalta la necesidad crítica de seguir normas adecuadas para la fabricación, control, almacenamiento, comercialización, fraccionamiento, distribución y transporte de los gases medicinales, asegurando que estos mantengan su calidad, seguridad, pureza e inocuidad cuando lleguen a los pacientes.

Para cumplimiento de esta normativa, Bolivia adopta oficialmente los informes y anexos respectivos Art. 3 de la Organización Mundial de la Salud, para las Buenas Prácticas de Manufactura: Informe No. 37 de la Serie de Informes Técnicos No. 908 para medicamentos en general, el Informe No. 50 de la Serie de Informes Técnicos No. 996 para medicamentos biológicos y los lineamientos complementarios de la OMS, de acuerdo al instructivo que la Agencia elabore para el efecto.

1. OBJETIVO

Las disposiciones establecidas en la presente normativa tienen como objetivo regular los requisitos técnicos contemplados en las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) de Gases Medicinales. Este reglamento especifica las condiciones y exigencias técnicas que deben cumplir los gases medicinales en las etapas de fabricación, control de calidad, almacenamiento, fraccionamiento, comercialización, distribución y transporte, a cargo del fabricante, con el propósito de salvaguardar la vida y la salud humana.

2. ALCANCE

La Norma de Buenas Prácticas de Manufactura de Gases Medicinales abarca a todos los procesos vinculados a la fabricación, control de calidad, almacenamiento, fraccionamiento, comercialización, distribución y transporte de gases medicinales, extendiéndose hasta las Estaciones de Gasificación. Los laboratorios fabricantes deberán incorporar todas sus Estaciones de Gasificación dentro de sus sistemas de gestión de calidad y cumplimiento normativo.

3. GLOSARIO

Las definiciones que figuran a continuación se aplican a los términos utilizados en esta norma.

- 3.1. **Buenas Prácticas de Manufactura (BPM):** Normas técnicas establecidas para todos los procedimientos de fabricación, control, almacenamiento, fraccionamiento, distribución y transporte destinados a garantizar la calidad uniforme y satisfactoria de los gases medicinales, dentro de los límites aceptados y vigentes para cada uno de ellos.
- 3.2. **Calificación:** Acción de documentar y comprobar que cualquier instalación, sistema o equipo está instalado apropiadamente, funciona correctamente y conduce a los resultados esperados.
- 3.3. **Cilindro:** Envase destinado a contener gases a baja o alta presión, comprimidos o licuados.
- 3.4. **Cisterna:** Contenedor térmicamente aislado fijado a un vehículo para el transporte de gas licuado o criogénico.
- 3.5. **Contaminación:** Impureza gaseosa procedente de un posible reflujo que permanece tras el pretratamiento de un cilindro antes de su envasado.
- 3.6. **Dewar:** Envases Criogénicos Móviles capaces de transportar productos en estado líquido.
- 3.7. **Envase criogénico móvil:** Termo o tanque criogénico que este en contacto con el gas medicinal en estado líquido. Los envases criogénicos móviles o Dewars son contenedor portátiles usados para almacenar producto líquido a baja presión y temperatura, pueden ser contenedores estacionarios o móviles, aislados al vacío para contener gas licuado.
- 3.8. **Envase primario:** Es aquel que está en contacto directo con el producto, lo contiene y protege frente a cualquier contacto externo. Debe cumplir ciertos requisitos: Tener resistencia física, asegurar la estabilidad y la calidad del producto. Existen varios tipos de envases primarios según las necesidades del cliente. Se pueden clasificar en:
 - (a) Cilindros;
 - (b) Tanques criogénicos móviles o semi móviles;
 - (c) Tanque estacionario criogénico;
 - (d) Cisterna criogénica de transporte (Camión cisterna).

- 3.9. **Fabricación:** Todas las operaciones que incluyan la adquisición de materiales y productos, producción, control de calidad, autorización de comercialización, almacenamiento, embarque de gases medicinales y los controles relacionados con estas operaciones.
- 3.10. **Fabricante:** Persona natural o jurídica que lleva a cabo las etapas de la fabricación.
- 3.11. **Gas:** Cualquier sustancia que sea completamente gaseosa a 1,013 bar y +20°C o que tenga una presión de vapor superior a 3 bar a +500 °C. Debiendo considerarse las condiciones de acuerdo a la presión y temperatura.
- 3.12. **Gas comprimido:** Gas envasado a presión, que existe únicamente en estado gaseoso dentro del envase que lo contiene, bajo condiciones normales de temperatura y presión.
- 3.13. **Gas criogénico:** Gas que se licúa por debajo de su punto de ebullición.
- 3.14. **Gas licuado:** Gas que, envasado a baja presión, es parcialmente líquido dentro del envase que lo contiene, bajo condiciones normales de temperatura.
- 3.15. **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.
- 3.16. **Impureza:** Sustancia o conjunto de sustancias extrañas a un cuerpo o materia que están mezcladas con él y alteran, en algunos casos, alguna de sus cualidades.
- 3.17. **Lote:** Corresponde a una cantidad definida de materia prima, material de envase o producto procesado, que se caracteriza por su homogeneidad. En el caso de los gases medicinales, el lote se define en función del tipo de envasado que se realiza.
- 3.18. **Por cilindro o dewars:** el lote lo conformarán los envases llenados de manera individual e ininterrumpida de modo que el producto se caracterice por su homogeneidad.
- 3.19. **Por gases envasados en rack o manifold:** el lote lo conformarán los envases llenados de manera ininterrumpida de modo que el producto se caracterice por su homogeneidad.
- 3.20. **Por camión cisterna:** el lote se conformará por la mezcla resultante del producto residual contenido por este, más la cantidad de producto agregado.
- 3.21. **Manifold:** Equipo o aparato diseñado para permitir que uno o más contenedores de gas se vacíen y se llenen al mismo tiempo.
- 3.22. **Paquete o rack:** Conjunto de cilindros unidos entre sí o no para ser transportados o almacenados.
- 3.23. **Patrones de medida:** Un patrón de medición es una representación física de una unidad de medición. Una unidad se realiza con referencia a un patrón físico arbitrario o a un fenómeno natural que incluye constantes físicas y atómicas.
- 3.24. **Prueba de presión hidrostática:** Prueba realizada, según lo exigido por la normativa nacional o regulaciones internacionales, con el fin de garantizar que los contenedores a presión son capaces de soportar presiones, hasta la presión de diseño.
- 3.25. **Purga:** Eliminación del producto gaseoso desde su envase. Este proceso se realiza abriendo la válvula de descarga del producto.
- 3.26. **Reclamo:** Toda expresión de insatisfacción y/o disconformidad oral, escrita o electrónica, proveniente de los clientes, usuarios o terceros afectados, sea justificada o no, sobre un producto, servicio o actividad realizada por la fábrica.
- 3.27. **Rechazo:** Cuando un equipo, cilindro, dewar y/o producto que por motivos de incumplimiento de condiciones y/o características no se deben llenar.
- 3.28. **Retiro:** Cuando un equipo, cilindro, dewar y/o producto que por motivos de incumplimiento de condiciones y/o características se debe llevar nuevamente a la fábrica para análisis y disposición según aplique.

