

## PROTOCOLO SALUD, DESARROLLO SOCIAL Y DEPORTES

### PROTOCOLO PARA LA EXPEDICIÓN DE AUTORIZACIÓN DE INDUSTRIALIZACIÓN DE DERIVADOS DE CANNABIS CON FINES MEDICINALES Y DE INVESTIGACIÓN.

El presente protocolo se enmarca dentro de la Resolución Ministerio de Salud N° 1817/2013 Drogas vegetales, los preparados de drogas vegetales, los medicamentos herbario y la Disposición ANMAT N° 3602/2018 “Guía de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos de Uso Humano” que y las restantes disposiciones normativas vigentes en la materia. Este documento se pone a disposición de aquellos establecimientos que soliciten la habilitación como elaborador y/o fraccionador y/o importador de Drogas Vegetales, Preparados de Drogas Vegetales y/o Medicamentos Herbarios y/o Medicamentos Herbarios de Uso Tradicional.

Lo dispuesto en la presente resolución será aplicable al procesamiento de cannabis no psicoactivo cuando éste dé lugar a extractos, resinas o aceites cuyo contenido de THC no supere el 1 % en peso. En dichos casos el interesado deberá abstenerse de diluirlo.

El proyecto debe cumplir con todos los requisitos técnicos solicitados el instructivo pertinente. El autocultivo no requiere autorización de cultivo de plantas ni estará sometido a este documento. MINISTERIO DE SALUD Resolución 800/2021.

Este instructivo aplica a:

-Proyectos orientados al desarrollo de toda actividad industrial que se realice sobre una materia prima, producto elaborado o semielaborado de cannabis no psicoactivo, con destino a uso medicinal, terapéutico o científico.

-Proyectos orientados al cultivo e industrialización de cannabis no psicoactivo para uso medicinal humano.

Por consultas relacionadas con el presente instructivo, dirigirse a: [ucc@mendoza.gov.ar](mailto:ucc@mendoza.gov.ar)

Los proyectos deberán ser presentados de conformidad con el presente protocolo. En caso de que los mismos no se adecuen a la estructura que éste prevé o que no se presenten acompañados de la documentación solicitada, no se dará comienzo al proceso de evaluación técnica.

#### **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

**GC-MS/MS:** cromatografía gaseosa - espectrometría de masa

**LC-MS/MS:** cromatografía líquida - espectrometría de masa

**THC:**  $\Delta$ 9-tetrahidrocannabinol

**CBD:** cannabidiol

**RACME:** Red de Cannabis y sus Usos Medicinales del CONICET.

#### **DEFINICIONES**

La Ley 9298 y sus reglamentos contienen definiciones de términos, algunos de los cuales se repiten aquí para facilitar su uso. También se incluyen otras definiciones relevantes.

**Elaboración:** todas las operaciones realizadas en la preparación de un medicamento, desde la recepción de materiales, pasando por el procesamiento y acondicionamiento hasta su finalización como producto terminado.

**Persona autorizada:** persona/s calificada/s a la/s cual/es el responsable técnico le/s ha delegado la función de liberación/aprobación de materiales o productos. Sin embargo, el responsable técnico sigue manteniendo la responsabilidad ante la Autoridad Sanitaria.

**Persona calificada:** persona con antecedentes y experiencia científico-técnica que recibe entrenamiento y evaluación para realizar la función que se le asigna.

**Personal Clave:** el personal clave incluye al jefe de producción, al jefe de control de calidad, al Jefe de Garantía de Calidad, al Responsable Técnico y la/s persona/s autorizada/s, en este último caso si corresponde.

**Responsable Técnico:** persona reconocida por la Autoridad Sanitaria como poseedora de antecedentes y experiencia científico-técnica necesaria para asumir esa responsabilidad en la empresa, siendo para la República Argentina el Director Técnico.

**Servicios y/o Sistemas Críticos:** aquellos que influyen directamente en la calidad de los productos, como por ejemplo terceristas de elaboración, sistema de agua, sistema de aire, aire comprimido en contacto directo con producto y/o envase primario, entre otros.

**Materiales:** insumos que incluyen materias primas, productos intermedios, graneles, envases primarios y secundarios, rótulos o etiquetas, gases, solventes, excipientes y reactivos, según corresponda.

**Autoridades de control:** Instituciones públicas que expiden los dictámenes o disposiciones y realizan el control operativo y administrativo de las actividades autorizadas desde un enfoque de trazabilidad, sin perjuicio de las funciones que tienen otras instituciones.

**Cannabis:** Sumidades, floridas o con fruto, de la planta de cannabis (a excepción de las semillas y las hojas no unidas a las sumidades) de las cuales no se ha extraído la resina, cualquiera que sea el nombre con que se las designe.

**Cannabis psicoactivo:** Sumidades, floridas o con fruto, de la planta de cannabis (a excepción de las semillas y las hojas no unidas a las sumidades) de las cuales no se ha extraído la resina, cualquiera que sea el nombre con que se las designe, cuyo contenido de tetrahidrocannabinol (THC) es igual o superior al 1 % en peso seco.

**Cannabis no psicoactivo:** La planta, sumidades, floridas o con fruto, de la planta de cannabis cuyo contenido de tetrahidrocannabinol (THC) es inferior a 1 % en peso seco.

**Derivados de cannabis psicoactivo:** Aceites, resina, tintura, extraídos y preparados obtenidos a partir del cannabis, cuyo contenido de THC iguala o supera el uno por ciento (1%) en peso seco.

**Derivados de cannabis no psicoactivo:** Aceites, resina, tintura, extractos y preparados obtenidos a partir del cannabis, cuyo contenido de THC es inferior al 1 % en peso seco.

**Disposición final:** Se entiende toda operación de eliminación de residuos, previo tratamiento en los casos que corresponda. Constituyen disposición final las siguientes operaciones de eliminación: depósito permanente, inyección profunda, rellenos, destrucción, transformación, reciclado, regeneración y reutilización.

**Elaboración:** Procedimientos, distintos de la producción, que permitan obtener derivados de cannabis.

## INTRODUCCIÓN Y PROPÓSITO

El Ministerio de Salud es una de las partes del Gobierno Provincial responsables del cumplimiento de la legislación y las actividades de aplicación de la ley. El propósito de este protocolo es describir los requerimientos de salud para el cumplimiento y la aplicación de la Ley 9298 y decreto reglamentario 168/2021.

## OBJETIVO

- Promover un enfoque coherente y transparente para el cumplimiento y la aplicación de la ley
- Proteger el bienestar y salud de las personas

La Ley establece un marco para la producción legal de cannabis y un marco para controlar y regular su elaboración, distribución y venta. El propósito principal de la acción del Ministerio de salud es proteger la salud y la seguridad públicas, en particular reduciendo el riesgo de que el cannabis se desvíe a un mercado ilícito. Por lo tanto, es responsabilidad del productor cumplir con la Ley y su Reglamentación.

## ASPECTOS TÉCNICOS DEL PROYECTO

- El proyecto deberá presentarse en idioma español.
- El proyecto deberá presentarse en formato papel y en soporte digital (memoria USB), correspondiéndose ambos de forma exacta.
- El proyecto deberá presentarse por el representante legal y el Director técnico y estar foliado en todas sus hojas.

- Se deberá identificar una contraparte responsable del proyecto frente a la UCC, proporcionando los siguientes datos: nombre, correo electrónico y teléfono de contacto.
- Se deberá constituir un correo electrónico válido, que será el medio hábil para toda comunicación entre la UCC y el solicitante.

## **CONTENIDOS OBLIGATORIOS Y FORMATO DEL PROYECTO TÉCNICO**

### **Requisitos básicos para ingredientes farmacéuticos activos (IFAs)**

#### **1- GESTIÓN DE CALIDAD**

##### 1.1.- Principios

1.1.1.- La calidad debe ser responsabilidad de todas las personas implicadas en la fabricación.

1.1.2.- Cada fabricante debe establecer, documentar e implantar un sistema efectivo para gestionar la calidad, que incluya la participación activa de la gerencia y del personal apropiado de fabricación.

1.1.3.- El sistema para gestionar la calidad debe contemplar la estructura de la organización, los procedimientos, procesos y recursos, así como las acciones necesarias para asegurar que las sustancias activas cumplirán las especificaciones de calidad y pureza. Todas las actividades relacionadas con la calidad deben estar definidas y documentadas.

1.1.4.- Debe haber una(s) Unidad(es) de Calidad, independiente(s) de Producción, que abarque(n) las responsabilidades de Garantía de Calidad (GC) y Control de Calidad (CC). Puede existir en forma de unidades separadas de GC y CC, o como único individuo o grupo, dependiendo de la estructura y tamaño de la compañía.

1.1.5.- Deben especificarse las personas autorizadas para liberar intermediarios e IFAs.

1.1.6.- Todas las actividades relacionadas con la calidad deben registrarse en el momento en que se llevan a cabo.

1.1.7.- Cualquier desviación de los procedimientos existentes debe justificarse y documentarse. Las desviaciones críticas serán investigadas, y la investigación y sus conclusiones estarán documentadas.

1.1.8.- No se deben liberar o utilizar materiales antes de que se haya completado satisfactoriamente la evaluación por la Unidad de Calidad, a no ser que existan sistemas apropiados que permitan su uso (por ejemplo: liberación bajo cuarentena descrita en la sección 10.20 o el uso de materiales de partida e intermediarios pendientes de una evaluación completa).

1.1.9.- Deben existir procedimientos para notificar a su debido tiempo a la Autoridad Sanitaria Nacional, deficiencias serias en BPF, defectos de los productos y acciones relacionadas (por ejemplo: quejas relacionadas con la calidad del producto, retiros del mercado, acciones regulatorias, etc.).

1.1.10.- Para conseguir de forma fiable el objetivo de calidad, debe diseñarse de manera comprensible e implantar correctamente un sistema de calidad que incorpore las BPF, el control de calidad y la gestión de riesgos de calidad.

## 1.2.- Gestión de riesgos de calidad.

1.2.1.- La gestión de riesgos de calidad es un proceso sistemático para evaluar, controlar, comunicar y revisar los riesgos para la calidad de la sustancia activa. Se puede aplicar tanto de forma proactiva como retrospectiva.

1.2.2.- El sistema de la gestión de riesgos debe garantizar que:

- La evaluación de riesgos para la calidad se basa en el conocimiento científico, la experiencia sobre el proceso y en el fin último que es la protección del paciente a través de la comunicación con el usuario de la sustancia activa.

- El nivel de esfuerzo, formalidad y documentación del proceso de gestión de riesgos para la calidad es coherente con el nivel de riesgo.

### 1.3.- Responsabilidades de la Unidad(es) de Calidad

1.3.1.- La(s) unidad(es) de calidad debe(n) estar involucrada(s) en todos los temas relacionados con la calidad.

1.3.2.- La(s) unidad(es) de calidad debe(n) revisar y aprobar todos los documentos relacionados con la calidad.

1.3.3.- Las principales responsabilidades de la(s) unidad(es) independiente(s) de calidad no pueden ser delegadas. Deben describirse por escrito, incluyendo como mínimo y no necesariamente limitándose a las siguientes:

1. Liberar o rechazar todos los IFAs. Liberar o rechazar intermedios para su uso fuera del control de la compañía.

2. Establecer un sistema para liberación o rechazo de materiales de partida, intermediarios, materiales de acondicionamiento y etiquetado.

3. Revisar la fabricación completa del lote y los registros del laboratorio de control de las etapas críticas del proceso antes de la liberación de la sustancia activa para su distribución.



