

ESTADO LIBRE ASOCIADO DE PUERTO RICO  
Departamento de Salud  
San Juan, Puerto Rico

REGLAMENTO DEL SECRETARIO DE SALUD NUM. 41

PARA REGLAMENTAR LOS PROCEDIMIENTOS RELACIONADOS CON LA MANUFACTURA, EMPAQUE, PROCESAMIENTO, MANTENIMIENTO Y ALMACENAJE DE DROGAS Y MEDICINAS EN EL ESTADO LIBRE ASOCIADO DE PUERTO RICO PROMULGADO SEGUN LAS DISPOSICIONES DE LA LEY 282 DE 15 DE MAYO DE 1945, SEGUN ENMENDADA.

Sec. 1 - Definiciones: Para la interpretación de este Reglamento regirán las siguientes definiciones:

- a) Ingredientes - cualquiera de las sustancias para usarse en la elaboración de drogas en diversas dosificaciones y formas de presentación estén o no presentes en el producto terminado.
- b) Tanda de producción (Batch) - cantidad especificada de una droga, que posee calidad y características uniformes dentro de los límites especificados y que es producido para una sola orden de fabricación durante su ciclo de elaboración.
- c) Lote - un grupo o cualquier parte de un grupo de una droga, o en el caso de una droga producida mediante proceso continuo, la cantidad de droga, producida durante una unidad de tiempo en forma tal que se asegure su uniformidad, que siempre quede identificada por un número de lote distintivo y que tenga carácter y calidad uniforme dentro de los límites especificados.
- d) Número de lote o número de control - cualquier combinación distintiva de letras, números o de letras y números combinados, mediante la cual puede determinarse el historial completo de control de producción, elaboración, envase y distribución de un grupo o lote de drogas.
- e) Ingrediente Activo - cualquier sustancia responsable de la acción farmacológica u otra acción directa ya sea ésta profiláctica o terapéutica con el fin de diagnosticar, curar, mitigar, tratar o prevenir alguna enfermedad, o de afectar la estructura, o cualquier función del cuerpo humano o animal. Este término incluirá aquellas sustancias que puedan sufrir algún cambio químico durante la elaboración de una droga, o que puedan estar

presentes en el producto final de una droga en forma modificada con el fin de proporcionar la acción o el efecto deseado.

f) Ingredientes Inerte - cualquier ingrediente que no sea un ingrediente activo, esto es, que no tenga ninguna acción farmacológica específica.

g) Unidad para la aprobación de materiales - unidad organizacional que posea la autoridad y responsabilidad para aprobar o rechazar sustancias y materiales que se están procesando o para aprobar o rechazar la composición de los envases y de los productos finales.

h) Potencia

- 1- La concentración de una sustancia en una droga (por ejemplo, peso por peso, peso por volumen, volumen por volumen, o unidad de dosis por volumen), y/o;
- 2- Una medida de la acción terapéutica de una droga, según quede demostrado por los resultados de exámenes de laboratorio o por datos químicos debidamente desarrollados y bajo control que pueden ser expresados, entre otros, en términos de unidades mediante referencia a una norma.

i) Drogas - el término drogas incluirá el término medicina y tendrá el significado establecido en la Sec. 3 de la Ley Núm. 282 de 15 de mayo de 1945, según enmendada.

j) Componente - cualquier ingrediente que se utilice en la elaboración de droga o producto de droga incluyendo aquellos que pueden estar presentes en el producto final.

Sec. 2 - Productos farmacológicos terminados: práctica de elaboración

- a) Los requisitos establecidos en este reglamento serán de aplicación en las operaciones para elaborar, procesar, envasar, almacenar o conservar y rotular drogas.
- b) Se permitirá la utilización de equipo de precisión automático, mecánico o electrónico para la producción

y el control de drogas, siempre y cuando se usen procedimientos adecuados de inspección y revisión para asegurar un funcionamiento adecuado.

Sec. 3 - Edificios

Los edificios se mantendrán en forma limpia y ordenada, de tamaño, construcción y ubicación adecuada para garantizar su mantenimiento y limpieza, además de facilitar las operaciones de elaboración, procesamiento, envase, rotulación y conservación de drogas.