- 3.29. **Separación del aire:** Separación del aire atmosférico en sus gases constituyentes.
- 3.30. **Tanque criogénico:** Envase usado para almacenar un producto líquido, en condiciones de baja presión y temperatura, que pueden ser estacionarios o móviles.
- 3.31. **Tanque de almacenamiento:** Tanque criogénico estacionario de gran capacidad de almacenamiento del producto en estado líquido que se localiza en el exterior de un recinto asistencial o de producción.
- 3.32. **Válvula:** Dispositivo para abrir y cerrar cilindros o envases criogénicos.
- 3.33. **Válvula antirretorno:** Dispositivo mecánico que permite el flujo en una sola dirección evitando el retorno de fluidos.
- 3.34. **Validación:** Los estudios de validación constituyen una parte esencial de las BPM y deben efectuarse conforme a protocolos definidos de antemano.

4. SIGLAS / ACRÓNIMOS

BPM: Buenas Prácticas de Manufactura

CONCAMYT: Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos y Toxicología de Bolivia.

HACCP: Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control

IFA: (Ingrediente Farmacéutico Activo) cualquier sustancia o mezcla de sustancias a ser usadas en la fabricación de un gas medicinal la cual ejerce una acción terapéutica.

POE: Procedimiento Operativo Estándar.

5. GESTIÓN DE CALIDAD

5.1. Gestión de Calidad, es un concepto amplio que abarca todos los aspectos que individual o colectivamente influyen en la calidad del gas medicinal; conjunto de medidas adoptadas con el fin de asegurar que los gases medicinales sean de la calidad necesaria para el uso al que están destinados. Por tanto, la Gestión de Calidad incorpora las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y factores, como el diseño y la elaboración del producto.

5.2 La alta dirección también debe asumir la responsabilidad de la calidad de los gases medicinales fabricados, controlados, almacenados, fraccionados, liberados, distribuidos y transportados.

5.3. Todas las partes del Sistema de Gestión de Calidad deben contar con los recursos y el mantenimiento adecuado.

5.4. El Sistema de Gestión de Calidad debe incorporar los principios de Buenas Prácticas de Manufactura, que debe aplicarse a las fases del ciclo de vida de los gases medicinales. Esto incluye etapas como la recepción de materiales, la fabricación, el llenado, pruebas, control, liberación, distribución y devolución del envase tras el uso de un gas medicinal.

5.5 El Sistema de Gestión de Calidad debe garantizar que:

- a) Los gases medicinales se fabriquen, controlen, almacenen, comercialicen, fraccionen, distribuyan y transporten en conformidad con las recomendaciones de la presente norma;
- b) Las funciones, responsabilidades y competencias de la alta dirección estén claramente especificadas en las descripciones de los puestos de trabajo;
- c) Las operaciones y otras actividades se describan claramente por escrito, como ser en procedimientos operativos estandarizados (POE) e instrucciones de trabajo;
- d) Se lleve a cabo la cualificación de los proveedores;

- e) Se tomen medidas para el suministro y uso correcto de los envases/contenedores y etiquetas con el fin de tener claridad y evitar confusión;
- f) Se realizan todos los controles necesarios;
- g) Existe un Sistema de Gestión de riesgos para la Calidad;
- h) Se llevan a cabo las calibraciones y las validaciones necesarias;
- i) El producto acabado se procesa y comprueba correctamente de acuerdo con los procedimientos y especificaciones definidos;
- j) Se comunican las desviaciones, las sospechas de defectos de productos, los resultados de pruebas fuera de especificación y cualquier otra no conformidad o incidente, se investigan y registran, se aplica un nivel adecuado de análisis de causa raíz durante dichas investigaciones con el fin de identificar la causa raíz más probable;
- k) Los cambios propuestos se evalúan y aprueban antes de su aplicación, teniendo en cuenta la notificación y aprobación reglamentarias cuando sea necesario; tras la aplicación de cualquier cambio de este tipo, debe llevarse a cabo una evaluación para confirmar que se han alcanzado los objetivos de calidad y que no se ve impactada la calidad del gas medicinal y que no se han producido efectos negativos no deseados en la calidad del producto;
- l) Se determinan y adoptan las medidas correctivas y preventivas adecuadas y apropiadas y, en caso necesario, se adopten procesos que garanticen la gestión de cualquier actividad subcontratada que pueda afectar a la calidad e integridad del producto;
- m) No se liberan ni suministran productos acabados antes de que la persona autorizada haya certificado que cada lote de producción ha sido fabricado y controlado de conformidad con las del producto, las recomendaciones de este documento y cualquier otro reglamento pertinente para la producción, el control y la liberación de estos productos;
- n) Existe un sistema de manejo de reclamos, devolución y retiro del producto del mercado;
- o) Existe un sistema de auditorías internas;
- p) Existen disposiciones adecuadas para garantizar que los gases medicinales se llenen, almacenen, distribuyan y posterior a su manipulación mantengan su calidad.

5.6. El Sistema de Gestión de riesgos para la Calidad debe abarcar un proceso sistemático para la evaluación, control, comunicación y revisión de los riesgos en la producción, envasado, almacenamiento, comercialización, fraccionamiento, distribución y transporte de gases medicinales y, en última instancia, proteger al paciente de recibir un producto erróneo o contaminado.

5.7. Se debe contar con personal responsable, de acuerdo con las funciones operativas que realicen, a fin de supervisar los procesos de la organización, de manera que siempre estén cubiertos todos los turnos y líneas de procesos por representantes de las unidades de fabricación y calidad.