4. Asegurar que las desviaciones críticas sean investigadas y resueltas.
5. Aprobar todas las especificaciones e instrucciones de la Orden Maestra de Producción.
6. Aprobar todos los procedimientos que puedan afectar a la calidad de los intermediarios e IFAs.
7. Asegurar que se llevan a cabo auditorías internas (autoinspecciones).
8. Aprobar intermediarios o IFAs elaborados por contrato.
9. Aprobar los cambios que puedan afectar a la calidad del intermediario o IFa.
10. Revisar y aprobar los protocolos e informes de validación.
11. Asegurar que las quejas relacionadas con la calidad se investigan y resuelven.
12. Asegurar que existan sistemas efectivos para el mantenimiento y calibración de los equipos críticos. 13. Asegurar que los materiales se analizan adecuadamente y se comunican y registran los resultados. 14. Asegurar de que existan datos de estabilidad que justifiquen las fechas de reanálisis o caducidad así como las condiciones de almacenamiento de IFAs e intermediarios.
13. Llevar a cabo las revisiones de calidad del producto (tal como se define en el apartado 1.6)

#### 1.4.- Responsabilidades de las actividades de Producción

Las responsabilidades para las actividades de producción deben describirse por escrito y deben incluir como mínimo, pero no necesariamente limitarse a:

1. Preparar, revisar, aprobar y distribuir instrucciones para la producción de intermediarios o IFAs de acuerdo a procedimientos escritos.
2. Fabricar IFAs e intermediarios de acuerdo con instrucciones previamente aprobadas.
3. Revisar todos los registros de fabricación de lotes y asegurarse de que éstos han sido completados y firmados.
4. Asegurar que todas las desviaciones en producción se evalúan y se comunican, y que las desviaciones críticas se investigan y las conclusiones se registran.
5. Asegurar que las instalaciones de producción están limpias y, cuando sea necesario, desinfectadas.
6. Asegurar que se llevan a cabo las calibraciones necesarias y se guardan los registros.
7. Asegurar que se efectúa el mantenimiento de las instalaciones y equipos y se guardan registros.
8. Asegurar que los protocolos e informes de validación se revisan y aprueban.
9. Evaluar los cambios propuestos en los productos, procesos o equipos.
10. Asegurar la calificación tanto de los nuevos equipos e instalaciones como de los modificados.

#### 1.5.- Auditorías internas (Auto inspecciones)

- 1.5.1.- Para verificar el cumplimiento de los principios de BPF para IFAs, deben realizarse auditorías internas regulares de acuerdo con un programa previamente aprobado.

1.5.2.- Las observaciones encontradas y acciones correctivas deben documentarse y comunicarse a la Dirección de la compañía. Las acciones correctivas acordadas deben completarse en el tiempo previsto y de una manera efectiva.

#### 1.6.- Revisión de la calidad del producto

1.6.1.- Se deben llevar a cabo revisiones periódicas de calidad de los IFAs con el objeto de verificar la consistencia del proceso. Dichas revisiones deben ser llevadas a cabo y documentadas anualmente y deben incluir, como mínimo:

a- Revisión de los controles críticos en proceso y resultados críticos del análisis del IFA.

b- Revisión de todos los lotes que no cumplieron las especificaciones establecidas.

c- Revisión de todas las desviaciones críticas o no conformidades así como de las investigaciones relacionadas con las mismas.

d- Revisión de cualquier cambio en los procesos o métodos analíticos.

e- Revisión de resultados del programa de monitoreo de estabilidad.

f- Revisión de todas las devoluciones, quejas y retiros de producto de mercado relacionados con la calidad.

g- Revisión de la adecuación de acciones correctivas.

1.6.2.- Los resultados de esta revisión deben evaluarse así como la necesidad de llevar a cabo acciones correctivas o revalidaciones. Deben documentarse los motivos para estas acciones correctivas y efectuarse dentro del plazo establecido y de una manera efectiva.

## 2-PERSONAL

## 2.1- Calificación del personal

2.1.1.- Debe existir un número adecuado de personal calificado mediante una adecuada formación, entrenamiento y/o experiencia, para realizar y supervisar la fabricación de intermediarios e IFAs.

2.1.2.- Deben especificarse por escrito las responsabilidades de todo el personal implicado en la fabricación de intermediarios e IFAs.

2.1.3.- El entrenamiento debe ser continuo, llevado a cabo por personal calificado, y debe cubrir como mínimo las operaciones particulares que realiza cada trabajador y las BPF en relación con las funciones de cada empleado. Se deben mantener registros de entrenamiento y periódicamente se debe evaluar la formación.

## 2.2.- Higiene del personal

2.2.1.- El personal debe cumplir con buenas prácticas sanitarias e higiénicas.

2.2.2.- El personal debe vestir ropa limpia y adecuada para las actividades de fabricación en las que esté involucrado y cambiarse siempre que sea necesario. Cuando sea necesario, debe agregar indumentaria de protección adicional (para cabeza, cara, manos, brazos, etc.) de forma de proteger a los IFAs e intermediarios de la contaminación.

2.2.3.- El personal debe evitar el contacto directo con intermediarios o IFAs.

2.2.4.- Fumar, comer, beber, mascar y el almacenamiento de alimentos debe restringirse a áreas específicas y separadas de las áreas de fabricación.

2.2.5.- El personal que sufra enfermedades infecciosas o lesiones abiertas que estén expuestas no debe participar en actividades que puedan comprometer la calidad de los

IFAs. Cualquier persona que en cualquier momento (por examen médico u observación de un supervisor) presente lesiones abiertas o una enfermedad aparente, debe ser excluido de las actividades en las cuales las condiciones de salud puedan afectar adversamente la calidad del IFA, hasta que esta circunstancia sea subsanada o el personal médico competente determine que la participación de esta persona no pondrá en peligro la seguridad o calidad del IFA.

### 2.3.- Consultores

2.3.1.- Los consultores que asesoren sobre la fabricación y control de intermediarios o IFAs deben tener la suficiente educación, formación y experiencia, o una combinación de ellas, en los temas para los que se les ha contratado.

2.3.2.- Deben mantenerse registros que incluyan el nombre, dirección, calificaciones y tipo de servicio suministrado por estos consultores.

## 3-EDIFICIOS E INSTALACIONES

### 3.1.- Diseño y construcción

3.1.1. Los edificios e instalaciones usados en la fabricación de intermediarios e IFAs deben estar situados, diseñados y construidos para facilitar la limpieza, mantenimiento y operaciones necesarias según el tipo y etapa de fabricación. Asimismo, las instalaciones deben diseñarse para minimizar una posible contaminación. Cuando se hayan establecido especificaciones microbiológicas para el intermediario o IFA, las instalaciones deben diseñarse para limitar la exposición a determinados contaminantes microbiológicos.

3.1.2.- Los edificios e instalaciones deben disponer de espacio suficiente para ubicar ordenadamente los equipos y los materiales, para evitar confusiones y contaminaciones cruzadas.

3.1.3.- Todo equipamiento que de por sí ofrece una protección adecuada del material (p.ej. sistemas cerrados o de contención), puede instalarse al aire libre.

3.1.4.- El flujo de materiales y personal a través del edificio o instalaciones debe diseñarse para evitar confusiones y contaminaciones cruzadas.

3.1.5.- Debe haber áreas definidas u otros sistemas de control para las siguientes actividades:

a- Recepción, identificación, muestreo y cuarentena de los materiales recibidos pendientes de aprobación o rechazo.

b- Cuarentena de intermediarios e IFAs antes de la aprobación o rechazo.

c- Muestreo de intermediarios e IFAs. d- Almacenamiento de materiales rechazados antes de su destino final (p.ej. devolución, reprocesado o destrucción).

e- Almacenamiento de los materiales aprobados.

f- Operaciones de producción.

g- Operaciones de envasado y etiquetado.

h- Operaciones de laboratorio.

3.1.6.- Se facilitará al personal instalaciones adecuadas para la limpieza y aseo. Dichas instalaciones estarán equipadas con agua caliente y fría, jabón o detergente apropiado,

secadores de aire o servicio de toallas individuales. Estas instalaciones estarán separadas de las áreas producción, pero fácilmente accesibles. Cuando sea necesario, deben existir instalaciones adecuadas para cambiarse y/o ducharse.

3.1.7.- Las operaciones/áreas del laboratorio deben estar separadas de las áreas de producción. Algunas áreas del laboratorio, en particular las dedicadas a controles en proceso, pueden estar situadas en las áreas de producción, siempre y cuando las operaciones del proceso de producción no afecten la exactitud de las medidas y las operaciones del laboratorio no afecten a los procesos de producción de intermediarios e IFAs.

### 3.2.- Servicios

3.2.1.- Todos los servicios que puedan afectar a la calidad del producto (por ejemplo, vapor, gases, aire comprimido, calefacción, ventilación y aire acondicionado) deben estar calificados, controlados de manera apropiada, y deben tomarse las medidas oportunas cuando se excedan los límites. Existirán planos disponibles de estos servicios.

3.2.2.- Debe proveerse cuando sea necesario de adecuada ventilación, filtración de aire y extracción. Estos sistemas deben ser diseñados y construidos para minimizar el riesgo de contaminación y contaminación cruzada, y deben incluir equipos para el control de la presión del aire, microorganismos (si corresponde), polvo, humedad y temperatura apropiados según la etapa de fabricación. Se prestará especial atención en las áreas donde los IFAs se encuentran expuestos al ambiente.

3.2.3.- En el caso que el aire sea recirculado a las áreas de producción, se tomarán las medidas apropiadas para controlar el riesgo de contaminación y contaminación cruzada.

3.2.4.- Las cañerías fijas deben identificarse de manera apropiada (mediante identificación individual de líneas, documentación, sistemas informáticos de control o medios alternativos). Deben estar situadas de manera que se eviten riesgos de contaminación de intermediarios e IFAs.

3.2.5.- Los desagües deben ser de tamaño adecuado y cuando sea oportuno, estar provistos de sifón de aire o un dispositivo adecuado para prevenir el reflujó de líquido residual.

### 3.3.- Agua

3.3.1.- Debe demostrarse que el agua utilizada en la fabricación de IFAs es adecuada para el uso para el cual esté destinada.

3.3.2.- A no ser que se justifique lo contrario, el agua de proceso debe cumplir, como mínimo, las directrices de la OMS para la calidad del agua potable.

3.3.3.- Cuando el agua potable es insuficiente para asegurar la calidad del IFA y se requieran especificaciones químicas y microbiológicas más estrictas, deben establecerse especificaciones adecuadas para las propiedades fisicoquímicas, recuento microbiológico total, determinados microorganismos específicos y/o endotoxinas.

3.3.4.- Cuando el agua utilizada en el proceso es tratada para alcanzar una calidad definida, el proceso de tratamiento debe ser validado y monitoreado periódicamente con los límites de acción apropiados. 3.3.5.- Cuando se elabora un IFAs no estéril destinado a la producción de un medicamento estéril, el agua empleada en el aislamiento final y los pasos finales de purificación debe monitorearse y controlarse respecto del recuento microbiológico total, organismos objetables y endotoxinas.

### 3.4.- Áreas dedicadas



3.4.1.- Para la fabricación de materiales altamente sensibilizantes, como penicilinas o cefalosporinas, se utilizarán áreas dedicadas, incluyendo instalaciones, unidades manejadoras de aire y/o equipos producción.

3.4.2.- También debe considerarse el empleo de áreas dedicadas cuando se trate de materiales de naturaleza infecciosa, de alta actividad farmacológica o toxicológica (p. ej. ciertos esteroides o agentes citotóxicos anticancerosos) a no ser que se establezcan y mantengan procedimientos de limpieza y/o inactivación validados.

3.4.3.- Se establecerán y aplicarán medidas adecuadas para evitar la contaminación cruzada debida al personal, materiales, etc. que se trasladen de un área dedicada a otra.

3.4.4.- Cualquier actividad de fabricación (incluyendo pesada, molienda o envasado) de materiales no farmacéuticos altamente tóxicos, como herbicidas y pesticidas, no debe llevarse a cabo en edificios y/o en equipos utilizados en la fabricación de IFAs. Su almacenamiento y manipulación deben realizarse de forma separada a los IFAs.

### 3.5.- Iluminación

Debe existir iluminación adecuada en todas las áreas para facilitar la limpieza, mantenimiento y las distintas operaciones.

3.6.- Aguas residuales y residuos Las aguas residuales, desechos y otros residuos (p. ej. subproductos de la fabricación, sólidos, líquidos o gaseosos) deben eliminarse de los edificios y alrededores de una manera segura, higiénica y a su debido tiempo. Los contenedores y/o conductos de materiales de desecho deben estar claramente identificados.

### 3.7.- Sanitización y mantenimiento

3.7.1.- Los edificios utilizados en la fabricación de intermediarios e IFAs deben mantenerse, repararse adecuadamente y conservarse en condiciones de limpieza adecuadas.

3.7.2.- Debe establecerse procedimientos escritos que asignen responsabilidades sobre la sanitización y que describan los programas de limpieza, métodos, equipos y materiales a utilizar en la limpieza de edificios y servicios.

3.7.3.- Cuando sea necesario, deben existir procedimientos escritos adecuados para el uso de raticidas, insecticidas, fungicidas y agentes fumigantes, de limpieza y sanitización para prevenir la contaminación de equipos, materiales de partida, materiales de envasado/etiquetado, intermediarios e IFAs.

#### **4-EQUIPOS DE PROCESO**

##### 4.1.- Diseño y construcción

4.1.1.- Los equipos empleados en la fabricación de intermediarios e IFAs deben tener el diseño y tamaño adecuados, estar correctamente ubicados para el uso previsto, su limpieza, sanitización (si corresponde) y mantenimiento.

