

 <p>DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS</p>	INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL	Código C03-IV-02-UIFBP.GU02
	INSPECCIÓN Y VIGILANCIA	
	GESTION DE BUENAS PRACTICAS	Versión No. 04
	GUIA PARA GENERAR Y ACTUALIZAR EXPEDIENTE MAESTRO DEL SITIO DE FABRICACIÓN	Página 1 de 11

GUÍA PARA GENERAR Y ACTUALIZAR EXPEDIENTE MAESTRO DEL SITIO DE FABRICACIÓN

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL	Código C03-IV-02-UIFBP.GU02
	INSPECCIÓN Y VIGILANCIA	
	GESTION DE BUENAS PRACTICAS	Versión No. 04
	GUIA PARA GENERAR Y ACTUALIZAR EXPEDIENTE MAESTRO DEL SITIO DE FABRICACIÓN	Página 2 de 11

1. OBJETIVOS

1.1. GENERAL

Proporcionar información clara y oportuna a los regulados para la presentación del Expediente Maestro que permita a la autoridad reguladora de medicamentos obtener toda la información referente al sitio de fabricación de productos farmacéuticos.

1.2. ESPECIFICOS

- Definir los requisitos de información que debe incluir el Expediente Maestro del Sitio de Fabricación.
- Definir el trámite a seguir para la apertura y actualización del Expediente Maestro del Sitio Fabricación.

2. DEFINICIONES

- **Autoridad Sanitaria Competente:** Dentro del territorio de la República de El Salvador se referirá a la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM). Para el resto de los países se entenderá la Autoridad Nacional con funciones equivalentes.
- **Expediente Maestro del Sitio de Fabricación (EMSF):** Documento preparado por el laboratorio farmacéutico fabricante y que contiene información específica sobre la calidad, la política y las actividades del sitio de fabricación, así como también la producción y /o gestión de calidad, control de las operaciones de fabricación farmacéutica llevadas a cabo y las operaciones estrechamente integradas en los edificios adyacentes y cercanos.
- **Materiales:** Insumos que incluyen materias primas, productos intermedios, gránulos, envases primarios y secundarios, rótulos o etiquetas, gases, solventes, excipientes y reactivos, según corresponda.
- **Producción/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.
- **Personal Clave:** El personal clave incluye al jefe de producción, al jefe de control de calidad, al jefe de garantía de calidad, al regente (director técnico, responsable técnico) y la/s persona/s autorizada/s, en este último caso si corresponde

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL	Código C03-IV-02-UIFBP.GU02
	INSPECCIÓN Y VIGILANCIA	
	GESTION DE BUENAS PRACTICAS	Versión No. 04
	GUIA PARA GENERAR Y ACTUALIZAR EXPEDIENTE MAESTRO DEL SITIO DE FABRICACIÓN	Página 3 de 11

3. SIGLAS

- **DNM:** Dirección Nacional de Medicamentos.
- **EMSF:** Expediente Maestro del Sitio de Fabricación.

4. DESARROLLO

4.1. Laboratorios Farmacéuticos

Presentación y Formato del Expediente Maestro del Sitio de Fabricación (EMSF)

Este documento debe ser presentado por parte de cada laboratorio farmacéutico inscrito en la DNM, luego obtener la licencia de funcionamiento. Debe ser actualizado cada vez que haya una modificación del registro del establecimiento (nuevo laboratorio, nueva línea de fabricación, cambios de personal clave, etc.).

Debe contener información completa del laboratorio y no debe exceder de 25 a 30 páginas más los anexos en los que se puede extender un poco más; planos simples o diseños esquemáticos son preferidos en lugar de extensas explicaciones. Cada anexo individual puede tener una fecha de vigencia lo que permite una actualización independiente.

En los laboratorios con Sistema de Gestión de Calidad Certificado, en caso de que el EMSF vaya a ser una parte de la documentación que pertenece al sistema de gestión de calidad del fabricante, deberán actualizarlo en consecuencia.