6. PERSONAL

6.1 El personal implicado en la fabricación, control, certificación o liberación de un lote, almacenamiento, comercialización, fraccionamiento, distribución y transporte de gases medicinales debe poseer conocimiento suficiente para la operación, así como experiencia

práctica adecuada a sus funciones. Deben someterse a reconocimientos médicos antes de ser contratados y, posteriormente si así lo exige la legislación nacional.

6.2 El personal responsable profesional será el Regente Farmacéutico, Responsable o Jefe de Control de Calidad y Director Técnico.

6.3 El personal debe recibir la formación adecuada y continúa sobre las directrices pertinentes que cubran las BPM's y los procedimientos de la empresa.

6.4 El personal debe estar capacitado en los peligros y riesgos potenciales asociados a la fabricación y manipulación de gases medicinales.

6.5. El personal debe contar con la facultad necesaria para cumplir las tareas y responsabilidades asignadas. Las tareas respectivas pueden ser delegadas, siempre que lo sean a personas de un nivel de calificación adecuado. No deben existir vacíos ni superposiciones en las responsabilidades del personal en lo que respecta al cumplimiento de las BPM's.

6.6. El personal de los proveedores de servicios externos debe contar con la formación adecuada, especialmente cuando las actividades puedan influir en la calidad de los gases medicinales y envases, como el mantenimiento y la limpieza de cilindros y válvulas.

6.7 Todo el personal debe conocer, comprender y aplicar los principios que rigen las BPM's relacionadas con sus funciones y deben recibir capacitación inicial y periódica, incluyendo instrucciones de seguridad e higiene, de acuerdo con sus necesidades.

PERSONAL CLAVE

6.8 El personal clave incluye al personal de planta, Regencia Farmacéutica - Control de Calidad y Director Técnico.

6.9 Los puestos claves deben ser ocupados por personas que trabajen a tiempo completo en la organización.

6.10 El personal clave indicado en el numeral 5.2. debe contar con educación técnica y/o universitaria y su formación académica debe incluir como mínimo el estudio de dos o más de las siguientes ciencias:

- a) Termodinámica;
- b) Mecánica de fluidos;
- c) Química;
- d) Generación de Potencia;
- e) Fisicoquímica;
- f) Control de Calidad
- g) Regulación Farmacéutica.

6.11 El personal clave debe tener experiencia en la fabricación, control de calidad o aseguramiento de la calidad de los productos fabricados según las funciones y responsabilidades inherentes al cargo que desempeñe.

6.12 La formación y práctica deben ser tales que les permitan tener criterio profesional para el entendimiento de los problemas prácticos que se planteen en la manufactura, control de calidad y aseguramiento de calidad de los productos fabricados.

6.13 El Director Técnico o cargo equivalente es responsable del cumplimiento de los requisitos técnicos y reglamentarios relacionados con la calidad de los productos y de la liberación de cada lote del producto terminado para la puesta en el mercado una vez

verificado su conformidad con las especificaciones autorizadas en la autorización de comercialización.

6.14 El Director Técnico es responsable de asegurar que se cumplan todas las disposiciones de la presente normativa independientemente de que intervenga directamente en su ejecución.

CAPACITACIÓN Y CALIFICACIÓN

6.15 El fabricante debe proporcionar capacitación al personal de acuerdo con un programa, preparado para todo el personal cuyas responsabilidades incluyan el ingreso a las áreas de manufactura, almacenes o los laboratorios de control (incluyendo el personal técnico, de mantenimiento y de limpieza) y para todo el personal que así lo requiera.

6.16 Además de la capacitación básica acerca de la teoría y práctica de las BPM's, el personal nuevo debe recibir capacitación adecuada sobre las funciones y responsabilidades que se le han asignado.

6.17 El programa de capacitación debe indicar como mínimo: Título de la capacitación, área a la que pertenecen el personal, instructores, frecuencia y sistema de evaluación de la comprensión de la capacitación, según se establezca en el procedimiento correspondiente.

6.18 La capacitación debe ser continua y periódicamente se debe evaluar su eficacia, quedando constancia escrita en un archivo específico que se debe habilitar para cada trabajador.

6.19 La capacitación en BPM debe incluir temas de reforzamiento cada vez que ocurran cambios en la normatividad o los procedimientos aplicables y/o adicionalmente cuando la organización lo considere conveniente.

6.20 Los programas y planes de capacitación aprobados deben estar disponibles y deben mantenerse registros de su cumplimiento.

6.21 Debe existir un plan de capacitación específico para el personal que trabaja en áreas donde la contaminación es un peligro, como, por ejemplo, áreas limpias o áreas donde se manipulan materiales altamente activos, tóxicos, infecciosos, inflamables o sensibilizantes.

6.22 Durante las sesiones de capacitación debe discutirse el concepto de aseguramiento de la calidad, así como todas aquellas medidas que puedan incrementar la comprensión e implementación de dicho concepto.

6.23 Los instructores deben estar preparados para impartir la capacitación asignada.

6.24 El fabricante debe definir y documentar los requisitos de calificación para todo el personal, ya sea temporal o permanente, de acuerdo con las características y complejidad de la actividad que desempeñe.

6.25 La calificación del personal debe ser demostrada a través de la combinación de educación, capacitación, habilidades y experiencia práctica.

6.26 Se deben establecer la frecuencia y métodos apropiados para llevar a cabo la recalificación del personal.

6.27 Es preferible que los visitantes y personal no capacitado no se les permita el ingreso a las áreas de fabricación, almacenes y control de calidad. Si ello es inevitable, las personas deben ser bien informadas de antemano, especialmente acerca de las exigencias de higiene y de uso de uniformes y equipos de seguridad adecuados, según se requiera. Además, dicho ingreso se debe supervisar cuidadosamente y debe estar registrado.

6.28 Los consultores y contratistas deben estar calificados para los servicios que los mismos proveen. Las evidencias correspondientes deben ser incluidas en los registros de calificación y deben incluir nombre, la experiencia y el tipo de servicio que presta. Deben realizar sus funciones sin poner en riesgo la calidad de los gases medicinales.

6.29 El fabricante debe establecer y mantener procedimientos apropiados para asegurar que el personal que cambia de puesto de trabajo dentro de la organización, reciba la capacitación necesaria antes de comenzar a desempeñar el nuevo cargo.