- a) Se proveerá espacio adecuado para:
- 1) Colocar ordenadamente el equipo y los materiales con el fin de evitar que se confundan las diferentes drogas, sus ingredientes, los materiales en estado de procesamiento y los materiales para envasar o rotular y para evitar la contaminación de éstos.
  - 2) Recibir y almacenar los ingredientes pertinentes de que se les tomen muestras, se identifiquen, y se lleven a cabo las pruebas necesarias antes de que la unidad de aprobación de materiales autorice su elaboración o envase.
  - 3) Retener los ingredientes rechazados antes de su disposición final para evitar la posibilidad de que se usen en procesos de elaboración o envase para los cuales no han sido aceptados.
  - 4) Almacenar los ingredientes aceptados, envases, materiales de envases y materiales de rotulación.
  - 5) Las operaciones de elaboración y procesamiento.
  - 6) Las operaciones de envase o rotulación.
  - 7) Las operaciones de producción y control de laboratorio
  - 8) Almacenar los productos terminados.
  - 9) Almacenar los materiales de limpieza y mantenimiento del equipo y del edificio o local.

- b) Se proveerá iluminación, ventilación y tela metálica adecuados y cuando sea necesario para los fines de producción se proveerá facilidades para controlar la presión del aire, contaminación por elementos microbiológicos, contaminación por polvo, humedad y temperatura con el propósito de:
- 1) Reducir al mínimo la contaminación por adulterantes extraños, incluyendo la contaminación por polvo o partículas de ingredientes que provengan de la fabricación, almacenaje, o manipulación de otros productos.
  - 2) Reducir al mínimo la diseminación de microorganismos de un área a otra.
  - 3) Proveer condiciones adecuadas para el almacenaje de los ingredientes de las drogas, los materiales en la etapa de procesamiento, y las drogas procesadas de conformidad con los requisitos establecidos en la Sec. 13.
- c) Se proveerán armarios para las pertenencias de los empleados y facilidades para el lavado de las manos con agua caliente y fría, incluyendo jabón o detergente, secadora de aire o toallas desechables, y servicios sanitarios limpios, en las áreas de trabajo.
- d) Se proveerá abastecimientos adecuados de agua potable bajo presión positiva continua, mediante un sistema de plomería libre de defectos que pudieran causar, o contribuir a la contaminación de cualquier droga. Los desagües serán de un tamaño adecuado y en los casos en que estén conectados directamente a un alcantarillado, estarán equipados con los dispositivos necesarios para evitar el reflujó.
- e) Se proveerá albergues y espacio adecuado para el cuidado de todos los animales de laboratorio si los hubiese.

- f) Se proveerán facilidades para la disposición adecuada y sanitaria de aguas negras, basura y otros desperdicios dentro y fuera de los edificios y predios adyacentes.

Sec. 4 Equipo

El equipo que se use para la elaboración, envase, rotulación, conservación, y el examen o el control de las drogas se mantendrá limpio y ordenado, y serán de diseño, tamaño, construcción y localización adecuada para facilitar la limpieza, mantenimiento y operación en la forma para la cual está destinado.

- a) El equipo estará construido en forma tal que ninguna de las superficies que venga en contacto con una droga o producto de drogas sea reactiva, aditiva o absorbente, de manera que alterare la seguridad, identidad, potencia, calidad, o pureza de éstas o de sus ingredientes, fuera de los requisitos oficiales o de otros que hayan sido establecidos.
- b) El equipo estará construido en forma tal que no sea posible el contacto de cualesquiera sustancias requeridas para su operación, tales como lubricantes o enfriadores, con drogas o productos de drogas o sus ingredientes de manera que se le elimine la posibilidad de alterar su seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza fuera de los requisitos oficiales o de otros que hayan sido establecidos.
- c) El equipo estará construido e instalado de manera que pueda ser desarmado para facilitar el ajuste, limpieza y mantenimiento, para asegurar la exactitud de los procesos de control, la uniformidad de la producción y para evitar que agentes contaminantes puedan afectar la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza de las drogas o de sus ingredientes, fuera de los requisitos oficiales o de otros que hayan sido establecidos.
- d) El equipo será del tipo, tamaño y precisión indicada para llevar a cabo cualquier prueba, medida, peso, rotulación u otras operaciones de procesamiento o almacenaje.