El Expediente Maestro del Sitio de Fabricación deberá ser presentado en la UIFBP, junto a una carta membretada para la entrega y solicitud de revisión del mismo, de la siguiente manera:

1. En archivador (tipo AMPO), color oscuro rotulado al centro con el nombre del laboratorio, dirección, nombre de propietario, nombre del documento y en la parte inferior derecha colocar número de inscripción del laboratorio. Una hoja con el siguiente índice:
 1. *Información general del fabricante*

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL	Código C03-IV-02-UIFBP.GU02
	INSPECCIÓN Y VIGILANCIA	
	GESTION DE BUENAS PRACTICAS	Versión No. 04
	GUIA PARA GENERAR Y ACTUALIZAR EXPEDIENTE MAESTRO DEL SITIO DE FABRICACIÓN	Página 4 de 11

2. *Sistema de Gestión de Calidad del laboratorio.*
3. *Personal*
4. *Instalaciones y equipo.*
5. *Documentación.*
6. *Producción.*
7. *Control de Calidad.*
8. *Distribución, quejas/reclamos y retiro de productos.*
9. *Auto inspecciones.*
10. *Validación*
11. *Información adicional que aplique agregarla en forma de anexo.*

2. En forma digital: CD o memoria USB, en un sobre debidamente rotulado con nombre del Laboratorio, número de inscripción, nombre del documento. Este debe contener documentos escaneados por carpetas con sus respectivos anexos, es decir que deben venir en total 11 archivo en formato PDF, mismos que deberán ser identificados con los siguientes nombres:

1. *Información general del fabricante*
2. *Sistema de Gestión de Calidad del laboratorio.*
3. *Personal*
4. *Instalaciones y equipo.*
5. *Documentación.*
6. *Producción.*
7. *Control de Calidad.*
8. *Distribución, quejas/reclamos y retiro de productos.*
9. *Auto inspecciones.*
10. *Validación*
11. *Información adicional que aplique agregarla en forma de anexo.*

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL	Código
	INSPECCIÓN Y VIGILANCIA	C03-IV-02-UIFBP.GU02
	GESTION DE BUENAS PRACTICAS	Versión No. 04
	GUIA PARA GENERAR Y ACTUALIZAR EXPEDIENTE MAESTRO DEL SITIO DE FABRICACIÓN	Página 5 de 11

- Posterior a la entrega y revisión del EMSF, se notificarán las observaciones que se hayan generado, las cuales deberán ser subsanadas en un plazo 20 días hábiles prorrogables. Una vez se tenga el Expediente aprobado, se notificará de ello, así como el archivo del mismo en las instalaciones de la DNM.

Contenido del Expediente Maestro del Sitio de Fabricación

1. Información general del fabricante

Información de contacto: Nombre y dirección autorizada de la empresa y planta de fabricación. Incluir las direcciones de todas las plantas que posee la empresa incluidos almacenes y laboratorios de control de calidad. Anexar un mapa de ubicación (Anexo 1), información de contacto de dos personas pertenecientes a la empresa para contactarse las 24 horas para el caso de productos defectuosos o recupero del mercado, incluir nombre, número de teléfono, celular y correo electrónico.

Actividades farmacéuticas autorizadas en la(s) planta(s):

Breve descripción de las actividades de elaboración, importación, exportación, distribución y otras actividades autorizadas por la DNM incluyendo las de otra Autoridad Sanitaria Competente. Adjuntar copia del/los certificados/s de licencia y de BPM emitido/s por la Dirección Nacional de Medicamentos (Anexo 2). Indicar, si hubiere, listado de inspecciones de BPM realizadas en la/s planta/s en los últimos 5 años incluyendo fechas (de inicio y finalización) y nombre/país cuya Autoridad Competente ha realizado la inspección. Adjuntar copia del/los certificado/s emitidos en cada oportunidad (Anexo 3).