6.30 El personal temporal debe sujetarse a los mismos requisitos que el personal de base o permanente, previa inducción al puesto y a la actividad que va a realizar.

7. DOCUMENTACIÓN

7.1 Los Documentos Operativos Estandarizados y los documentos conexos, según proceda para la fabricación, control, almacenamiento, comercialización, fraccionamiento, distribución y transporte de gases medicinales, deben ser de conformidad con el Sistema de Gestión de Calidad.

7.2 Los documentos deben diseñarse, prepararse, revisarse y distribuirse con cuidado, de conformidad con el Sistema de Gestión de Calidad.

7.3 Los documentos deben ser autorizados (aprobados, firmados y fechados) por las personas responsables apropiadas. No debe modificarse ningún documento sin autorización y aprobación previas.

7.4 Los documentos deben tener un contenido inequívoco y estar ordenados. Debe indicarse claramente el título, la naturaleza y la finalidad.

7.5 Los documentos deben revisarse periódicamente y mantenerse actualizados.

7.6 No deben utilizarse documentos obsoletos.

7.7 Cuando los documentos requieran la introducción de datos, éstos deben ser claros, legibles e indelebles, de acuerdo con el Sistema de Gestión de Calidad e integridad de los datos.

6.8 Los registros deben realizarse o completarse cuando se lleve a cabo cualquier acción y de tal forma que todas las actividades significativas sean trazables y evidenciables.

6.9 Las etiquetas de los cilindros de gases medicinales deben ser claras e inequívocas, contener al menos la siguiente información:

- a) el nombre del gas medicinal;
- b) el número de lote asignado por el fabricante;
- c) la fecha de caducidad o de consumo preferente, si procede;
- d) las condiciones especiales de conservación o las precauciones de manipulación que puedan ser necesarias;
- e) las instrucciones de uso;
- f) las advertencias y precauciones;
- g) el nombre del fabricante;
- h) el Registro Sanitario emitido por la autoridad reguladora.

7.10 Deben estar disponibles las especificaciones y los procedimientos de ensayo autorizados.

7.11 Deben mantenerse registros de cada lote de gas fabricado.

PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDAR

7.12 Deben disponerse de POE's y registros asociados para, al menos:

- a) equipos;
- b) aparatos e instrumentos analíticos;
- c) mantenimiento y calibración;
- d) limpieza y desinfección;
- e) cuestiones relativas al personal, como formación, indumentaria e higiene;
- f) calificación y validación;
- g) auditoría interna;
- h) reclamos y quejas;
- i) retiro de producto.

7.13 Los POE's para la toma de muestras deben especificar la persona o personas autorizadas para tomar muestras y las instrucciones de muestreo.

7.14 Los POE's que describen los detalles del sistema de numeración de lotes (partida) deben garantizar que cada lote de gas medicinal se identifique con un número de lote específico.

7.15 Deben mantenerse registros de los análisis.

7.16 Se debe disponer de procedimientos escritos de liberación y rechazo de lotes de producción, en particular para la liberación del gas medicinal para su venta.

7.17 Deben mantenerse registros de la distribución de cada lote de gas medicinal.

7.18 Deben mantenerse registros de los equipos principales y críticos, según proceda, de todas las operaciones de calificación, calibración, mantenimiento, limpieza o reparación, incluidas las fechas y la identidad de las personas que han llevado a cabo dichas operaciones.

8. QUEJAS Y RECLAMOS

8.1 Debe existir un procedimiento escrito que describa el seguimiento de los reclamos.

8.2 Todo reclamo relativo a un defecto de un gas medicinal debe registrarse detalladamente e investigada a fondo.

8.3 Cuando sea necesario, deben tomarse las medidas de seguimiento apropiadas tras la investigación y evaluación de un reclamo. En caso necesario, se debe hacer seguimiento del lote o lotes.

8.4 Todas las decisiones tomadas y las medidas adoptadas a raíz de un reclamo deben registrarse y remitirse a los lotes correspondientes.

8.5 Debe informarse a las autoridades competentes si un fabricante estudia la adopción de medidas a raíz de la detección de problemas graves de calidad con un medicamento que pueda estar afectando a los pacientes.

9. RETIROS DE PRODUCTO

9.1 Debe existir un procedimiento escrito y autorizado que describa la gestión de retiro de gases medicinales.

9.2 El área de distribución será responsable de la ejecución y coordinación del retiro.

9.3 Dirección Técnica, Control de Calidad y/o Regencia Farmacéutica deben realizar la coordinación y logística necesaria para el recojo del lote observado.

9.4 Se debe determinar por escrito el procedimiento de la operación de retiro, el cual debe ser revisado y aprobado. Dicho retiro de un gas medicinal debe iniciarse con rapidez y más aún a nivel de instituciones prestadoras de servicios de salud.

9.5 El retiro de lote del mercado, se realizará cuando la empresa detecte un lote observado el cual no cumpla con los parámetros de calidad para oxígeno medicinal, o cuando el Laboratorio de Control de Calidad CONCAMYT emita un resultado por fuera de la especificación de calidad requerida, la entidad reguladora emitirá la correspondiente notificación a la empresa.

9.6 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.

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

9.8 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.

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

9.10 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.

10. AUDITORÍAS Y APROBACIÓN DE PROVEEDORES

10.1 Las auditorías internas deben llevarse a cabo de acuerdo con un procedimiento escrito y autorizado. El objetivo debe ser detectar cualquier deficiencia en la aplicación de las Buenas Prácticas de Manufactura y recomendar las medidas correctivas necesarias.

10.2 Las auditorías internas deben ser realizadas por un equipo de personal con conocimientos de la fabricación, control, almacenamiento, fraccionamiento, distribución y transporte de gases medicinales y en Buenas Prácticas de Manufactura.

10.3 El personal que realice las auditorías internas debe contar con el entrenamiento de auditor. Para ser nombrado auditor interno debe al menos acompañar una auditoría.

10.4 Las auditorías internas deben realizarse rutinariamente, mínimamente una vez al año y, además, podrán llevarse a requerimiento de gerencia.