Sec. 5 Personal

- a) El personal encargado de dirigir la elaboración y el control de drogas que incluirá entre otras, un farmacéutico, de acuerdo a las leyes establecidas en el Estado Libre Asociado de Puerto Rico; poseerá la educación formal, el adiestramiento y/o la experiencia o una combinación de estos atributos para asegurar que las drogas posean realmente la seguridad, identidad, potencia, calidad y pureza que representan tener. El resto del personal deberá poseer los conocimientos necesarios para llevar a cabo las labores que le sean asignadas.
- b) Cualquier empleado que manifieste una aparente enfermedad o que tenga lesiones abiertas (ya sean éstas descubiertas mediante examen médico, o mediante observaciones por los compañeros o supervisores) y que pudieran afectar la seguridad o calidad de las drogas, será separado del contacto directo con las drogas o productos de drogas hasta que su condición sea curada. A todos los empleados se les instruirá para que informen a sus supervisores sobre cualquier condición que pueda tener efectos adversos sobre las drogas o productos de drogas.

Sec. 6 Ingredientes

Todos los ingredientes y otros materiales utilizados en la elaboración, el procesamiento y el envase de drogas o productos de drogas y los materiales necesarios para el mantenimiento de edificios y equipos, se guardarán y manejarán en forma segura, sanitaria y ordenada. Se tomarán las medidas necesarias para evitar cualquier confusión o contaminación que afecte las drogas y los productos de drogas. Los ingredientes serán reservados sin usar hasta que hayan sido identificados, o hasta que se les tomen las muestras y se efectúen las pruebas para determinar su conformidad con las especificaciones establecidas y hayan sido aprobados

por una unidad de aprobación de materiales. El control de los ingredientes incluirá lo siguiente:

- a) Cada envase de un ingrediente será examinado visualmente, para determinar si ha ocurrido rotura, contaminación o accidente similar antes de su uso. Esto incluirá en casos indicados, un examen para determinar si los sellos del envase han sido abiertos.
- b) Se tomará la cantidad necesaria de muestras de un número representativo de ingredientes en cada lote para someterlas a una o más pruebas de laboratorio para determinar su identidad específica.
- c) Se examinarán cuidadosamente las muestras representativas de aquellos ingredientes que pudieran haber sido contaminados con suciedad, o con cualquier otro agente contaminante extraño.
- d) Se les harán pruebas de laboratorio a las muestras representativas de todos aquellos ingredientes que vayan a ser utilizados como ingredientes activos, con el fin de precisar su potencia y así asegurar que satisfacen las especificaciones correspondientes.
- e) Las muestras representativas de aquellos ingredientes que pudieran sufrir contaminación microbiológica serán sometidas a exámenes microbiológicos cada vez que sean usados. Tales ingredientes no podrán contener microorganismos en vista de la naturaleza del uso para el cual han sido destinados.
- f) Los ingredientes aprobados serán debidamente identificados, y serán sometidos a nuevas pruebas cuando sea necesario, para comprobar que estén conformes a las especificaciones de identidad, potencia, calidad y pureza en el momento en que se vayan a usar. Se seguirá el siguiente procedimiento:
  - 1) Los ingredientes aprobados serán manejados y almacenados cuidadosamente para evitar su contaminación

con otras drogas o ingredientes.

- 2) Los ingredientes aprobados serán usados en secuencia rotativa, para que las existencias más viejas se utilicen primero.
  - 3) Los ingredientes rechazados serán identificados y separados para que no se utilicen en los procedimientos de elaboración o procesamiento para los cuales no han sido aprobados.
- g) Se mantendrán records que incluirán la siguiente información:
- 1) La identidad y cantidad del ingrediente, el nombre del proveedor, el número de lote del proveedor, y la fecha de recibo.
  - 2) Los exámenes y pruebas realizados, los ingredientes rechazados y su disposición.
  - 3) Un inventario y un record individual para cada ingrediente usado en cada tanda de producción (batch) de una droga elaborada o procesada.
- h) Se retendrá una muestra de reserva debidamente identificada de todos los ingredientes activos, consistiendo de por lo menos el doble de la cantidad necesaria para todas las pruebas requeridas (exceptuando las de esterilidad y ausencia de pirógenos) por un mínimo de 2 años luego de completarse la distribución del último lote de la droga que contenga el ingrediente, o 1 año después de la fecha de vencimiento, la que sea posterior.

Sec. 7 Records maestros de producción y control; records de producción y control de tanda de producción (batch).