4.1.2. – Los equipos se construirán de forma que las superficies de contacto con materiales de partida, intermediarios o IFAs no alteren su calidad más allá de las especificaciones oficiales u otras establecidas.

4.1.3.- Los equipos de producción deben utilizarse solamente dentro del rango de operación calificado.

4.1.4.- Los equipos principales (por ejemplo, reactores, contenedores) y las líneas de proceso permanentes, empleadas en la fabricación de un intermediario o IFA, deben identificarse de manera apropiada.

4.1.5.- Toda sustancia asociada al funcionamiento de equipos, como lubricantes, fluidos calefactores o refrigerantes, no debe estar en contacto con intermediarios o IFAs de manera que pueda alterar la calidad de los mismos más allá de sus especificaciones oficiales u otras establecidas. Cualquier desviación en este sentido, debe ser evaluada, para asegurar que no se produce un detrimento en la idoneidad del fin al que está destinado el material. Se deben utilizar lubricantes y aceites de grado alimentario siempre que sea posible.

4.1.6.- Se deben utilizar equipos cerrados o de contención siempre que sea apropiado. Cuando se abran los equipos, o se utilicen equipos abiertos, deben tomarse las precauciones adecuadas para minimizar el riesgo de contaminación.

4.1.7.- Se debe disponer de esquemas actualizados del equipamiento e instalaciones críticas (p. ej. instrumentación y servicios).

#### 4.2.- Mantenimiento y limpieza de equipos

4.2.1.- Se deben establecer programas y procedimientos para el mantenimiento preventivo de los equipos, incluyendo la asignación de responsabilidades.

4.2.2.- Se deben establecer procedimientos escritos para la limpieza de equipos, y su posterior aprobación para su utilización en la fabricación de intermediarios o IFAs. Los procedimientos de limpieza deben ser suficientemente detallados para permitir a los

operarios limpiar cada tipo de equipo de una manera reproducible y efectiva. Deben incluir como mínimo:

a- asignación de responsabilidades para la limpieza de equipos,

b- programas de limpieza, incluyendo, cuando sea necesario, programas de sanitización, c- descripción completa de métodos y materiales, incluyendo la dilución de los agentes de limpieza utilizados para limpiar los equipos,

d- cuando sea necesario, instrucciones para desarmar y rearmar cada parte del equipo, para asegurar la adecuada limpieza,

e- instrucciones para la eliminación o anulación de la identificación del lote anterior,

f- instrucciones para la protección del equipo una vez limpio, y para prevenirlo de contaminación previo a su uso,

g- si es necesario, inspección del equipo limpio antes de usarlo, y

h- cuando corresponda establecer el tiempo máximo que puede transcurrir entre el final del proceso y la limpieza de equipos.

4.2.3.- Los equipos y utensilios deben limpiarse, guardarse, y cuando sea necesario, sanitizarse o esterilizarse para prevenir la contaminación o arrastre de material que pueda alterar la calidad del intermediario o IFA, más allá de las especificaciones oficiales u otras establecidas.

4.2.4.- Cuando los equipos se destinan a producción continua o en campaña de lotes sucesivos del mismo intermediario o IFA, deben limpiarse a intervalos apropiados para

impedir el desarrollo o arrastre de contaminantes (p.ej. productos de degradación, niveles inaceptables de microorganismos, etc.).

4.2.5.- Los equipos no dedicados deben limpiarse entre la fabricación de diferentes productos para evitar contaminación cruzada.

4.2.6.- Se definirán y justificarán los criterios de aceptación para los residuos y la selección de métodos y agentes de limpieza.

4.2.7.- Los equipos deben estar identificados por medios adecuados en cuanto a su contenido y estadio de limpieza.

#### 4.3.- Calibración

4.3.1.- Los equipos de control, pesada, medida, monitoreo y ensayo que sean críticos para garantizar la calidad de intermedios y sustancias activas se calibrarán de acuerdo a procedimientos escritos y según un programa establecido.

4.3.2.- En las calibraciones de dichos equipos se deben utilizar patrones trazables a patrones certificados, si existen.

4.3.3.- Se deben mantener registros de las calibraciones efectuadas.

4.3.4.- Debe conocerse y verificarse el estado de calibración de los equipos críticos.

4.3.5.- No se deben utilizar los instrumentos que no cumplan los criterios de calibración.

4.3.6.- Las desviaciones de las especificaciones de calibración aprobadas de los equipos críticos se deben investigar para determinar si han afectado a la calidad de los intermediarios o IFAs elaborados en ese equipo desde la última calibración satisfactoria.

#### 4.4.- Sistemas informáticos

4.4.1.- Los sistemas informáticos relacionados con las BPF deben estar validados. La profundidad y extensión de la validación depende de la diversidad, complejidad y criticidad de la aplicación informática. (Anexo VI de la Guía de BPF)

4.4.2.- Una calificación de la instalación (IQ) y una calificación de la operación (OQ) apropiadas, deben demostrar la idoneidad del sistema informático (hardware y software) para realizar las tareas asignadas.

4.4.3.- El software disponible comercialmente, que ha sido calificado, no requiere el mismo nivel de análisis. Si un sistema existente no ha sido validado durante la instalación, puede hacerse una validación retrospectiva si se dispone de la información adecuada.

4.4.4.- Deben existir suficientes controles para prevenir accesos no autorizados o cambios en los datos. Existirán controles para impedir la pérdida de datos (p. ej. si el sistema se apaga y los datos no se recuperan). Debe llevarse un registro de cualquier cambio efectuado en los datos, de la entrada anterior, de quien y cuando hizo el cambio.

4.4.5.- Deben disponerse de procedimientos escritos para el funcionamiento y mantenimiento de los sistemas informatizados.

4.4.6.- Cuando se ingresen datos críticos en forma manual, debe existir una comprobación adicional de la exactitud de los datos. Esta comprobación puede realizarla una segunda persona o el mismo sistema informático.

4.4.7.- Se registrarán e investigarán los incidentes relacionados con los sistemas informáticos, que puedan afectar la calidad de los intermediarios o IFAs, o a la fiabilidad de los registros o resultados analíticos.

4.4.8.- Todos los cambios hechos a un sistema informático deben realizarse de acuerdo a un procedimiento de control de cambios y ser formalmente autorizados, documentados y analizados. Se deben mantener registros de todos los cambios, incluyendo modificaciones y mejoras efectuadas en el hardware, software y otros componentes críticos del sistema. Estos registros demostrarán que el sistema se mantiene validado.

4.4.9.- Si se produce una caída del sistema informático o el mismo falla, lo cual pudiese causar la pérdida permanente de registros, debe disponerse de un sistema de copias de seguridad. Debe establecerse un procedimiento para asegurar la protección de los datos en todos los sistemas informatizados.

4.4.10.- Los datos pueden registrarse por un segundo medio adicional, además del sistema informático.

## **5-DOCUMENTACIÓN Y REGISTROS**

### 5.1.- Sistema de documentación y especificaciones

5.1.1.- Todos los documentos empleados en la elaboración de intermediarios e IFAs deben ser preparados, revisados, aprobados y distribuidos de acuerdo a procedimientos escritos. Estos documentos pueden estar en papel o en soporte electrónico.

5.1.2.- Debe controlarse la emisión, revisión, reemplazo y retiro de todos los documentos, guardando los historiales de revisión.

5.1.3.- Debe establecerse un procedimiento para la retención de todos los documentos apropiados (p.ej. informes del historial de desarrollo, de escalado, de transferencia técnica, de validación de procesos, y registros de entrenamiento, producción, control y distribución). Deben definirse los periodos de conservación de estos documentos.

5.1.4.- Todos los registros de producción, control y distribución deben mantenerse como mínimo hasta un año después de la fecha de vencimiento del lote. Para IFAs con fecha de reanálisis éstos se mantendrán por lo menos hasta tres años posteriores a la distribución completa del lote.

5.1.5.- Las entradas en los registros deben ser indelebles y en los espacios destinados a tal efecto, efectuadas inmediatamente después de realizar la actividad y deben identificar a la persona que realiza tal entrada. Las correcciones deben fecharse, firmarse y mantener legible la entrada original.

5.1.6.- Los originales o copias de registros deben estar fácilmente disponibles, durante el periodo de retención, en el sitio donde se desarrollaron las actividades descritas en tales documentos. Se aceptan registros que se puedan recuperar inmediatamente desde otro lugar, por medios electrónicos u otros medios.

5.1.7.- Las especificaciones, instrucciones, procedimientos y registros se pueden guardar como originales o como fotocopias, microfilms, microfichas u otras reproducciones exactas de los documentos originales. Cuando se utilicen técnicas de reducción, como microfilms o registros electrónicos, debe disponerse del equipo adecuado para recuperar la información y el medio para hacer una copia en papel.

5.1.8.- Se deben establecer y documentar especificaciones para materiales de partida, intermediarios cuando se requiera, IFAs, y material de etiquetado y acondicionamiento. Además, podrían ser también necesarias, para otros materiales, tales como coadyuvantes de proceso, empaçado y otros, usados durante la producción de intermediarios o IFAs que puedan impactar de forma crítica en la calidad del producto. Para los controles en proceso se establecerán y documentarán criterios de aceptación.



5.1.9.- Si se emplean firmas electrónicas en los documentos, éstas estarán autenticadas y aseguradas.

#### 5.2.- Registros de uso y limpieza de equipos

5.2.1.- Los registros de uso, limpieza, sanitización y/o esterilización y mantenimiento de los equipos principales, contendrán la fecha, hora (si es apropiado), producto y número de lote de cada lote procesado en ese equipo, y de la persona que ha realizado la limpieza y mantenimiento.

5.2.2.- En equipos dedicados a la elaboración de un intermediario o IFA, no será necesario el registro individual en cada equipo, si los lotes siguen una secuencia trazable. En estos casos, los registros de limpieza, mantenimiento y uso pueden formar parte del registro de lote o guardarse aparte.

5.3.- Registros de materiales de partida, intermediarios, materiales de acondicionamiento y etiquetado de IFAs

5.3.1.- Se deben mantener registros que incluyan:

a- El nombre del elaborador, identidad y cantidad de cada envío de cada lote de material de partida, intermediarios o materiales de acondicionamiento y etiquetado para IFAs; el nombre del proveedor; el/los número/s de control del proveedor (si se conoce/n) u otro número de identificación; el número asignado en la recepción y la fecha de recepción.

b- Los resultados de cualquier ensayo o examen realizado, y las conclusiones.

c- Registros donde se observe la trazabilidad en el empleo de los materiales.

d- Documentación del examen y revisión de material de acondicionamiento y etiquetado del IFA, para comprobar su conformidad con las especificaciones establecidas, y

e- La decisión final sobre el rechazo de materiales de partida, intermediarios, materiales de etiquetado y acondicionamiento.

5.3.2.- Debe disponerse de etiquetas maestras, aprobadas, para compararlas con las etiquetas emitidas.

5.4.- Instrucciones Maestras de Producción (Registros Maestros de Producción y Control)

5.4.1.- Para asegurar uniformidad de lote a lote, las instrucciones maestras de producción para cada intermediario e IFA deben ser preparadas, firmadas y fechadas por una persona e independientemente revisada, fechada y firmada por otra persona de la unidad de calidad.

5.4.2.- Las instrucciones maestras de producción deben incluir:

a- El nombre del intermediario o IFA que se va a elaborar, y un código de referencia identificativo del documento, si aplica;

b- Lista completa de materiales de partida e intermediarios designados con nombres o códigos lo suficientemente específicos como para identificar cualquier característica especial de calidad;

c- Una descripción exacta de la cantidad o proporción de cada material de partida o intermediario a utilizar, con la unidad de medida. Si la cantidad no es fija, se debe incluir el cálculo para cada tamaño de lote o índice de producción. Las variaciones en las cantidades deberán estar justificadas;

- d- El área de elaboración y equipamiento principal a utilizar;
- e- Instrucciones detalladas de producción, incluyendo:
- f- secuencias a seguir,
- g- rangos de parámetros de proceso a usarse,
- h- instrucciones de muestreo y controles en proceso con sus límites de aceptación, cuando corresponda,
- i- tiempos límites para completar cada paso del proceso y/o el proceso total, donde corresponda, y
- j- rangos de rendimiento esperados en determinadas fases o instantes del proceso
- k- cuando corresponda, notas especiales o precauciones a seguir, o referencias cruzadas a éstas
- l- instrucciones de almacenamiento del intermediario o IFA para asegurar su aptitud de uso, incluyendo materiales de acondicionamiento y etiquetado, y condiciones especiales de almacenamiento con sus tiempos límites, cuando corresponda

#### 5.5.-Registros de Lote de Producción y Control

5.5.1.- Los registros de lote de producción deben prepararse para cada intermediario e IFA, y deben incluir información completa relativa a la producción y control de cada lote. Se revisarán antes de su emisión, para asegurar que se trata de la versión correcta, y de una reproducción exacta y legible de las instrucciones maestras de producción. Si el protocolo

de producción del lote, se extrae de una parte separada del documento maestro, este documento deberá incluir una referencia a la instrucción maestra de producción vigente.