10.5 Las auditorías internas deben cubrir, por ejemplo:

- a) personal;
- b) instalaciones;
- c) mantenimiento;
- d) equipos;
- e) producción;
- f) control de calidad;
- g) documentación, incluido el control de las etiquetas;
- h) saneamiento e higiene;
- i) validación y calificación;

- j) calibración;
- k) liberación de lotes;
- l) procedimientos de retirada;
- m) gestión de quejas y reclamos;
- n) resultados de auditorías internas anteriores y posibles medidas correctivas adoptadas.

10.6 Debe elaborarse un informe al término de la auditoría interna y presentarse en un tiempo para subsanar los hallazgos encontrados debiendo ser contemplado como tiempo máximo de 3 meses.

10.7 Debe aplicarse las recomendaciones apropiadas sobre medidas correctivas y aplicar un programa de seguimiento eficaz de acuerdo a lo establecido por cada empresa.

10.8 Debe verificarse la eficacia de las medidas correctivas adoptadas con las evidencias correspondientes de las mismas.

10.9 Las auditorías internas podrán complementarse con una auditoría de calidad y ser realizadas por especialistas externos o independientes.

10.10 Los proveedores y contratistas deben ser evaluados antes de ser aprobados e incluidos en la lista de aprobados. La evaluación debe tener en cuenta historial del proveedor o contratista y la naturaleza de los materiales a suministrar o de los servicios a contratar. Si se requiere una auditoría interna, ésta se debe determinar la capacidad del proveedor o contratista para ajustarse a las Buenas Prácticas de Manufactura o a las normas aplicables.

11. INFRAESTRUCTURA

11.1 Las instalaciones en los que se fabriquen gases medicinales deben estar situados, diseñados, construidos y mantenidos de forma que se puedan adaptar a las operaciones a realizar.

11.2 La disposición y el diseño de las instalaciones deben tener por objeto reducir al mínimo el riesgo de errores, mezclas, contaminación y contaminación cruzada. Además, debe permitir una limpieza y un mantenimiento eficaz sin irrumpir en la calidad de los productos.

11.3 Las instalaciones deben disponer de espacio suficiente para las operaciones de fabricación, control de calidad y almacenamiento.

11.4 Debe haber:

- a) zonas marcadas separadas para los distintos gases;
- b) identificación y separación claras de los cilindros y recipientes criogénicos móviles en las distintas fases del proceso (por ejemplo, "cilindros llenos criogénicos móviles", "en espera de comprobación", "en espera de llenado", "cuarentena", "certificado", "rechazado", "entregas preparadas", "cilindros vacíos/recipientes criogénicos domésticos").

El método utilizado para alcanzar estos distintos niveles de segregación dependerá de la naturaleza, el alcance y la complejidad de la operación global. Pueden utilizarse zonas de suelo marcadas, tabiques, barreras, señales, etiquetas u otros medios apropiados. La segregación de los productos puede ser electrónicamente mediante un sistema electrónico validado siempre que se cumplan las normas para los cilindros y los recipientes se mantengan.

11.5 Los cilindros llenos o recipientes criogénicos móviles deben almacenarse y transportarse de una manera segura que garantice que serán entregados en un estado

limpio, compatible con el entorno en que se utilizarán. Deben preverse condiciones específicas de almacenamiento según sea necesario (por ejemplo, para mezclas gaseosas en las que se produce una separación de fases al congelarse).

12. EQUIPOS Y SERVICIOS

12.1 El equipo y los servicios deben seleccionarse, situarse, construirse y ser mantenidos en función de las operaciones que deban realizarse.

12.2 La disposición, el diseño, la instalación y la utilización de los equipos y servicios deben minimizar el riesgo de errores y permitir una limpieza y mantenimiento eficaces para evitar la contaminación cruzada, la acumulación de polvo o suciedad y, en general, cualquier efecto adverso sobre la calidad de los productos.

12.3 El equipo debe estar diseñado para garantizar que se introduce el gas correcto en el recipiente adecuado. Normalmente no debe haber conexiones cruzadas entre tuberías que transporten gases diferentes. Si se necesitan conexiones cruzadas (por ejemplo, al llenar el equipo con mezclas), la calificación y los controles deben garantizar que no se produzca ninguna conexión cruzada entre los distintos gases. Además, los colectores deben estar equipados con conexiones específicas. Estas conexiones pueden estar sujetas a normas internacionales o nacionales.

12.4 Los tanques y cisternas deben dedicarse a un tipo y calidad de producto definido. Cuando se utilicen cisternas no dedicados, los riesgos de contaminación deben ser evaluados y controlados.

12.5 Un sistema común de suministro de gas a manifolds de gases medicinales e industrial, sólo es aceptable si existe un método validado para evitar el reflujo desde la línea de gas industrial a la línea de gas medicinal.

12.6 Los manifolds de llenado y distribución deben estar dedicados a un solo gas medicinal o a una mezcla específica de gases medicinales. En casos excepcionales, las líneas de llenado utilizados para otros gases o para fines distintos de los médicos pueden ser aceptables en los manifolds dedicados a los gases medicinales, si está justificado y se realiza bajo control. En estos casos, la calidad de dicho gas o mezcla de gases debe ser al menos igual a la calidad requerida del gas medicinal, y deben mantenerse las normas de BPM. El llenado debe efectuarse mediante campañas.

12.7 Las operaciones de reparación, mantenimiento, limpieza y purga de los equipos no deben afectar negativamente a la calidad de los gases medicinales. Los procedimientos deben describir las medidas que deben adoptarse tras las operaciones de reparación y mantenimiento que impliquen violaciones de la integridad del sistema. Debe demostrarse que el equipo está libre de toda contaminación que pueda afectar negativamente a la calidad del producto acabado antes de ponerlo en servicio. Deben archivarse registros.

12.8 Debe existir un procedimiento que describa las medidas que deben adoptarse cuando una cisterna vuelva a entrar en servicio, por ejemplo, después de transportar gas industrial o después de una operación de mantenimiento. Esto debe incluir, por ejemplo, un cambio en la documentación de servicio y pruebas analíticas. Los métodos deben ser validados.

13. CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN

13.1 El alcance y la amplitud de la calificación y validación deben determinarse basándose en los principios de gestión de riesgos.

13.2 Debe llevarse a cabo una evaluación de riesgos que abarque, por ejemplo, las instalaciones, el equipo, los procesos, el llenado, el almacenamiento y la distribución de gases medicinales.