- a) Se mantendrá un record maestro de producción y control para cada producto de drogas, fechado y firmado o iniciado por el oficial a cargo. Dicho record, será independientemente cotejado, reconciliado, fechado y firmado o iniciado por otra persona responsable y competente. El record maestro de producción y control incluirá:



- 1) El nombre del producto, la descripción de la forma de dosificación y una muestra o copia de cada etiqueta y cualquier otra rotulación asociada con el producto, ya sea en la unidad para el detal o para granel. Las copias de las etiquetas estarán firmadas iniciadas y fechadas por la persona o personas responsables de aprobar la rotulación.
- 2) El nombre y el peso o medida de cada ingrediente activo por unidad de dosis, o por unidad de peso o medida del producto terminado y una declaración indicando el peso o la medida total de cualquier unidad de dosis.
- 3) Una lista completa de ingredientes, designados por nombre o códigos lo suficientemente específico como para indicar cualquier característica de calidad en especial y una declaración completa del peso o la medida de cada ingrediente, ya aparezca o no en el producto final.

Pueden permitirse variaciones razonables en la cantidad de ingredientes necesarios para la preparación en forma de dosis, siempre y cuando que se incluyan en el record maestro de producción y control lo siguiente:

- a) las indicaciones para dichas variaciones, b) una declaración en cuanto a cualquier exceso calculado que pueda existir de algún ingrediente, c) una declaración apropiada del peso o la medida teórica durante diferentes etapas de procesamiento y d) una declaración del rendimiento teórico.
- 4) Una descripción de los envases, tapas o envolturas y los materiales de los envases y su terminación.
- 5) Instrucciones sobre elaboración y control, procedimientos, especificaciones, anotaciones especiales y precauciones que deben tomarse.

- b) El record de producción y control de grupo será preparado para cada grupo de droga que se produzca e incluirá una información completa en relación con la producción y el control de cada tanda de producción (batch). Estos records serán retenidos por un mínimo de 2 años después de que se termine de distribuir la tanda de producción (batch) o por un mínimo de 1 año después de la fecha de vencimiento del grupo, según la fecha de más posterioridad. Estos records identificarán la rotulación y los números de lote y control específicos que se hayan usado para la tanda de producción (batch) y estarán fácilmente disponibles durante el período de retención. El record de tanda de producción (batch) incluirá:
- 1) Una reproducción correcta, del record de la Fórmula Maestra correspondiente, cotejado, fechado y firmado o iniciado por una persona competente y responsable.
  - 2) Un record de cada etapa de la elaboración, procesamiento, envases, rotulación, realización de pruebas y control del grupo, incluyendo fechas, los equipos y las líneas de producción principales e individuales que hayan sido utilizadas, identificación específicas de cada grupo de ingredientes utilizado, pesos y medidas de los ingredientes y productos usados en el curso del procedimiento, los resultados de control de laboratorio durante el procesamiento, y la identificación de cada una de las personas que hayan supervisado o cotejado cada etapa de la operación.
  - 3) Un número de la tanda de producción (batch) que identifiquen todos los documentos de producción y control relacionados con el historial de la tanda de producción (batch), y todos los números de lote de control asociados con la tanda de producción.

- 4) Un record de cualquier investigación efectuada de acuerdo con las disposiciones de la Sec. 8 (h).

Sec. 8 Procedimientos de producción y control

Los procedimientos de producción y control incluirán todas las precauciones necesarias para asegurar que las drogas que se producen están dotadas de la seguridad, identidad, potencia, calidad y pureza que representan tener, entre otras:

- a) Cada etapa importante en el proceso como por ejemplo la selección, el peso, y la medida de los ingredientes, la adición de ingredientes durante el proceso, la medida y el peso, durante las diferentes etapas del proceso y la determinación del rendimiento final serán llevados a cabo por una persona competente y responsable, o, si tales etapas en el procesamiento son controladas por equipo de precisión automático, mecánico o electrónico, se asegurará el buen funcionamiento de tal equipo por personal especializado en el mismo. El record escrito de las etapas importantes en el proceso será identificado por la persona a cargo de las mismas y por la persona encargada de cotejarlos. Tales identificaciones serán anotadas inmediatamente después de que se llevan a cabo.
- b) Todos los envases, líneas de producción y equipos que se usen durante la producción de una tanda de producción de alguna droga estará identificado en todo momento, de tal forma que indiquen con exactitud su contenido y cuando fuere necesario, la etapa de procesamiento en que se encuentre la tanda de producción.
- c) Con el fin de reducir al mínimo la contaminación y evitar confusiones, el equipo, los utensilios, y los envases se limpiarán minuciosa y cabalmente, se guardarán en forma correcta, y la identificación de tanda de producción se quitará o se borrará en el intervalo entre su uso por una tanda de producción y otra o a intervalos apropiados, si se usan en operaciones de producción continua.