5.5.2.- Los registros deben numerarse con un número único de lote o de identificación, y deben emitirse con fecha y firma. En producción continua, el código del producto, junto con la fecha y hora, pueden servir como identificativo único hasta que se le asigne un número definitivo.

5.5.3.- La documentación de cada etapa significativa del proceso en el registro de lote (producción y control) debe incluir:

a- Fechas y tiempos.

b- Identificación de los principales equipos usados (p.ej. reactores, secadores, mezcladoras, etc.).

c- Identificación específica de cada lote, incluyendo pesos y medidas, y número de lote de materiales de partida, intermediarios, o cualquier material reprocesado utilizado durante la elaboración.

d- Resultados reales registrados de los parámetros críticos del proceso.

e- Cualquier muestreo realizado.

f- Firmas de las personas que realizan, supervisan o comprueban directamente cada paso crítico del proceso.

g- Resultados de laboratorio y de controles en proceso.

h- Rendimiento real obtenido en determinadas etapas o tiempos del proceso.

i- Descripción del envase y rótulo del intermediario o IFA.

j- Rótulo representativo del IFA o intermediario que ha sido comercializado.

k- Cualquier desviación detectada, su evaluación, investigación (cuando corresponda) o referencia a la investigación si se archiva por separado.

l- Resultado del análisis final para la liberación del lote.

5.5.4.- Deben establecerse y seguirse procedimientos escritos para la investigación de las desviaciones críticas o el no cumplimiento de especificaciones de un lote de intermediario o IFA. La investigación debe extenderse a otros lotes que pudieran estar afectados por la misma falla o desviación.

#### 5.6.- Registros del laboratorio de control

5.6.1.- Los registros de laboratorio deben incluir datos completos de todos los análisis llevados a cabo, para asegurar que el producto cumple con los criterios y especificaciones establecidos, incluyendo ensayos y valoraciones según se detalla:

a- Descripción de las muestras recibidas para análisis, incluyendo el nombre u origen del material, número de lote u otro código distintivo, la fecha de muestreo y, cuando corresponda, la cantidad y fecha cuando se recibió la muestra para el análisis.

b- Declaración o referencia de cada método analítico utilizado.

c- Referencia del peso o medida de muestra utilizada para cada ensayo según requiera el método; datos o referencias cruzadas de la preparación y análisis de los estándares de referencia, reactivos y soluciones patrón.

d- Registro completo de todos los datos crudos generados en cada ensayo, incluyendo cromatogramas, espectros y registros, debidamente identificados con el material y el lote analizado.

e- Registro de todos los cálculos realizados, relacionados con el análisis, incluyendo por ejemplo, unidades de medida, factores de conversión y factores de equivalencia.

f- Informe de los resultados de los análisis comparados con los criterios de aceptación establecidos.

g- La firma de la persona que realiza cada análisis y la/s fecha/s de ejecución.

h- Fecha y firma de una segunda persona indicando que los datos se han revisado en cuanto a exactitud, integridad y cumplimiento con los criterios establecidos.

5.6.2.- También deben conservarse registros completos de: a- Cualquier modificación de un método analítico establecido. b- Calibración periódica de los instrumentos del laboratorio, aparatos, indicadores y dispositivos de registro. c- Todos los ensayos de estabilidad realizados a los IFAs d- Investigaciones de resultados fuera de especificaciones.

#### 5.7.- Revisión de registros de lote de producción

5.7.1.- Se establecerán y seguirán procedimientos escritos para la revisión y aprobación del protocolo de registros de lote de producción y control de cada lote, incluyendo el envasado y rotulado, para determinar el cumplimiento del intermediario o IFA con las especificaciones establecidas, antes de que el lote sea liberado o distribuido.

5.7.2.- Antes de la liberación o distribución del lote de un IFA, la unidad de calidad deberá revisar y aprobar los protocolos de producción y registros de control del lote para las etapas

críticas del proceso. Los registros de control y producción para los pasos no críticos pueden ser revisados por personal de producción calificado o de otras unidades siguiendo procedimientos aprobados por la/s unidad/es de calidad.

5.7.3.- Todos los informes de desviaciones, investigaciones y de resultados fuera de especificación deben considerarse como parte de la revisión del protocolo de producción y registros de control antes de la liberación del lote.

5.7.4.- La/s unidad/es de calidad puede/n delegar en la unidad de producción la responsabilidad y autoridad para la liberación de intermediarios, excepto para aquellos enviados y transportados fuera del control del fabricante.

## **6-GESTIÓN DE MATERIALES**

### **6.1.- Controles generales**

6.1.1.- Debe disponerse de procedimientos escritos que describan la recepción, identificación, cuarentena, almacenamiento, manipulación, muestreo, análisis y aprobación o rechazo de materiales.

6.1.2.- Los fabricantes de intermediarios y/o IFAs dispondrán de un sistema para la evaluación de proveedores de materiales críticos.

6.1.3.- Los materiales deben ser adquiridos de acuerdo a especificaciones establecidas a proveedores aprobados por la unidad de calidad.

6.1.4.- Si el proveedor de un material crítico no es a su vez el elaborador de dicho material, el fabricante del IFA y/o intermediario debe disponer del nombre y la dirección del mismo.

6.1.5.- Los cambios de proveedor de materiales de partida críticos deben ser tratados de acuerdo a la sección 12, "Control de Cambios".

## 6.2.- Recepción y cuarentena

6.2.1.- En la recepción y antes de su aceptación, debe realizarse un examen visual de cada contenedor o grupo de contenedores de materiales para verificar un correcto rotulado (incluyendo la correlación entre el nombre utilizado por el proveedor y el asignado por la empresa si éstos fueran diferentes), que no hayan sido dañados, presenten cierres rotos o evidencia de manipulación o contaminación. Los materiales se mantendrán en cuarentena hasta que hayan sido muestreados, examinados o analizados, según corresponda, y aprobados.

6.2.2.- Antes de que los materiales recibidos sean mezclados con el stock existente (p. ej. solventes o stocks en silos), deben ser correctamente identificados, analizados si corresponde, y liberados. Debe disponerse de procedimientos para evitar descargas erróneas de material recibido junto con stocks existentes.

6.2.3.- Si los graneles recibidos se disponen en contenedores no dedicados, debe asegurarse que se evita la contaminación cruzada a partir de los mismos. Las medidas para asegurar que esto no ocurra pueden incluir una o varias de las que se indican a continuación: a- certificado de limpieza b- análisis de trazas de impurezas c- auditorías al proveedor.

6.2.4.- Deben identificarse correctamente los tanques de almacenamiento de gran volumen, incluyendo sus colectores y líneas de carga y descarga.



6.2.5.- Cada contenedor o grupo de contenedores (lotes) de materiales debe asignarse e identificarse mediante un código distintivo, número de lote o número de recepción. Este número debe ser utilizado en el registro de disposición de cada lote. Debe existir un procedimiento que permita identificar el estado de cada lote.

### 6.3.- Muestreo y análisis de los materiales recibidos para producción

6.3.1.- Se debe realizar al menos un ensayo para verificar la identidad de cada lote de material

Puede utilizarse un certificado de análisis del proveedor en lugar de realizar otros ensayos, siempre que el elaborador disponga de un sistema para la evaluación de sus proveedores.

6.3.2.- La aprobación de un proveedor incluye una evaluación que aporte evidencia adecuada de que el mismo puede proveer el material según especificaciones y con un nivel de calidad constante (por ejemplo, históricos de calidad). Como mínimo se deben realizar 3 análisis completos antes de reducir los ensayos internos. Sin embargo, se debe realizar como mínimo un análisis completo a intervalos adecuados y ser comparado con el Certificado de Análisis. La confiabilidad de los Certificados de Análisis debe chequearse regularmente.

6.3.3.- Los coadyuvantes de proceso, materiales peligrosos o altamente tóxicos, otros materiales especiales, o materiales transferidos de una unidad a otra dentro de la misma empresa, no precisarán ser analizados, siempre que un Certificado de Análisis del fabricante demuestre que los materiales cumplen con las especificaciones establecidas. La inspección visual de contenedores y rótulos, así como el registro de los números de lote, deben ayudar en la identificación de estos materiales. La ausencia de análisis propios para estos materiales, por parte del elaborador, debe justificarse y documentarse.

6.3.4.- Las muestras deben ser representativas del lote de material de donde son tomadas. Los métodos de muestreo deben especificar el número de envases a muestrear, que parte del envase es muestreada y la cantidad de material a tomar de cada envase. El número de envases a muestrear y el tamaño de muestra, deben basarse en un plan de muestreo que tenga en cuenta la criticidad del material, su variabilidad, el histórico de calidad del proveedor y la cantidad necesaria para el análisis.

6.3.5.- El muestreo se realizará en un área definida al efecto, y con procedimientos que eviten la contaminación del material muestreado y de otros materiales.

6.3.6.- Los envases de donde se extraen las muestras, deben abrirse con cuidado y posteriormente cerrarse. Se marcarán indicando que se ha tomado una muestra.

#### 6.4.- Almacenamiento

6.4.1.- Los materiales deben almacenarse y manipularse de manera de prevenir su degradación, contaminación y contaminación cruzada.

6.4.2.- Los materiales almacenados en tambores, cajas y bolsas, deben almacenarse sin tocar el piso y, cuando sea conveniente, adecuadamente separados para permitir su limpieza e inspección.

6.4.3.- Los materiales deben almacenarse bajo condiciones y durante un periodo de tiempo, de tal manera que no afecte de manera adversa su calidad, y deberá controlarse que se utilice primero el stock más antiguo.

6.4.4.- Ciertos materiales pueden almacenarse al aire libre en contenedores adecuados, siempre y cuando las etiquetas identificativas se mantengan legibles y los mismos se limpien antes de su apertura y uso.

6.4.5.- Los materiales rechazados deben identificarse y controlarse bajo un sistema de cuarentena diseñado para evitar su uso no autorizado en producción.

#### 6.5.- Re-evaluación

6.5.1.- Los materiales deben re-evaluarse, cuando sea oportuno, para determinar que son adecuados para su uso (p. ej. después de un almacenamiento prolongado o de una exposición al calor o humedad).

## 7- PRODUCCIÓN Y CONTROLES EN PROCESO

### 7.1.- Operaciones de producción

7.1.1.- Los materiales de partida para la fabricación de intermediarios e IFAs deben pesarse o medirse en las condiciones apropiadas, de manera que no se vean afectados de manera adversa para su uso. Los instrumentos de pesada y medida, deben ser de la precisión y exactitud adecuada para el uso al que estén destinados.

7.1.2.- Si se produce una subdivisión de un material para su utilización posterior en operaciones de producción, el nuevo contenedor que recibe el material debe ser adecuado y debe ser identificado de manera que se tenga la siguiente información disponible: a- el nombre del material y/o código del artículo, b- el número de control o de recepción, c- el peso o medida del material en el nuevo contenedor, y d- la fecha de reevaluación o reanálisis, si corresponde.

7.1.3.- Las operaciones críticas de pesada, medida o subdivisión deben supervisarse o someterse a un control equivalente. Antes de su empleo, el personal de producción debe verificar que los materiales son los especificados en el registro de lote de producción del IFA o intermediario en cuestión.

7.1.4.- Otras actividades críticas deben ser supervisadas o sujetas a un control equivalente.

7.1.5.- Los rendimientos obtenidos se deben comparar con los esperados para cada etapa designada del proceso. Los rendimientos esperados y sus respectivos rangos, deben establecerse basados en datos previos de laboratorio, de escalas de planta piloto o de fabricación. Deben investigarse las desviaciones de rendimiento asociadas a procesos críticos, para evaluar su impacto o potencial impacto en la calidad resultante de los lotes afectados.

7.1.6.- Cualquier desviación debe documentarse y explicarse. Cualquier desviación crítica debe investigarse.

7.1.7.- El estado de las unidades principales de equipamiento debe indicarse ya sea en las unidades individuales, o bien mediante la documentación apropiada, sistemas de control computarizado o medios alternativos.