13.3 Deben mantenerse procedimientos, protocolos y registros autorizados.

14. PRODUCCIÓN

14.1 La fabricación de gases medicinales debe realizarse generalmente en equipos cerrados.

14.2. Los cambios en calidad del aire ambiente deben documentarse y evaluarse.

14.3 Deben determinarse y aplicarse controles para excluir los riesgos de contaminación.

14.4 Los datos e información de fabricación deben incluirse en los registros para cada lote de cilindros o contenedores criogénicos móviles producidos.

14.5 Deben mantenerse registros para cada lote de gas fabricado. Estos registros deben incluir información pertinente, según corresponda, como la siguiente:

- a) nombre del producto;
- b) número de lote;
- c) identificación de la persona o personas que lleven a cabo cada etapa significativa;
- d) equipo utilizado (como el manifold de llenado);
- e) cantidad de cilindros o contenedores criogénicos móviles antes del llenado, incluidas las referencias de identificación individual;
- f) operaciones de prellenado realizadas;
- g) parámetros clave necesarios para garantizar un llenado correcto en condiciones estándar;
- h) resultados de los controles adecuados para garantizar que los envases han sido llenados;
- i) cantidad de cilindros o contenedores criogénicos móviles rechazados con referencias de identificación individual y motivos del rechazo;
- j) detalles de cualquier problema o acontecimiento inusual y autorización firmada para cualquier desviación de las instrucciones;
- k) especificación del producto acabado y resultados de las pruebas de control de calidad (incluida la referencia del estado de calibración de los equipos) por la persona responsable, con fecha y firma;
- l) cantidad del lote;
- m) fecha de las pruebas y declaración de certificación;
- n) referencia de identificación del contenedor y cisterna en el que el lote está certificado del producto de origen.

14.6 Cada cilindro llenado debe ser trazable a aspectos significativos de las operaciones de producción y llenado.

14.7 Los cilindros y contenedores criogénicos móviles deben controlarse, prepararse, ser llenados y almacenados de manera que se eviten las mezclas. Los controles deben ser apropiados y pueden incluir etiquetado, codificación por colores, señalización o áreas separadas para facilitar la segregación de cilindros y contenedores medicinales e industriales.

14.8 No debe haber intercambio de cilindros o contenedores criogénicos móviles utilizados para gases medicinales e industriales en esta zona, a menos que todos cumplan las especificaciones de los gases medicinales y las operaciones de fabricación se realicen de acuerdo con las normas de BPM.

14.9 La producción mediante un proceso continuo, como la separación del aire, debe ser objeto a un control de calidad continuo. Los resultados de este control deben conservarse de forma que permitan la evaluación de tendencias.

14.10 La transferencia y el suministro de los productos en estado líquido deben cumplir los mismos requisitos que los aplicables para los gases medicinales.

14.11 El llenado de productos en estado líquido o gaseoso a cilindros o contenedores criogénicos móviles deben cumplir con los mismos requisitos que los gases medicinales.

14.12 Los requisitos aplicables a los cilindros también deben aplicarse al grupo de cilindros.

14.13 Deben llevarse registros de cada lote de producto en estado líquido transferido a la cisterna. Estos registros deben incluir información tal como la siguiente:

- a) nombre del producto;
- b) número de lote;
- c) referencia de identificación de la cisterna en el que el lote está certificado;
- d) fecha y hora de la operación de llenado;
- e) identificación de la persona o personas que efectúan el llenado de la cisterna;
- f) identificación de la persona o personas que llevan a cabo cada paso importante (como la recepción, el despeje de línea, la preparación antes del llenado y llenado);
- g) referencia a la cisterna suministradora y referencia a la fuente del producto en estado líquido, según proceda;
- h) detalles pertinentes relativos a la operación de llenado;
- i) equipo utilizado (como el contenedor de llenado);
- j) las operaciones de prellenado efectuadas;
- k) parámetros clave necesarios para garantizar un llenado correcto en condiciones estándar;
- l) un documento de respaldo de identificación del lote;
- m) especificación del producto acabado y resultados de las pruebas de control de calidad (incluida la referencia del estado de calibración del equipo de ensayo);
- n) detalles de cualquier problema o acontecimiento inusual, y autorización firmada para cualquier desviación de las instrucciones de llenado;
- o) identificación de la persona responsable autorizada, con fecha y firma.

Transferencia y entrega de líquido criogénico y licuado

14.14 La transferencia de líquidos criogénicos y licuados desde el almacenamiento primario, incluidos los controles previos a la transferencia, debe realizarse de acuerdo con procedimientos validados destinados a evitar cualquier contaminación. Los conductos de transferencia deben estar equipados con válvulas antirretorno o alternativas adecuadas. Las conexiones flexibles, las mangueras y conectores de acoplamiento deben lavarse con el gas correspondiente antes de su uso.

14.15 Las mangueras de transferencia utilizadas para llenar tanques y cisternas deben estar equipadas con conexiones específicas para el producto.

14.16 Se podrán añadir entregas de líquido criogénico a cisternas que contengan la misma calidad de producto, siempre que se pruebe una muestra para garantizar que la calidad del gas suministrado es aceptable.

Llenado y etiquetado de cilindros y contenedores criogénicos móviles

14.17 Antes de llenar los cilindros y contenedores criogénicos móviles, un lote o lotes de gas o gases deben determinarse, controlarse de acuerdo con las especificaciones y deben ser aprobados para el llenado.

14.18 En el caso de procesos continuos, deben realizarse controles adecuados durante el proceso para garantizar que el gas cumple las especificaciones.

14.19 Los cilindros, contenedores criogénicos móviles y válvulas deben ajustarse a especificaciones técnicas apropiadas y cualquier requisito pertinente de las autoridades reguladoras aplicables. Deben estar dedicados a un solo gas medicinal o a una mezcla determinada de gases medicinales.

14.20 Los cilindros deben estar codificados por colores de acuerdo con las normas pertinentes. Deben estar equipados preferentemente con válvulas de retención de presión mínima a menos que existan otros controles que garanticen la calidad e integridad del gas medicinal.

14.21 Los cilindros, los contenedores criogénicos móviles y las válvulas deben comprobarse antes de uso en la producción y mantenerse adecuadamente.

14.22 Los controles y las operaciones de mantenimiento no deben afectar a la calidad y la seguridad del gas medicinal. El agua utilizada para las pruebas de presión hidrostática de los cilindros debe ser, como mínimo, de calidad potable.