Anexar listado completo de productos aprobados/empaçados indicando sus principios activos, forma farmacéutica, si están o no en comercialización, si intervienen terceros en alguna etapa de elaboración y/o control, indicando nombre y etapa y número de certificado de producto, cuando corresponda (Anexo 4). En caso de elaborarse productos con principios activos segregados (betalactámicos, citostáticos, citotóxicos, hormonales, anti hormonales, biológicos/biotecnológicos con microorganismos vivos o derivados de la sangre y plasma)

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL	Código C03-IV-02-UIFBP.GU02
	INSPECCIÓN Y VIGILANCIA	
	GESTION DE BUENAS PRACTICAS	Versión No. 04
	GUIA PARA GENERAR Y ACTUALIZAR EXPEDIENTE MAESTRO DEL SITIO DE FABRICACIÓN	Página 6 de 11

indicar si se elaboran en plantas independientes (separadas físicamente) o en la misma planta de elaboración de productos con activos no segregados, en áreas independientes y autónomas o bajo la metodología de fabricación por campaña.

Otras actividades desarrolladas por la empresa: Describir otras actividades no farmacéuticas desarrolladas en la planta si las hubiera.

2. Sistema de Gestión de Calidad del fabricante.

Para la descripción sistema de gestión de calidad implementado en el laboratorio se debe presentar lo siguiente:

- Breve descripción del Sistema de Calidad de la empresa con referencia a los estándares utilizados.
- Responsabilidades del área de Garantía / Aseguramiento de la Calidad. Responsabilidades relacionadas con el mantenimiento del sistema de calidad, incluyendo a la alta gerencia.
- En caso de estar certificados bajo otras normas (por ejemplo, ISO) proporcionar información de actividades para las cuales la empresa se halla acreditada y/o certificada; incluir fechas y contenido de las acreditaciones/certificaciones y nombres de los organismos de acreditación/certificación.

3. Personal

Organigrama: Adjuntar organigrama general y específicos del laboratorio en el que se incluya: Garantía/Aseguramiento de Calidad, producción, control de calidad, depósitos/distribución, ingeniería/mantenimiento y demás áreas relacionadas (Anexo 5). Incluir cargos jerárquicos, el/los Responsable/s Técnico/s y Persona/s Autorizada/s. En cada caso indicar el número total de empleados detallando número de profesionales, técnicos, operarios calificados y operarios comprometidos en gestión de calidad, producción, control de calidad, almacenamiento y distribución respectivamente. Consignar los nombres de Jefes o Gerentes de cada área solamente.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL	Código C03-IV-02-UIFBP.GU02
	INSPECCIÓN Y VIGILANCIA	
	GESTION DE BUENAS PRACTICAS	Versión No. 04
	GUIA PARA GENERAR Y ACTUALIZAR EXPEDIENTE MAESTRO DEL SITIO DE FABRICACIÓN	Página 7 de 11

Describir para el Personal Clave, calificación académica, experiencia y responsabilidades.

Informar horarios/turnos de trabajo

Describir brevemente el sistema para la verificación y certificación del estado de salud del personal, indumentaria de trabajo, normas y/o procedimientos para asegurar la higiene del personal, sistema para el control de plagas y manejo de desechos, indicar el tipo de uniforme proporcionado al personal en caso que aplique, así también los implementos adecuados de protección como zapatos especiales, máscaras, anteojos, guantes, protección auditiva y otros elementos protectores. Hacer referencia a documentos que correspondan.

4. Instalaciones y equipo.

Instalaciones. Breve descripción de la/s planta/s; superficie (cubierta y total) del sitio y lista de edificios. En caso de utilizarse diferentes edificios para la producción destinada a diferentes mercados, identificarlos e indicarlo. Por ej., Mercado local, Unión Europea, USA, etc. Consignar además antigüedad edilicia, ubicación y descripción de los alrededores (ej. zona industrial, residencial, parque industrial, proximidad de otras industrias, entre otros).