7.1.8.- Los materiales a ser reprocesados deben ser adecuadamente controlados para prevenir su uso no autorizado.

## 7.2.- Tiempos límites

7.2.1.- Si se especifican tiempos límites en las instrucciones maestras de producción (ver 5.4.1), éstos deben respetarse para asegurar la calidad de los intermediarios e IFAs. Las desviaciones deben documentarse y evaluarse. Los tiempos límites pueden resultar inapropiados cuando durante el proceso se deba alcanzar un valor previsto para determinado parámetro (p. ej. ajustes de pH, hidrogenación, secado hasta un valor predeterminado) ya que la finalización de las reacciones o de las etapas del proceso se determinan por muestreo y análisis en proceso.

7.2.2.- Los intermediarios necesarios para futuras operaciones deben almacenarse bajo condiciones apropiadas para asegurar su conservación. 7

### 7.3.- Muestreo y controles en proceso

7.3.1.- Deben establecerse procedimientos escritos para el monitoreo del progreso y el control de la efectividad de las etapas del proceso que puedan causar variabilidad en las características de calidad de los intermediarios e IFAs. Los controles en proceso y los criterios de aceptación deben definirse basándose en la información obtenida durante la etapa de desarrollo o por datos históricos.

7.3.2.- Los criterios de aceptación y el tipo y alcance de los controles dependerán de la naturaleza del intermediario o IFA que se esté elaborando, etapa del proceso o reacción que se efectúa y del grado de variabilidad que el proceso introduce en la calidad del producto. En las etapas iniciales del proceso pueden ser adecuados controles en proceso menos estrictos, mientras que éstos serán más estrictos en las etapas finales (p. ej. etapas de aislamiento y purificación).

7.3.3.- Los controles en proceso críticos (y el seguimiento del proceso crítico), incluyendo los puntos y métodos de control, deben constar por escrito y estar aprobados por la/s unidad/es de calidad.

7.3.4.- Los controles en proceso, pueden ser realizados por el personal calificado del departamento de producción, ajustando los parámetros del proceso sin aprobación de la unidad de calidad, siempre que los ajustes se hagan dentro de límites preestablecidos y aprobados por la/s unidad/es de calidad. Todos los ensayos y resultados deben quedar completamente documentados en los registros de producción del lote.

7.3.5.- Deben existir procedimientos escritos describiendo los métodos de muestreo para materiales en proceso, intermediarios e IFAs. Los planes y procedimientos de muestreo deben efectuarse conforme a prácticas de muestreo con una base científica sólida.

7.3.6.- El muestreo en proceso debe realizarse según procedimientos diseñados para evitar la contaminación del material muestreado y otros intermediarios o IFAs. Se deben establecer procedimientos que aseguren la integridad de las muestras después de su recolección.

7.3.7.- Normalmente no son necesarias investigaciones de resultados fuera de especificación para los controles en proceso destinados al seguimiento y/o ajuste del proceso.

#### 7.4.- Mezcla de lotes de intermediarios o IFAs

7.4.1.- Para el propósito de este documento, se entiende por “mezcla” el proceso de combinar materiales dentro de una misma especificación para producir un intermediario o IFA homogéneo. La mezcla en proceso de fracciones de un lote individual (p.ej. diferentes cargas de centrífuga obtenidas de una única cristalización), o la combinación de fracciones de distintos lotes para continuar el procesamiento, se considera parte del proceso de producción y no una mezcla.

7.4.2.- La mezcla de lotes fuera de especificaciones con otros lotes con el objetivo de que cumplan especificaciones, no está permitida. Cada lote incorporado a la mezcla debe haberse fabricado según un proceso aprobado analizado individualmente y comprobando que cumple las especificaciones antes del mezclado.

7.4.3.- Las operaciones aceptables de mezclado incluyen, pero no están necesariamente limitadas a: - mezcla de lotes pequeños para aumentar el tamaño del lote, - mezcla de remanentes (es decir, cantidades relativamente pequeñas de material aislado) de lotes del mismo intermediario o IFA para formar un único lote.

7.4.4.- Los procesos de mezclado deben ser controlados y documentados adecuadamente y el lote de la mezcla debe analizarse para verificar el cumplimiento de las especificaciones establecidas cuando corresponda.

7.4.5.- El registro de lote del proceso de mezclado debe permitir la trazabilidad retrospectiva a los lotes individuales que constituyen la mezcla.

7.4.6.- Cuando los parámetros físicos del IFA son críticos (p. ej. IFAs destinados a suspensiones o formas sólidas orales), las operaciones de mezclado deben validarse para demostrar la homogeneidad del lote mezclado. La validación debe incluir el análisis de los parámetros críticos (p. ej. distribución de tamaño de partícula, densidad del granel, densidades aparentes) que puedan verse afectados por el proceso de mezcla.

7.4.7.- Si el proceso de mezcla puede afectar de manera adversa la estabilidad, deben llevarse a cabo estudios de estabilidad del producto obtenido.

7.4.8.- La fecha de vencimiento o de reanálisis del lote mezcla debe basarse en la fecha de elaboración del remanente o lote más antiguo utilizado en la mezcla.

#### 7.5.- Control de la contaminación

7.5.1.- Los restos de materiales pueden unirse a lotes sucesivos del mismo intermediario o IFA si existe un control adecuado. Los ejemplos incluyen residuos adheridos a las paredes de un micronizador, capa residual de cristales húmedos que quedan en centrifugas tras una

descarga, descarga incompleta de fluidos o cristales desde un recipiente del proceso al ser transferidos a la siguiente etapa del proceso. Esta práctica no debe dar lugar a una transferencia de productos de degradación, o de contaminación microbiana que puedan alterar negativamente el perfil de impurezas establecido para el IFA.

7.5.2.- Las operaciones de producción se deben llevar a cabo de manera que impidan la contaminación de los intermediarios o IFAs por otros materiales.

7.5.3.- Se deben tomar precauciones para evitar la contaminación cuando se manipulen IFAs después de la purificación.

## **8- ENVASADO Y ETIQUETADO DE IFAs E INTERMEDIARIOS**

### 8.1.- Generalidades

8.1.1.- Deben existir procedimientos escritos que describan la recepción, identificación, cuarentena, muestreo, examen y/o análisis, liberación, manipulación y almacenamiento de material de acondicionamiento y etiquetado.

8.1.2.- El material de etiquetado y acondicionamiento debe cumplir las especificaciones establecidas. Los materiales que no las cumplan, deben rechazarse para evitar su utilización en operaciones para las que no son adecuados.

8.1.3.- Se deben mantener registros de cada recepción de etiquetas y material de acondicionamiento, indicando su recepción, examen o análisis, y si ha sido aceptado o rechazado.

### 8.2.- Materiales de empaque/acondicionamiento



8.2.1.- Los envases deben proporcionar la protección adecuada al intermediario o IFA contra el deterioro o contaminación que pudiera ocurrir durante su transporte o almacenamiento.

8.2.2.- Los envases deben estar limpios y, cuando la naturaleza del intermediario o IFA lo requiera, sanitizados para asegurar que son adecuados para el uso al que estén destinados. Los envases no deben ser reactivos, absorbentes o adicionarse al producto, de manera de alterar la calidad del intermediario o IFA más allá de los límites especificados.

8.2.3.- Si se reutilizan envases, éstos deben limpiarse siguiendo procedimientos documentados, y todas las etiquetas previas deben eliminarse o tacharse.

### 8.3.- Emisión y control de etiquetas

8.3.1.- El acceso a las áreas de almacenamiento de etiquetas estará restringido al personal autorizado.

8.3.2.- Deberán emplearse procedimientos para la reconciliación de la cantidad de etiquetas emitidas, utilizadas y devueltas, y evaluar las discrepancias encontradas entre el número de etiquetas emitidas y el número de envases etiquetados. Cualquier discrepancia debe investigarse, y la investigación será aprobada por la/s unidad/es de calidad.

8.3.3.- Cualquier exceso de etiquetas impresas con información del número de lote o cualquier impresión relativa a un lote debe ser destruido. Las etiquetas devueltas deben almacenarse de tal manera que se eviten errores y se proporcione una fácil identificación.

8.3.4.- Las etiquetas obsoletas y anticuadas deben destruirse.

8.3.5.- Las impresoras empleadas en la emisión de etiquetas para las operaciones de acondicionamiento deben controlarse para asegurar que la impresión se corresponde con lo especificado en el registro de producción del lote.

8.3.6.- Las etiquetas impresas para un lote debe examinarse cuidadosamente afín de verificar su conformidad con las especificaciones del registro maestro de producción. Deben documentarse los resultados de este examen.

8.3.7.- El registro de producción de cada lote debe incluir una etiqueta impresa representativa de las utilizadas.

#### 8.4.- Operaciones de acondicionamiento y etiquetado

8.4.1.- Deben existir procedimientos documentados para asegurar el uso del material de acondicionamiento y etiquetado apropiado.

8.4.2.- Las operaciones de etiquetado deben diseñarse de manera que se eviten confusiones. Deberá haber una separación física o espacial entre aquellas operaciones donde estén implicados otros intermediarios o IFAs.

8.4.3.- Las etiquetas utilizadas en los envases de intermediarios o IFAs deben indicar el nombre o código identificador del producto, el número de lote y las condiciones de almacenamiento.

8.4.4.- Si se pretende llevar al intermediario o IFA fuera del sistema de control de materiales del fabricante, la etiqueta también deberá incluir el nombre y dirección del elaborador, cantidad de producto contenido, condiciones especiales de transporte y cualquier requisito legal especial. Para intermediarios e IFAs con fecha de vencimiento, ésta debe estar indicada en la etiqueta y en el certificado de análisis. Para intermediarios e IFAs que

dispongan de fecha de reanálisis, ésta debe indicarse en la etiqueta y/o certificado de análisis.

8.4.5.- Las áreas de acondicionamiento y etiquetado deben inspeccionarse inmediatamente antes de su uso a fin de asegurar que se han retirado los materiales no necesarios para la próxima operación de acondicionamiento. El resultado de esta comprobación, debe documentarse en los registros de producción de lote, en la bitácora de uso del área o mediante otro sistema de documentación.

8.4.6.- Los intermediarios e IFAs etiquetados y acondicionados, deben inspeccionarse para asegurar que los envases cuentan con la etiqueta correcta. El resultado de esta inspección debe formar parte de la operación de acondicionamiento. Sus resultados deben registrarse en el registro de producción del lote o en registros de control.

8.4.7.- Los envases de intermediarios e IFAs transportados fuera del control del elaborador, se deben precintar de tal manera que, si el precinto falta o ha sido forzado, el envase se pondrá en alerta por parte del receptor considerando la posibilidad de que el contenido haya sido alterado.

## **9-ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN**

### **9.1.- Procedimientos de almacenamiento**

9.1.1.- Debe haber instalaciones disponibles para almacenar los materiales en las condiciones adecuadas (p. ej. temperatura y humedad controladas, cuando sean necesarios). Deben llevarse registros de estas condiciones si éstas fueran críticas para el mantenimiento de las características del material.

9.1.2.- Deben asignarse áreas de almacenamiento separadas para el almacenamiento temporario de materiales en cuarentena, rechazados, devueltos o retirados, a menos que exista un sistema alternativo para prevenir su uso no intencional o no autorizado, antes de que se haya tomado una decisión sobre su destino final.

#### 9.2.- Procedimientos de distribución

9.2.1.- Los IFAs e intermediarios sólo pueden ser liberados para su distribución a terceras partes luego de que hayan sido aprobados por la/s unidad/es de calidad. Los IFAs e intermediarios pueden transferirse bajo cuarentena a otra unidad bajo el control de la misma compañía, cuando la/s unidad/es de calidad lo haya/n autorizado, y siempre que existan los controles y documentación apropiados.

9.2.2.- Los intermediarios e IFAs deben transportarse de manera de no afectar negativamente su calidad.

9.2.3.- Las condiciones especiales de almacenamiento o transporte para un IFA o intermediario deberán constar en la etiqueta.

9.2.4.- El elaborador debe asegurarse de que el transportista contratado para el envío de intermediarios o IFAs conoce y sigue las condiciones para un transporte y almacenamiento adecuados.

9.2.5.- Debe existir un sistema mediante el cual pueda determinarse fácilmente la distribución de cada lote de intermediario y/o IFA para permitir su retiro en caso necesario.

### 10-CONTROLES DE LABORATORIO

#### 10.1.- Controles generales

10.1.1.- La/s unidad/es de calidad independiente/s debe/n tener a su disposición instalaciones y laboratorios adecuados.