14.23 Como parte de las operaciones de control y mantenimiento, los cilindros deben contar con mantenimiento, los cilindros deben ser sometidos a una inspección visual antes para verificar de que no estén contaminados con agua u otros contaminantes.

14.24 Se debe realizar una inspección visual:

- a) cuando los cilindros, contenedores criogénicos móviles y válvulas sean nuevos y puestos inicialmente en servicio de gases medicinales;
- b) después de cualquier prueba de presión hidrostática reglamentaria o prueba equivalente, cuando se desmonte la válvula;
- c) siempre que se sustituya la válvula; después del montaje, la válvula debe mantenerse cerrada.

14.25 Las operaciones de mantenimiento y reparación de cilindros, contenedores criogénicos móviles y válvulas son responsabilidad del fabricante. En caso de subcontratación, sólo deben ser realizadas por subcontratistas y contratos aprobados, incluidos los acuerdos técnicos de los subcontratistas. Los subcontratistas deben ser auditados para garantizar que se mantienen las normas adecuadas.

14.26 Siempre que sea posible, se debe implantar un sistema que garantice la trazabilidad de los cilindros y contenedores criogénicos móviles.

14.27 Los controles a realizar antes del llenado deben efectuarse de acuerdo con un procedimiento autorizado. Deben observarse los siguientes controles:

- a) asegurarse de que se han retirado todas las etiquetas de lotes anteriores;

- b) la retirada y sustitución de las etiquetas dañadas de los productos;
- c) una inspección visual externa de cada cilindro, contenedor criogénico móvil y válvulas en busca de abolladuras, quemaduras de arco, escombros, otros daños o contaminación con aceite o grasa; si es necesario, se procederá a su limpieza.
- d) en cada conexión de salida del cilindro o contenedor criogénico móvil para determinar que es del tipo adecuado para el gas concreto de que se trate;
- e) en cilindros o contenedores criogénicos móviles para garantizar que cualquier prueba exigida por la normativa nacional o internacional (como la prueba hidrostática para cilindros).
- f) asegurarse de que cada cilindro está etiquetado según lo exigido.

14.28 Debe definirse un lote para las operaciones de llenado.

14.29 Los cilindros y contenedores criogénicos móviles que hayan sido devueltos para rellenarlos deben prepararse con cuidado a fin de minimizar el riesgo de contaminación. Estos procedimientos, que deben incluir operaciones de evacuación o purga, deben ser validados.

14.30 Deben efectuarse controles apropiados para asegurar que cada cilindro o contenedor criogénico móvil se ha llenado correctamente.

14.31 Cada cilindro lleno debe ser sometido a prueba de fugas utilizando un método apropiado antes de colocar el precinto o dispositivo inviolable. El método de prueba no debe introducir ningún contaminante en la salida de la válvula y, si procede, debe realizarse después de tomar cualquier muestra de calidad.

14.32 Después del llenado, las válvulas de los cilindros deben estar provistas de tapas para proteger las salidas de la contaminación. Los contenedores criogénicos móviles deben estar provistos de dispositivos a prueba de manipulaciones.

14.33 Cada cilindro o contenedor criogénico móvil deben estar etiquetados. Los folletos de información al paciente pueden estar disponibles electrónicamente.

14.34 En el caso de gases medicinales producidos mediante la mezcla de dos o más gases diferentes (en línea antes del llenado o directamente en los cilindros), el proceso de mezcla debe validarse para garantizar que los gases se mezclen correctamente en cada cilindro y que la mezcla sea homogénea.

15. CONTROL DE CALIDAD

15.1 Cada lote de gas medicinal (cilindros, contenedores criogénicos móviles y cisternas) debe ser analizado de conformidad con la autorización de comercialización, la especificación autorizada o la farmacopea, y debe llevarse un registro de los análisis, por ejemplo, un certificado de análisis.

Muestreo

15.2 Debe existir un procedimiento de muestreo autorizado con un plan de muestreo para el control de los gases medicinales.

15.3 En el caso de un solo gas medicinal:

- a) llenado a través de un manifold de varios cilindros, el gas de al menos un cilindro de cada ciclo de llenado del manifold debe comprobarse la identidad, presión y pureza cada vez que se cambien los cilindros del manifold;

- b) llenado en cilindros de uno en uno, el gas de al menos un cilindro de cada ciclo de llenado ininterrumpido debe someterse a pruebas de identidad, presión y pureza. (Un ejemplo de ciclo de llenado ininterrumpido es la producción de un turno utilizando el mismo personal, equipo y lote de gas a llenar).

15.4 En el caso de un gas medicinal producido mediante la mezcla de dos o más gases en un cilindro desde el mismo manifold, el gas de cada cilindro debe ser testeado para verificar la identidad, presión y pureza de cada componente.

15.5 Para los excipientes, en su caso, las pruebas de identidad podrían realizarse en un cilindro por ciclo de llenado del manifold (o por ciclo de llenado ininterrumpido en el caso de cilindros llenados de uno en uno). Podrán someterse a ensayo menos cilindros, en el caso de un sistema de llenado automático validado.

15.6 Los gases premezclados deben seguir los mismos principios que los gases simples cuando se realice un ensayo continuo en línea de la mezcla a llenar. Los gases premezclados deben seguir el mismo principio que los gases medicinales producidos por la mezcla de gases en los cilindros cuando no se realiza una prueba continua en línea de la mezcla a llenar.

15.7 La comprobación del contenido de agua debe realizarse, cuando sea necesario conforme a farmacopea.

15.8 Podrán justificarse otros procedimientos de muestreo y ensayo que proporcionen al menos un nivel de garantía de calidad equivalente.

15.9 Las pruebas finales de los contenedores criogénicos móviles deben incluir una prueba de ensayo e identidad en cada contenedor. Las pruebas por lotes sólo deben llevarse a cabo si se ha demostrado que los atributos críticos del gas restante en cada contenedor antes de rellenarlo. (Cuando los contenedores criogénicos móviles se calientan o se devuelven del mercado con producto residual, el gas generado al llenar el contenedor es suficiente para purgar el contenedor adecuadamente sin necesidad de purgarlo adicionales para eliminar cualquier contaminación atmosférica).