Informar horario / turnos de trabajo.

Adjuntar planos de las áreas productivas y de control de calidad con indicación de la escala (no se requieren planos de estructura o de ingeniería). (Anexo 6)

Planos de circulación de personal y materiales en la planta (Anexo 6). Indicar las actividades realizadas en cada área (ej. mezclado, llenado, almacenamiento, empaque, control de calidad, etc.) y en el caso de áreas clasificadas indicar su clasificación y los diferenciales de presión respecto de áreas adyacentes.

Planos de flujo de depósitos y áreas de almacenamiento (Anexo 6), destacando las áreas especiales para el almacenamiento y manipulación de materiales altamente tóxicos, peligrosos y/o materiales sensibilizantes, si correspondiera.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL	Código C03-IV-02-UIFBP.GU02
	INSPECCIÓN Y VIGILANCIA	
	GESTION DE BUENAS PRACTICAS	Versión No. 04
	GUIA PARA GENERAR Y ACTUALIZAR EXPEDIENTE MAESTRO DEL SITIO DE FABRICACIÓN	Página 8 de 11

Breve descripción de depósitos, áreas de almacenamiento y/o condiciones de almacenamiento específicas, si corresponde.

Breve descripción de los sistemas de tratamiento de aire (HVAC): Indicar requerimientos del suministro de aire, temperatura humedad, diferenciales de presión. Adjuntar esquema de sistema de tratamiento de aire y distribución (Anexo 7).

Breve descripción del/ los sistema/s de tratamiento/s y distribución de agua. Describir la calidad de agua producida. Adjuntar esquemas del/ los sistema/s de tratamiento y distribución de agua indicando puntos de muestreo (Anexo 7). En el caso de sistemas con almacenamiento de agua y recirculación debe indicarse la temperatura de recirculación, mantenimiento y la temperatura en el punto de retorno.

Breve descripción de otros servicios relevantes, como vapor, vapor limpio, aire comprimido, nitrógeno, etc. Adjuntar esquemas de sistema según corresponda (Anexo 7).

Equipos. Adjuntar listados de equipos más relevantes de producción y del laboratorio de control de calidad indicando los instrumentos / componentes críticos (Anexo 8).

5. Documentación.

Descripción del sistema de generación, distribución, almacenamiento y destrucción de documentación de la empresa. (ej. electrónico, manual).

6. Producción

Tipo de productos fabricados (puede hacerse referencia al Anexo 4), tanto para productos de uso en humanos como veterinarios (en caso de corresponder) que son elaborados en la planta farmacéutica.

Tipo de productos elaborados en instalaciones dedicadas, áreas segregadas o por campaña, si corresponde.

Describir la política o manera de llevar a cabo reproceso o retrabajo.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL	Código C03-IV-02-UIFBP.GU02
	INSPECCIÓN Y VIGILANCIA	
	GESTION DE BUENAS PRACTICAS	Versión No. 04
	GUIA PARA GENERAR Y ACTUALIZAR EXPEDIENTE MAESTRO DEL SITIO DE FABRICACIÓN	Página 9 de 11

Gestión de Proveedores y contratados (Proveedores de servicios y/o sistemas, elaboradores de materia prima y otros). Describir las actividades contratadas de asistencia científica, analítica o técnica en relación a producción y análisis. (Si aplica)

Listado de contratos a terceros que intervienen en la fabricación incluyendo: razón social, dirección, persona de contacto, número de teléfono, correo electrónico y detalle de las actividades contratadas (Anexo 9).

Breve reseña de la responsabilidad compartida entre el contratante y contratado con respecto al cumplimiento de las BPM y de la Autorización de Comercialización.

7. Control de Calidad.

Descripción de las actividades de Control de Calidad llevadas a cabo en la/s planta/s respecto a ensayos físicos, químicos, microbiológicos y biológicos.