10.1.2.- Deben existir procedimientos que describan el muestreo, análisis, aprobación o rechazo de materiales, y el registro y almacenamiento de datos de laboratorio. Los registros de laboratorio se deben llevarse de acuerdo a la Sección 5.6.

10.1.3.- Todas las especificaciones, planes de muestreo y procedimientos de análisis deben tener base científica y ser apropiados para asegurar que los materiales de partida, intermediarios, IFAs, etiquetas y material de acondicionamiento cumplen con los estándares de calidad y/o pureza establecidos. Las especificaciones y métodos de análisis deben ser consistentes con los incluidos en la documentación de Registro y archivo. Pueden existir especificaciones adicionales a las del Registro/archivo. Las especificaciones, planes de muestreo y procedimientos de análisis, así como sus modificaciones, deben ser redactadas por la unidad apropiada de la compañía y estar revisados y aprobados por la/s unidad/es de calidad.

10.1.4.- Se deben establecer especificaciones apropiadas para IFAs de acuerdo con los estándares aceptados y consistentes con el proceso de elaboración. Las especificaciones deben incluir un control de impurezas (p. ej. impurezas orgánicas, inorgánicas y de solventes residuales). Si el IFA tiene una especificación para pureza microbiológica, se deben establecer y cumplir los límites de acción pertinentes para el recuento microbiológico total y de microorganismos objetables. Si el IFA tiene una especificación para endotoxinas, se deben establecer y cumplir los límites de acción apropiados.

10.1.5.- Los controles de laboratorio deben seguirse y documentarse en el momento de efectuarse. Cualquier desviación de los procedimientos existentes debe documentarse y justificarse.

10.1.6.- Cualquier resultado fuera de especificación (OOS) debe ser investigado y documentado de acuerdo a un procedimiento. El procedimiento debe requerir un análisis de los datos, la evaluación de la existencia de un problema significativo, asignación de acciones correctivas y conclusiones. Cualquier nuevo muestreo y/o análisis después de un resultado fuera de especificación debe realizarse de acuerdo a un procedimiento documentado.

10.1.7.- Los reactivos y soluciones estándar deben prepararse y etiquetarse según procedimientos escritos. Deberán establecerse fechas límites de uso cuando corresponda.

10.1.8.- El elaborador de IFAs debe disponer de estándares de referencia primarios, cuando corresponda. El origen de cada uno de ellos debe estar documentado. Deben mantenerse registros del uso y almacenamiento de cada estándar de referencia primario según las recomendaciones del proveedor. Los estándares de referencia primarios obtenidos de un proveedor oficialmente reconocido se emplean normalmente sin analizar si han sido almacenados bajo las condiciones recomendadas por el proveedor.

10.1.9.- Cuando no se dispone de un estándar de referencia primario proveniente de un proveedor oficialmente reconocido, se deberá establecer un estándar primario dentro de la compañía. Se deberán realizar los análisis adecuados para establecer por completo su identidad y pureza. Se debe mantenerse la documentación de estos ensayos.

10.1.10.- Los estándares de referencia secundarios deben ser preparados, identificados, analizados, aprobados y almacenados apropiadamente. La idoneidad de cada lote de

estándar secundario debe determinarse antes de utilizarse por primera vez por comparación con un estándar de referencia primario. Cada lote de estándar de referencia secundario debe reevaluarse periódicamente de acuerdo a un protocolo escrito.

#### 10.2.- Análisis de intermediarios e IFAs

10.2.1.- Para cada lote de intermediario o IFA se realizarán los análisis de laboratorio pertinentes para determinar su conformidad con las especificaciones.

10.2.2.- Se debe establecer para cada IFA un perfil de impurezas que describa las impurezas presentes (identificadas y no identificadas) en un lote fabricado por un proceso de producción específico. Debe incluir la identificación o alguna propiedad analítica cualitativa (p. ej. tiempo de retención), el rango y la clasificación de cada impureza identificada (p. ej. orgánica, inorgánica, solvente) de cada impureza identificada. Normalmente los perfiles de impurezas dependen del proceso de elaboración y del origen del IFA. En general, no es necesario para sustancias activas de origen vegetal o de tejidos animales. Las consideraciones para productos biotecnológicos están contempladas en la guía Q6B de la ICH.

10.2.3.- El perfil de impurezas debe compararse, a intervalos regulares, con datos históricos para detectar cambios en el IFA como resultado de modificaciones en materiales de partida, parámetros de operación de equipos, o en el proceso de elaboración.

10.2.4.- Cuando existan especificaciones de calidad microbiológica, deben realizarse los análisis microbiológicos correspondientes para cada lote de intermediario o IFA.

10.3.- Validación de procedimientos analíticos.

10.4.- Certificados de análisis

10.4.1.- Deben emitirse certificados de análisis originales para cada intermediario o IFA cuando se solicite.

10.4.2.- Los certificados de análisis deben proveer información sobre el nombre del IFA o intermediario, su grado, el número de lote y la fecha de liberación. Para intermediarios o IFAs con fecha de vencimiento, ésta constará en la etiqueta y en el certificado de análisis. Para intermediarios o IFAs con fecha de reanálisis, la fecha constará en la etiqueta y /o en el certificado de análisis.

10.4.3.- El certificado de análisis debe incluir cada ensayo realizado de acuerdo con las especificaciones compendiadas o del cliente, incluyendo los límites de aceptación y los resultados numéricos obtenidos (si los resultados del ensayo son numéricos).

10.4.4.- Los certificados de análisis deberán ser fechados y firmados por una persona autorizada de la/s unidad/es de calidad y deben incluir el nombre, dirección y teléfono del elaborador original. Si el análisis se lleva a cabo por un reacondicionador o reprocesador, el certificado deberá mostrar el nombre, dirección y teléfono del mismo y una referencia al nombre del elaborador original.

10.4.5.- Si se emiten nuevos certificados de análisis por o en nombre de un reacondicionador o reprocesador, agente o comercializador, éstos deben indicar el nombre, dirección y teléfono del laboratorio que ha efectuado el análisis. Deben contener también una referencia al nombre y dirección del elaborador original y al certificado de análisis original del lote, adjuntando una copia del mismo.

10.5.- Monitoreo de la estabilidad de IFAs



10.5.1.- Debe diseñarse y documentarse un programa de monitoreo para el seguimiento de las características de estabilidad de los IFAs y los resultados deben utilizarse para confirmar las condiciones apropiadas de almacenamiento y fechas de reanálisis o vencimiento.

10.5.2.- Los métodos de análisis empleados en ensayos de estabilidad deben estar validados y ser indicadores de estabilidad.

10.5.3.- Las muestras de estabilidad deben almacenarse en envases que simulen a los que están en el mercado. Por ejemplo, si la sustancia activa se comercializa en bolsas dentro de envases de cartón, las muestras de estabilidad se envasarán en bolsas del mismo material y envases pequeños u otros embalajes cuya composición sea idéntica o similar a la del envase en el mercado.

10.5.4.- Normalmente se someterán al programa de estabilidad los tres primeros lotes comerciales para confirmar la fecha de vencimiento o reanálisis. Sin embargo, si los datos de estudios previos demuestran que se puede esperar que la sustancia activa permanezca estable como mínimo durante dos años, pueden utilizarse menos de tres lotes.

10.5.5.- En lo sucesivo, debe incluirse como mínimo un lote de IFA elaborado por año en el programa de estabilidad (salvo que no se haya elaborado ninguno ese año), y analizarse como mínimo anualmente para confirmar la estabilidad.

10.5.6.- Para IFAs con cortos períodos de vida útil, el análisis debe hacerse más frecuentemente. Por ejemplo, para IFAs de origen biotecnológico o biológico y otros IFAs con una vida útil de un año o menos, las muestras de estabilidad deben obtenerse y analizarse mensualmente durante los tres primeros meses y, a partir de ahí, con intervalos de tres meses. Cuando existan datos que confirmen que la estabilidad del IFA no se ve

afectada, podría considerarse la eliminación de algún punto del programa (p. ej. el control a los nueve meses).

10.5.7.- Cuando corresponda, las condiciones de almacenamiento de las muestras deberán ajustarse a las indicadas en las directrices de ICH sobre estabilidad.

#### 10.6.- Fechas de vencimiento y de reanálisis

10.6.1.- Cuando se pretenda enviar un intermediario fuera del control del sistema de gestión de materiales del elaborador y se asigne una fecha de vencimiento o de reanálisis, deberá disponerse de información que justifique la estabilidad asignada, por ejemplo: resultados analíticos, datos publicados.

10.6.2.- La fecha de vencimiento o de reanálisis de un IFA debe basarse en una evaluación de los datos derivados de los estudios de estabilidad. La práctica común es emplear fechas de reanálisis en lugar de vencimiento.

10.6.3.- Las fechas preliminares de reanálisis o de vencimiento para IFAs pueden estar basadas en lotes piloto si: (1) el método de elaboración que se ha utilizado con los lotes piloto simula el proceso de elaboración a escala industrial, y (2) la calidad del IFA obtenido representa el material a producir a escala industrial.

10.6.4.- Se debe tomar una muestra representativa del IFA a los efectos de llevar a cabo un reanálisis.

#### 10.7.- Muestras de retención

10.7.1.- La toma de muestras de retención tiene como finalidad las posibles evaluaciones futuras de la calidad de los lotes de IFAs. No deben utilizarse para futuros análisis de estabilidad.

10.7.2.- Las muestras de retención de cada lote de IFA, debidamente identificadas, se deben guardar hasta un año después de la fecha de vencimiento del lote asignada por el elaborador, o bien, hasta tres años después de la distribución del lote, la que sea más larga. Para IFAs con fecha de reanálisis, deberán guardarse durante tres años después de la completa distribución del lote por parte del elaborador.

10.7.3.- Las muestras de retención deben almacenarse en el mismo sistema de acondicionamiento en el cual se almacena el IFA a comercializar, en uno que sea equivalente o que lo proteja aún mejor. La cantidad de muestra retenida será suficiente como para realizar como mínimo Se guardarán las cantidades suficientes para realizar como mínimo, dos análisis completos según se describa en farmacopeas vigentes o, cuando no exista la monografía correspondiente codificada, dos análisis completos según las especificaciones.

## **11- VALIDACIÓN**

### **11.1.- Política de validación**

11.1.1.- Debe documentarse la política general, los propósitos y el enfoque de las validaciones de la compañía, incluyendo la validación de procesos, procedimientos de limpieza, métodos de análisis, procedimientos de los controles en proceso, sistemas informatizados y las personas responsables de diseñar, revisar, aprobar y documentar cada etapa de validación.

11.1.2.- Los parámetros/atributos críticos deben identificarse durante la etapa de desarrollo o a partir de los datos históricos y deben definirse los rangos adecuados para que la operación sea reproducible. Esto incluirá: a- Definición del IFA en términos de atributos críticos del producto. b- Identificación de los parámetros del proceso que pueden afectar los atributos críticos de calidad del IFA. c- Determinación del intervalo de aceptación de cada parámetro crítico del proceso de fabricación de rutina y de los controles en proceso.

11.1.3.- La validación debe extenderse a aquellas operaciones que se han determinado como críticas para la calidad y pureza del IFA.

#### 11.2.- Documentación

11.2.1.- Debe establecerse por escrito un protocolo de validación que especifique como se llevará a cabo la validación de un proceso concreto. El protocolo debe ser revisado y aprobado por la/s unidad/es de calidad y otras unidades afectadas.

11.2.2.- El protocolo de validación debe especificar los puntos críticos del proceso y los criterios de aceptación, así como el tipo de validación a llevar a cabo (p. ej. retrospectiva, prospectiva o concurrente) y el número de repeticiones del proceso necesarias.

11.2.3.- Se preparará un informe de validación con referencia al protocolo de validación que resumirá los resultados obtenidos, comentará las desviaciones observadas y extraerá las conclusiones pertinentes, incluidas las recomendaciones sobre cambios necesarios para corregir las deficiencias.

11.2.4.- Se documentará cualquier cambio al protocolo de validación, aportando la justificación correspondiente.