15.10 Los contenedores criogénicos retenidos por los clientes (hospitales, centros de salud, primer, segundo, tercer y cuarto nivel públicos y de la seguridad social de corto plazo, así como clientes privados sean clínicas o consultorios) recipientes criogénicos estacionarios y móviles que se rellenan en el lugar con cisterna deberán presentar copia del certificado de control de calidad de la empresa o fabricante.

15.11 Los registros de los análisis manuales deben incluir como mínimo lo siguiente:

- a) nombre del gas medicinal;
- b) número de lote;
- c) referencias a las especificaciones y procedimientos de pruebas pertinentes, tal como los aprobados en la autorización de comercialización;
- d) resultados de las pruebas y referencia a cualquier especificación (límites);
- e) fechas y números de referencia de las pruebas;
- f) identificación de las personas que hayan realizado las pruebas;
- g) fecha e identificación de las personas que verificaron las pruebas y los cálculos, en su caso;
- h) una declaración clara de liberación o rechazo (u otra decisión sobre la situación) y la fecha y firma de la persona responsable designada;

- i) una declaración clara del cambio de estado del producto sometido a ensayo. (cuando corresponda)

15.12 Los registros de los análisis automáticos deben incluir al menos lo siguiente:

- a) nombre del gas medicinal, hora y fecha, e identificación de la persona que inicia el análisis.
- b) análisis, las iniciales de la persona que inicia la prueba podrán registrarse automáticamente. La persona que inicia la prueba no es necesario que forme parte del departamento de control de calidad;
- c) número de lote;
- d) resultados de la prueba, referencia a los límites de especificación y declaración de aprobado o rechazado;
- e) una declaración clara del cambio de estado del producto sometido a ensayo.

En el caso de los sistemas automatizados, la persona que inicia el ensayo puede ser la misma persona responsable del llenado de los cilindros. La aprobación formal de los resultados de los ensayos puede ser realizada por la persona responsable a distancia para indicar la aprobación o el rechazo.

15.13 Para la cisterna de oxígeno criogénico utilizado para el llenado de recipientes criogénicos en las instalaciones del cliente, la certificación y liberación de lotes por la persona responsable podrán realizarse a posterior dentro de un plazo definido, siempre que el fabricante de gases medicinales pueda demostrar que el producto suministrado es adecuado para el uso del paciente.

15.14 No se requieren muestras de referencia ni de retención, a menos que se especifique lo contrario.

16. CICLO DE VIDA DEL PRODUCTO Y MEJORA CONTINÚA

16.1 Los fabricantes de gases medicinales deben considerar la adopción de un enfoque de ciclo de vida y la mejora continua. Estos principios deben aplicarse en las áreas pertinentes de instalación, equipo, instrumento, utilidad, producto y procesos.

16.2 Se debe identificar un medio para la mejora continua que permita optimizar la producción y el control, satisfaciendo al mismo tiempo la demanda actual de suministro y calidad de los gases medicinales.

17. ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN

Almacenamiento

17.1 Deben tomarse precauciones para evitar que personas no autorizadas entren en las zonas de almacenamiento.

17.2 Las zonas de almacenamiento deben estar cubiertas y tener capacidad suficiente para permitir el almacenamiento ordenado de los diferentes gases medicinales. En casos excepcionales en que esto no sea posible, como en el caso de paquetes de cilindros o cilindros de gran tamaño, la salida de gas debe protegerse de la contaminación ambiental.

17.3 Las zonas de almacenamiento deben estar diseñadas, construidas y mantenidas. Deben conservarse limpias, secas, haber suficiente espacio y ventilación en todas ellas.

17.4 Cuando se requieran condiciones especiales de almacenamiento, éstas deben ser controladas, vigiladas y registradas.

17.5 Los cilindros vacíos deben almacenarse por separado.

17.6 Debe disponerse de un procedimiento de limpieza por escrito que indique la frecuencia de limpieza y los métodos que se utilizan para limpiar las zonas de almacenamiento.

17.7 Debe existir un procedimiento escrito para el control de plagas.

17.8 Los cilindros rotos o dañados que ya no se puedan utilizar se retirarán de las existencias utilizables y se almacenarán por separado.

17.9 Debe realizarse una conciliación periódica de las existencias a intervalos definidos comparando las existencias reales y las registradas. Se deben identificar e investigar las discrepancias. Deben tomarse las medidas correctivas apropiadas.

Distribución

17.10 Los cilindros de gas llenos y los contenedores criogénicos móviles deben manipularse de manera que se garantice que se entregan a los clientes limpios y en buen estado.

17.11 Los gases medicinales deben transportarse de acuerdo con las condiciones indicadas en las etiquetas.

17.12 Se debe mantener en todo momento la identidad del producto, del lote y del contenedor. Todas las etiquetas deben permanecer legibles.

17.13 Los registros de distribución deben ser lo suficientemente detallados como para permitir su recuperación en caso necesario.

17.14 Para el transporte de los gases medicinales se debe disponer de vehículos con espacio suficiente.

17.15 Los vehículos deben mantenerse limpios y en buen estado.

17.16 No deben utilizarse vehículos ni equipos defectuosos. Éstos deben estar etiquetados como tales o retirados del servicio.

17.17 Deben establecerse procedimientos para el funcionamiento y mantenimiento de todos los vehículos y equipos.

17.18 Deben existir procedimientos escritos, programas y registros para la limpieza de cisternas y vehículos. Los agentes utilizados no deben tener ningún efecto adverso sobre la calidad del producto ni ser una fuente de contaminación.

17.19 Deben existir procedimientos documentados y detallados para el envío de gases medicinales. Los registros del despacho deben incluir información pertinente para permitir la trazabilidad. Estos registros deben facilitar la retirada de un lote de un gas medicinal siempre que sea necesario.

17.20 Los cilindros y los contenedores criogénicos móviles deben ser manipulados por personal autorizado.

17.21 Los procedimientos para el transporte deben garantizar que:

- a) no se pierda la identidad del gas medicinal;
- b) no haya riesgo de contaminación del gas medicinal;
- c) se tomen precauciones contra daños y robos;
- d) se mantienen las condiciones ambientales, si es necesario.

17.22 Las señales y advertencias apropiadas, cuando sea necesario, deben estar visibles en las cisternas y los vehículos.

18. REFERENCIAS

1. Anexo 5 Buenas prácticas de fabricación de gases medicinales de la OMS Informe 56.