Revisión de la calidad de los productos. Breve descripción de las metodologías utilizadas.

Listado de contratos a terceros que intervienen en el control de calidad, incluyendo: razón social, dirección, persona de contacto, número de teléfono, correo electrónico y detalle de las actividades contratadas. (Anexo 9).

Breve reseña de la responsabilidad compartida entre el contratante y contratado con respecto a la demostración de competencia técnica y autorización para la realización de análisis de control de calidad.

8. Distribución, quejas/reclamos y retiro de productos

Distribución. Describir brevemente sistema implementado para la distribución de los productos. Detallar si existe otra/s empresa/s involucrada/s en la distribución de los productos y de qué tipo de empresa se trata (distribuidoras, droguerías, titulares de licencia de fabricación de productos); indicar la ubicación de las empresas hacia las cuales los productos son enviados. Breve descripción de los controles efectuados durante el tránsito, por ejemplo, monitoreo y control de temperatura.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL	Código C03-IV-02-UIFBP.GU02
	INSPECCIÓN Y VIGILANCIA	
	GESTION DE BUENAS PRACTICAS	Versión No. 04
	GUIA PARA GENERAR Y ACTUALIZAR EXPEDIENTE MAESTRO DEL SITIO DE FABRICACIÓN	Página 10 de 11

Describir el sistema de trazabilidad de los registros de distribución completa de un lote, desde la empresa hasta los clientes y la evaluación de la efectividad de dicho sistema.

Quejas/reclamos, defectos de productos y retiro de productos: Breve descripción de los sistemas para el manejo de quejas/reclamos, defectos de productos y retiro de productos del mercado.

Deberá presentarse el sistema de evaluación periódica de todas las quejas relacionadas a la calidad de los productos, así como las quejas relacionadas a la seguridad de los productos farmacéuticos (Farmacovigilancia).

9. Auto inspecciones

Breve descripción del sistema de auto inspecciones con especial atención a los criterios utilizados para la selección de las áreas a ser cubiertas durante las inspecciones previstas, la organización práctica y las actividades de seguimiento.

10. Validación

Breve descripción de la política de validación.

Breve descripción de la organización de personal responsable de las validaciones y calificaciones.

Breve descripción de los avances implementados en cuanto a las calificaciones y validaciones ya efectuadas, indicando los correspondientes sistemas, áreas, equipos, procesos, métodos, etc.

11. Anexos

Cualquier información adicional que el laboratorio considere incluir se deberá adicional en forma de anexo.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL	Código C03-IV-02-UIFBP.GU02
	INSPECCIÓN Y VIGILANCIA	
	GESTION DE BUENAS PRACTICAS	Versión No. 04
	GUIA PARA GENERAR Y ACTUALIZAR EXPEDIENTE MAESTRO DEL SITIO DE FABRICACIÓN	Página 11 de 11

Listado de Anexos

La extensión de éstos podrá ser el necesario de acuerdo a las particularidades de cada laboratorio.

- **Anexo 1.** Mapa de ubicación del laboratorio.
- **Anexo 2.** Copia del/los certificado/s de licencia y de BPM emitido/s por la Dirección Nacional de Medicamentos
- **Anexo 3** Copia del/los certificado/s emitidos por Agencias Reguladoras de medicamentos en cada oportunidad de inspección en los últimos 5 años.
- **Anexo 4.** Listado de productos fabricados.
- **Anexo 5** Organigrama general y específicos
- **Anexo 6** Planos de áreas de producción y control de calidad. Planos de circulación de personal y flujos de materiales.
- **Anexo 7** Esquemas de sistemas de tratamiento de aire y distribución y del/ los sistema/s de tratamiento y distribución de agua indicando puntos de muestreo. Esquemas de otros servicios.
- **Anexo 8** Listados de equipos más relevantes de producción y del laboratorio de control de calidad
- **Anexo 9.** Listado de contratos a terceros de producción y control de calidad.