### 11.3.- Calificación

11.3.1.- Antes de comenzar con las actividades de validación de proceso se deben efectuar las calificaciones de los equipos críticos y servicios auxiliares. Normalmente, la calificación se lleva a cabo mediante la realización de las siguientes actividades, individual o conjuntamente: a- "Calificación del Diseño (DQ): verificación documentada de que el diseño propuesto de instalaciones, equipos o sistemas es adecuado para el uso propuesto. b- "Calificación de Instalación" (IQ): verificación documentada de que los equipos o sistemas instalados o modificados cumplen con el diseño aprobado, las recomendaciones del fabricante y/o los requerimientos del usuario. c- "Calificación operacional o de funcionamiento" (OQ): verificación documentada de que los equipos o sistemas instalados o modificados funcionan correctamente dentro de los rangos operacionales esperados. d- "Calificación de desempeño" (PQ): evidencia documentada de que el equipo y sistemas auxiliares, conectados entre sí, pueden funcionar de manera efectiva y reproducible según el método de proceso y especificaciones aprobadas.

### 11.4.- Enfoques en la validación de procesos

11.4.1.- La validación de un proceso consiste en obtener una evidencia documentada de que el proceso, operando dentro de los parámetros definidos, es capaz de funcionar de manera eficaz y reproducible de forma de obtener un intermediario o IFA que cumple con los atributos y especificaciones de calidad preestablecidos.

11.4.2.- Existen tres maneras de abordar la validación. La validación prospectiva es la preferida, pero existen excepciones donde otros enfoques pueden emplearse. Estos enfoques y su aplicabilidad se describen a continuación.

11.4.3.- Normalmente se debe realizar una validación prospectiva para todos los procesos de IFAs, según se describe en el punto 11.1.2. Debe completarse la validación prospectiva del proceso de un IFA antes de la distribución comercial del producto medicinal elaborado a partir de ese IFA.

11.4.4.- La validación concurrente puede aplicarse cuando no existan datos de procesos repetidos de producción, a causa de la elaboración de un número limitado de lotes del IFA, o de la baja frecuencia de producción del IFA o porque los lotes de IFA se han elaborado mediante un proceso validado que ha sido modificado. Se puede realizar la distribución comercial del producto medicinal elaborado a partir de ese IFA antes de que se concluya la validación concurrente, basándose en un análisis exhaustivo y en un monitoreo completo de los lotes del IFA involucrados.

11.4.5.- La validación retrospectiva es aceptable, como excepción, para procesos bien establecidos, donde no se hayan observado variaciones significativas en la calidad del IFA debido a cambios en los materiales de partida, equipos, sistemas, instalaciones o en el proceso de producción. La validación retrospectiva puede utilizarse cuando:

- (1) - Se han identificado los atributos críticos de calidad y los parámetros críticos del proceso.
- (2) - Se han establecido criterios de aceptación y controles en proceso apropiados.
- (3)- No se han producido fallas significativas en el producto/proceso atribuibles a causas diferentes a errores del operador o fallas del equipo, no relacionadas con la adecuabilidad del mismo.
- (4)- Se ha establecido el perfil de impurezas para el IFA en cuestión.

11.4.6.- Los lotes seleccionados para validación retrospectiva deben ser representativos de todos los lotes fabricados durante el período de revisión, incluyendo los lotes que no cumplieron especificaciones. El número de lotes debe ser suficiente para demostrar la consistencia del proceso. Pueden analizarse muestras de retención para obtener los datos necesarios para realizar la validación retrospectiva.

#### 11.5.- Programa de validación del proceso

11.5.1.- El número de lotes necesarios para la validación dependerá de la complejidad del proceso o de la magnitud del cambio en el proceso que se esté considerando. Para validaciones concurrentes y prospectivas, se usará como guía tres lotes de producción consecutivos y satisfactorios, sin embargo, pueden darse situaciones donde deba garantizarse un mayor número de lotes para demostrar la reproducibilidad del proceso (p. ej. procesos complejos de producción de IFAs o procesos de fabricación de larga duración). Para la validación retrospectiva deben evaluarse datos de entre diez y treinta lotes consecutivos, para establecer la reproducibilidad del proceso, pudiéndose reducir esta cifra si se justifica debidamente.

11.5.2.- Debe haber un control y seguimiento de los parámetros críticos del proceso durante los estudios de validación del mismo. No es necesario incluir en la validación del proceso aquellos parámetros no relacionados con la calidad, como por ejemplo, variables que se controlan para minimizar el consumo de energía o el uso de los equipos.

11.5.3.- La validación del proceso debe confirmar que el perfil de impurezas de cada IFA se encuentra dentro de los límites especificados. El perfil de impurezas debe ser comparable o mejor que los correspondientes a datos del histórico, al perfil determinado durante el

desarrollo o al de los lotes utilizados en ensayos clínicos y toxicológicos, cuando corresponda.

#### 11.6.- Revisión periódica de los sistemas validados

Los procesos y sistemas deben ser evaluados periódicamente para verificar que siguen operando de manera validada. Normalmente, no será necesaria una revalidación cuando no se hayan hecho cambios significativos en el proceso o sistema, y una revisión de calidad confirme que el proceso o sistema produce de manera consistente material que cumple sus especificaciones.

#### 11.7.- Validación de limpieza

11.7.1.- Normalmente, los métodos de limpieza deben validarse. La validación de la limpieza debe dirigirse a aquellas situaciones o etapas del proceso donde la contaminación o arrastre de materiales pueda suponer el mayor riesgo para la calidad del IFA. Por ejemplo, en las primeras etapas puede no ser necesaria la validación de la limpieza, si los residuos son eliminados en las etapas de purificación siguientes.

11.7.2.- La validación de los métodos de limpieza debe reflejar el patrón de uso de los equipos. Si diferentes IFAs o intermediarios se elaboran en el mismo equipo, y la limpieza del mismo utiliza el mismo proceso, se puede seleccionar un intermediario o IFA representativo para la validación de la limpieza. La elección debe basarse en la solubilidad y dificultad de la limpieza, y en el cálculo de los límites de residuos basados en la potencia, toxicidad y estabilidad.

11.7.3.- El protocolo de validación de limpieza debe describir los equipos a limpiar, procedimientos de limpieza, materiales, niveles de limpieza aceptables, parámetros a



monitorear y controlar, así como los métodos analíticos a emplear. El protocolo indicará también el tipo de muestras a tomar y como éstas deben recolectarse y etiquetarse.

11.7.4.- El muestreo debe incluir el hisopado, las aguas de enjuague o métodos alternativos (p. ej. extracción directa), según convenga, para detectar residuos solubles e insolubles. Los métodos de muestreo empleados deben ser capaces de medir cuantitativamente los niveles de residuos remanentes en las superficies del equipo después de la limpieza. El muestreo por hisopado puede no resultar práctico cuando las superficies en contacto con el producto no son fácilmente accesibles debido a limitaciones del diseño del equipo y/o del proceso (p. ej. superficies internas de mangueras, tuberías, reactores con bocas de tamaño reducido o que manejen materiales tóxicos, equipos pequeños y complejos, como micronizadores o micro-fluidificadores).

11.7.5.- Deberán utilizarse métodos analíticos validados que tengan la sensibilidad adecuada para detectar residuos o contaminantes. El límite de detección de cada método debe ser suficientemente sensible como para detectar los límites de aceptación establecidos de residuo o contaminante. Se debe establecer el nivel de recuperación que el método es capaz de alcanzar. Los límites de residuos deben ser prácticos, alcanzables, verificables y basados en el residuo más perjudicial. Estos límites pueden establecerse con base a la actividad mínima farmacológica, toxicológica o fisiológica conocida del IFA o la de su componente más perjudicial.

11.7.6.- Los estudios de limpieza/sanitización de equipos deben contemplar la contaminación microbiológica y por endotoxinas, para aquellos procesos en los que sea necesario reducir el recuento microbiológico total o de endotoxinas del IFA o en aquellos otros procesos donde este tipo de contaminación puede resultar negativa (p. ej. IFAs no estériles empleados en la producción de medicamentos estériles).

11.7.7.- Deberá realizarse un monitoreo de los procedimientos de limpieza, a intervalos apropiados después de la validación, para asegurar que estos procedimientos resultan efectivos cuando se emplean en la producción de rutina. La limpieza de los equipos podrá monitorearse por métodos analíticos y exámenes visuales, cuando sean factibles. El examen visual puede permitir la detección de una gran contaminación concentrada en un área pequeña que podría pasar inadvertida en el muestreo y/o análisis.

#### 11.8.- Validación de métodos analíticos

11.8.1.- Los métodos analíticos deben validarse a no ser que estén incluidos en la edición actual de una farmacopea oficial u otras referencias oficialmente reconocidas. No obstante, deberá comprobarse y documentarse que todos los métodos de análisis son adecuados en las condiciones reales de uso.

11.8.2.- Los métodos deben validarse teniendo en cuenta las directrices ICH de validación de métodos analíticos. El grado de validación analítica realizada deberá reflejar el propósito del análisis y la etapa del proceso de producción del IFA.

11.8.3.- Antes de comenzar una validación de los métodos analíticos, deberá disponerse de la adecuada calificación de los equipos analíticos a emplear.

11.8.4.- Se deben mantener registros completos de cualquier modificación de un método analítico validado. Estos registros deben incluir las razones de dicha modificación así como los datos pertinentes para verificar que la modificación da resultados tan exactos y fiables como el método anteriormente establecido.

## 12-CONTROL DE CAMBIOS

### 12.- Control de cambios

12.1.1.- Debe establecerse un sistema formal de control de cambios para evaluar todos los cambios que puedan afectar a la producción o control de intermediarios o IFAs.

12.1.2.- Los procedimientos escritos deben contemplar la identificación, documentación, revisión y aprobación de cambios en materiales de partida, especificaciones, métodos analíticos, instalaciones, sistemas auxiliares, equipos (incluyendo hardware informático), etapas del proceso, material de acondicionamiento y etiquetado, y en los software informáticos.

12.1.3.- Cualquier propuesta de cambio que afecte a las BPF deberá redactarse, revisarse y aprobarse por los departamentos adecuados, y revisarse y aprobarse por la/s unidad/es de calidad.

12.1.4.- Se deberá evaluar el impacto potencial del cambio propuesto sobre la calidad del intermediario o IFA. Un sistema de clasificación puede ayudar a determinar el nivel de análisis, validación y documentación requerida para justificar los cambios en un proceso validado. Los cambios pueden clasificarse (p. ej. como mayores o menores) según la naturaleza y extensión de los mismos y según los efectos que estos cambios puedan provocar en el proceso. Se decidirán en base a un criterio científico los análisis y estudios de validación adicionales necesarios para la justificación de un cambio en un proceso validado.

12.1.5.- Cuando se implementan los cambios aprobados deberán tomarse medidas para asegurar que todos los documentos afectados han sido revisados.

12.1.6.- Deberá realizarse una evaluación sobre los primeros lotes elaborados o analizados tras la implementación del cambio aprobado.

12.1.7.- En el caso de cambios críticos deben evaluarse los posibles efectos sobre las fechas de vencimiento o reanálisis. Si es necesario deberán someterse muestras de intermediarios y/o IFAs, elaborados por el proceso modificado, a un programa de estabilidad acelerada y/o al programa de seguimiento de la estabilidad.

12.1.8.- Se debe informar a los elaboradores de formas farmacéuticas de los cambios establecidos en el proceso de producción y en los procedimientos de control que pudieran afectar la calidad del IFA.

### **13-RECHAZO Y REUTILIZACIÓN DE MATERIALES**

#### 13.1- Rechazo

Los intermediarios e IFAs que no cumplan las especificaciones establecidas deben identificarse como tales y colocarse en cuarentena. Estos intermediarios e IFAs pueden ser reprocesados o retrabajados según se describe a continuación. Debe registrarse el destino final de los materiales rechazados.

#### 13.2.- Reprocesamiento

13.2.1.- Generalmente se considera una práctica aceptable la reincorporación en el proceso de un intermediario o IFA, (incluyendo aquellos que no cumplen especificaciones), y su reprocesado mediante la repetición de una etapa de cristalización u otras etapas de manipulación física o química que forman parte del proceso establecido (p. ej. destilación, filtración, cromatografía, molienda). No obstante, si se emplea el reprocesado en la mayoría de los lotes, dicho reprocesado deberá incluirse como parte del proceso de elaboración estándar.

13.2.2.- Se considera parte del procedimiento habitual el continuar con una etapa del proceso después de que algún control en proceso demuestre que ésta ha sido incompleta. Esta práctica no se considera un reproceso.

13.2.3.- Se considera reproceso, la reincorporación en el proceso de un material que no haya reaccionado y la repetición de una reacción química, a no ser que sea parte del proceso establecido. Este tipo de reproceso deberá previamente ser cuidadosamente evaluado para asegurar que la calidad del intermediario o IFA no se vea afectada negativamente debido a la formación de subproductos o materiales que hayan reaccionado en exceso.

### 13.3.- Retrabajo

13.3.1.- Antes de tomar la decisión de una reelaboración de lotes que no cumplen con los estándares y las especificaciones establecidos, se debe llevar a cabo una investigación de las razones de la no-conformidad.

13.3.2.- Los lotes que han sido reelaborados deberán someterse a evaluación, análisis y test de estabilidad (si así se justifica) junto con la documentación apropiada para demostrar que el producto obtenido es de calidad equivalente a la de los lotes elaborados por el proceso original. Frecuentemente, para los retrabajos, el enfoque de validación apropiado es la validación concurrente. Mediante un protocolo debe definirse el método de retrabajo, cómo va a realizarse y los resultados esperados. Así, aun cuando solamente exista un lote para retrabajar, se puede elaborar un informe que permita liberar el lote una vez hallado conforme en todos sus aspectos.

13.3.3.- Los procedimientos deben incluir una comparación entre el perfil de impurezas de cada lote reelaborado con el de los lotes elaborados por el proceso establecido. Si los

métodos analíticos de rutina no resultan adecuados para caracterizar el lote reabajado, deberán utilizarse métodos adicionales.

#### 13.4.- Recuperación de materiales y solventes

13.4.1.- La recuperación (p. ej. de aguas madres o de filtrados) de reactivos, intermediarios o IFAs se considera aceptable, siempre y cuando existan procedimientos aprobados y los materiales recuperados cumplan con las especificaciones adecuadas para el uso al que estén destinados.

13.4.2.- Los solventes pueden recuperarse y reutilizarse en el mismo proceso o en procesos diferentes, siempre que los métodos de recuperación incluyan controles que aseguren que cumplen los niveles de calidad pertinentes antes de reutilizarse o mezclarse con otros materiales aprobados.

13.4.3.- Los solventes y reactivos nuevos y recuperados se pueden mezclar si el análisis apropiado demuestra que son adecuados para los procesos en los cuales vayan a utilizarse.

13.4.4.- El uso de solventes recuperados, aguas madres u otros materiales recuperados debe documentarse de manera adecuada.

#### 13.5.- Devoluciones

13.5.1.- Los intermediarios o IFAs devueltos deben ser identificados como tales y colocados en cuarentena.

13.5.2.- Si las condiciones bajo las cuales los intermediarios o IFAs fueron devueltos o almacenados (antes o durante su devolución), o el estado de los contenedores hacen dudar

de su calidad, los intermediarios o IFAs devueltos deberán reprocesarse, reelaborarse o destruirse, según convenga.

13.5.3.- Se deben mantener registros de los intermediarios o IFAs devueltos, incluyendo:

- a- Nombre y dirección del consignatario.
- b- Nombre del intermediario o IFA, número de lote y cantidad devuelta.
- c- Motivo de la devolución.
- d- Uso o disposición del intermediario o IFA devuelto.

#### **14-RECLAMOS Y RETIROS DEL MERCADO**

14.1.1.- Todos los reclamos relacionados con la calidad, ya se reciban de forma verbal o escrita, deben ser registrados e investigados de acuerdo a un procedimiento escrito.

14.1.2.- Los registros de reclamos deben incluir:

- a- Nombre y dirección del reclamante.
- b- Nombre (y, cuando corresponda, título) y número de teléfono de la persona que efectúa el reclamo.
- c- Naturaleza del reclamo (incluyendo nombre y número de lote del IFA).
- d- Fecha de recepción del reclamo.
- e- Acción tomada inicialmente (incluyendo fechas e identificación de la persona que tomó la acción).

f- Cualquier acción de seguimiento emprendida.

g- Respuesta dada al reclamante (incluyendo la fecha en que se envió).

h- Decisión final con respecto al intermediario o IFA.

14.1.3.- Se deberán mantener registros de los reclamos para evaluar tendencias, frecuencias relacionadas con el producto y severidad, con el objeto de tomar medidas adicionales y, si corresponde, medidas correctivas inmediatas.

14.1.4.- Debe existir un procedimiento escrito que defina las circunstancias bajo las cuales debería considerarse un retiro del mercado de un intermediario o IFA.

14.1.5.- El procedimiento de retiro del mercado debe designar quién será responsable de evaluar la información, cómo se debe iniciar un retiro, quién debe ser informado sobre el mismo y cómo debe tratarse el producto retirado.

14.1.6.- En caso de una situación seria o con potencial riesgo de vida, se debe informar a las autoridades sanitarias locales, nacionales y/o internacionales, y solicitar sus recomendaciones.

## **15-ELABORADORES CONTRATADOS (INCLUYENDO LABORATORIOS)**

15.1.1.- Todos los elaboradores y laboratorios contratados deben cumplir los requisitos de BPF definidos en esta guía. Se debe prestar especial atención a la prevención de la contaminación cruzada y al mantenimiento de la trazabilidad.

15.1.2.- Los laboratorios y elaboradores contratados deben ser evaluados por el agente contratante para asegurar que las operaciones que tienen lugar en las instalaciones del agente contratado cumplen BPF.



15.1.3.- Debe existir un contrato o acuerdo formal escrito y aprobado entre contratante y contratado que defina en detalle las responsabilidades de cada parte en cuanto a BPF, incluyendo las medidas de calidad.

15.1.4.- El contrato debe permitir al agente contratante auditar las instalaciones del agente contratado respecto al cumplimiento de BPF.

15.1.5.- Cuando se permita la subcontratación, el contratado no pasará a un tercero ninguna parte del trabajo que le haya sido confiado con arreglo al contrato sin que el contratante lo haya evaluado y aprobado previamente.

15.1.6.- Los registros de elaboración y análisis deben mantenerse en el lugar donde se realiza la actividad y estar fácilmente disponibles.

15.1.7.- No deben realizarse cambios en el proceso, equipos, métodos analíticos, especificaciones u otros requisitos contractuales a no ser que el contratante esté informado y apruebe los cambios.

## **16- AGENTES INTERMEDIARIOS, COMERCIALIZADORES, DISTRIBUIDORES, FRACCIONADORES, REENVASADORES Y REETIQUETADORES**

### 16.1.- Ámbito de aplicación

16.1.1.- Esta sección aplica a cualquier parte que, no tratándose del elaborador original, pueda comercializar y/o adquirir, fraccionar, reenvasar, reetiquetar, distribuir o almacenar un intermediario o IFA.

16.1.2.- Todos los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores y reetiquetadores cumplirán las BPF según se definen en esta guía.

#### 16.2.- Trazabilidad de los IFAs e intermediarios distribuidos

Los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores y reetiquetadores dispondrán de la trazabilidad completa de los IFAs o intermediarios que distribuyan. Los documentos que deben mantenerse y estar disponibles incluyen:

- a- Identidad del elaborador original.
- b- Dirección del elaborador original.
- c- Órdenes de compra o pedidos.
- d- Documentos relacionados al transporte.
- e- Documentos de recepción.
- f- Nombre o designación del IFA o intermediario.
- g- Número de lote del elaborador.
- h- Registros de transporte y distribución.
- i- Todos los Certificados de Análisis originales, incluyendo los del elaborador original.
- j- Fecha de vencimiento o reanálisis.

### 16.3.- Gestión de la Calidad

Los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores y reetiquetadores deben establecer, documentar e implementar un sistema efectivo de gestión de la calidad.

### 16.4.- Fraccionamiento, reenvasado, reetiquetado y almacenamiento de IFAs e intermediarios

16.4.1.- El fraccionamiento, reenvasado, reetiquetado y almacenamiento del IFA o del intermediario debe realizarse bajo adecuadas normas de BPF, tal como se estipula en esta guía, para evitar confusiones y pérdidas de identidad o pureza del intermediario o IFA.

16.4.2.- El fraccionamiento y reenvasado se realizará bajo condiciones ambientales apropiadas para evitar la contaminación o contaminación cruzada.

### 16.5.- Estabilidad

Si el IFA o intermediario es reenvasado en un tipo de envase diferente al utilizado por el elaborador, se llevarán a cabo estudios de estabilidad para justificar las fechas de vencimiento o reanálisis asignadas.

### 16.6.- Transferencia de la información

16.6.1.- Los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores y reetiquetadores deberán transferir toda la información de calidad y la documentación de registro recibida del elaborador del IFA o intermediario, al cliente y viceversa.

16.6.2.- El agente intermediario, comercializador, distribuidor, fraccionador, reenvasador o reetiquetador que suministra el intermediario o IFA debe proporcionar al cliente el nombre del elaborador original y el/los número/s de lote suministrados. 16.6.3.- El agente debe proveer también la identidad del elaborador original a las autoridades regulatorias, incluyendo la autorización de funcionamiento emitida por la Autoridad Sanitaria del país de origen, cuando así lo requieran. El elaborador original puede responder a las autoridades regulatorias directamente o a través de sus agentes autorizados, dependiendo de la relación legal entre éstos y el elaborador original del IFA o intermediario (en este contexto "autorizado" significa autorizado por el elaborador). 16.6.4.- Deben cumplirse los requisitos especificados para los certificados de análisis incluidos en la Sección 10.4.

#### 16.7.- Tratamiento de reclamos y retiros del mercado

16.7.1.- Los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores o reetiquetadores deben mantener registros de los reclamos y retiros del mercado, tal como se especifica en la Sección 15, para todos aquellos reclamos y retiros de mercado que lleguen a su conocimiento.

16.7.2.- Si la situación lo exige, los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores o reetiquetadores deberán revisar los reclamos junto con el elaborador original del IFA o del intermediario para determinar si debe iniciarse alguna acción adicional, o bien con otros clientes que puedan haber recibido el intermediario o IFA, o bien con las autoridades regulatorias. La investigación de la causa del reclamo o del retiro del mercado debe ser efectuada y documentada por la parte correspondiente.

16.7.3.- Cuando un reclamo esté referido al elaborador original del IFA o del intermediario, el registro mantenido por los agentes, intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores o reetiquetadores debe incluir cualquier respuesta recibida del elaborador original (incluyendo la fecha e información proporcionada).

#### 16.8.- Tratamiento de las devoluciones

Las devoluciones deben tratarse tal como se especifica en la Sección 12.52. Los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores y reetiquetadores deben mantener la documentación relativa a los IFAs o intermediarios devueltos.

### **CONDICIONES RESOLUTORIAS**

Serán consideradas como causales de condición resolutoria las siguientes:

No corregir las fallas administrativas y operativas identificadas por las autoridades de control, en los plazos establecidos en la comunicación que se expida.

No dar cumplimiento al protocolo de seguridad que se establezca en las regulaciones técnicas.

Realizar promoción o publicidad a través de medios de comunicación, redes sociales, volantes o cualquier medio, de semillas para siembra, plantas de cannabis, cannabis y derivados, con excepción de eventos académicos o científicos.

No iniciar las actividades autorizadas luego de seis (6) meses, contados a partir del otorgamiento de la autorización de la ANMAT

No solicitar la modificación de la autorización dentro de los 30 días calendario siguientes a la ocurrencia del hecho, cuando se presenten:

- a) modificaciones en la representación legal,
- b) modificaciones en cuanto a la propiedad, posesión o tenencia del inmueble o inmuebles autorizados para desempeñar las actividades establecidas en el presente título.

Impedir, obstruir o rehusarse a permitir el acceso de las autoridades para el ejercicio del control administrativo y operativo.

Realizar transacciones que involucren semillas para siembra, plantas de cannabis, cannabis o derivados del cannabis con personas naturales o jurídicas que no cuenten con autorización.

Destinar las semillas para siembra, la planta de cannabis, el cannabis, o sus derivados para fines que no sean científicos o medicinales, o realizar actividades no contempladas en la autorización.

Se determine que el domicilio autorizado no existe, se encuentra en estado de abandono o no se encuentra en funcionamiento.

Se tenga indicio de la falsificación, alteración u omisión en los soportes que respaldan los registros y movimientos del cannabis.

Haya falsificación o alteración en los documentos presentados ante las autoridades de control.

Cuando se verifique que el solicitante ha sido declarado responsable penalmente por delitos de tráfico de estupefacientes y conexos, luego de haberse expedido la respectiva autorización.

Condición resolutoria. La autoridad que otorgó la autorización podrá, mediante resolución motivada, declarar la condición resolutoria por la comisión de las faltas indicadas anteriormente.

### **PROMOCIÓN AL DESARROLLO DE PROYECTOS**

En ningún caso los proyectos de cultivos de cannabis para fines de investigación y/o medicinales avalados por la Ley N° 9298, podrán ser utilizados para legalizar plantaciones que preexistan a la solicitud de los pequeños o medianos cultivadores locales.