- d) Se tomarán las precauciones necesarias para eliminar la contaminación microbiológica o de otra índole durante la producción de drogas estériles o aquellas que, por virtud del uso al que están destinadas, deben de estar libres de microorganismos.
- e) Se establecerán los procedimientos necesarios con el fin de evitar el peligro de contaminación de una droga con otra mientras están siendo elaboradas o almacenadas.
- f) Con el fin de asegurar la uniformidad e integridad de los productos, existirán controles adecuados durante las etapas de procesamiento, tales como el cotejo de los pesos y de la rapidez de disolución de las tabletas; la adecuacidad de la mezcla; la homogeneidad de las suspensiones, y la claridad de las soluciones. La toma de muestras durante el procesamiento se efectuará a los intervalos requeridos y utilizando el equipo adecuado.
- g) Antes de la distribución, las muestras representativas de de la droga en su dosificación final (dosage form) se someterá a prueba para comprobar que cumple cabalmente con las especificaciones del producto.
- h) Se establecerán procedimientos mediante los cuales se revisen y aprueben todos los records de producción y control incluyendo el envase y la rotulación antes que se distribuya una tanda de producción. Se llevará a cabo una investigación completa de cualquier discrepancia, o de cualquier falla de una tanda de producción que no llene cualquiera de las especificaciones. Esta investigación será llevada a cabo por una prsona competente y responsable y se extenderá a otra tanda de producción de la droga, y a otras drogas que puedan haber estado asociadas con dicha falla. Se llevará un record escrito de la investigación, y se incluirá en el record las conclusiones, recomendaciones y medidas tomadas para resolver la situación.
- i) Los productos devueltos al fabricante serán identificados como tales cuando se ponga en duda su seguridad, identidad,

potencia, calidad o pureza. Estos podrán ser destruidos o sometidos a un examen o pruebas adecuadas antes de ser devueltos al almacén para su distribución. Si el producto no se destruye ni se devuelve al almacén para su distribución podrá ser procesado, siempre y cuando el producto final llene todas las normas y especificaciones que lo hagan apto para ser usado nuevamente. Se mantendrán records de los productos devueltos que indiquen la cantidad devuelta, la fecha y motivo de la devolución, número del lote y la disposición final del producto. La investigación deberá extenderse a otros productos asociados cuando éstos estén relacionados con el producto a ser devuelto.

#### Sec. 9 Envases de productos y sus ingredientes

Los envases de los productos y sus ingredientes no serán reactivos, ni aditivos, ni absorbentes del tal forma que no alteren la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza de la droga o sus ingredientes en relación a los requisitos oficiales u otros que hayan sido establecido y proporcionarán una protección adecuada contra factores externos que pudieran causar el deterioro o la contaminación de la droga. Para asegurar que los envases y otras partes que forman los paquetes sean adecuados para su uso, se realizarán todas las pruebas que sean necesarias para tal propósito.

#### Sec. 10 Envase y Rotulación

Las operaciones de envase y rotulación serán controladas para asegurar que se distribuirán solamente drogas o aquellos productos de drogas que llenen las normas y especificaciones establecidas en los records maestros de producción y control, preparados para prevenir confusiones de unas drogas con otras durante las operaciones de llenar, envasar y rotular, para asegurar que se utilicen las etiquetas y rótulos correctos y para identificar el producto final con un número de lote o control que permita conocer el historial de elaboración y control del grupo. Se considerará

adecuado un código de hora, día o turno como número de lote o control para productos elaborados en equipo de producción continua.

Las operaciones de envase y rotulación llenarán los siguientes requisitos:

- a) Estarán separadas de las operaciones realizadas con otras drogas, en una forma lo suficientemente adecuada como para evitar confusiones y reducir al mínimo la contaminación entre sí. No se procesarán simultáneamente dos o más operaciones de envase o rotulación con drogas, envases o etiquetas parecidas en apariencia en líneas adyacentes o cercanas, a menos que estas operaciones estén separadas físicamente por suficiente espacio.
- b) Se establecerán procedimientos y se tomarán medidas para llevar a cabo la inspección de las facilidades antes de éstas ponerse en uso, para asegurar que se ha removido cualquier droga, y todo material de envase y rotulación previamente usado.
- c) Se incluirá los siguientes controles de rotulación:
  - 1) La retención de las etiquetas y la rotulación de los envases hasta que éstas sean revisadas y cotejadas por una persona competente y responsable, con el fin de asegurar que éstas están correctas en cuanto a identidad, contenido y de acuerdo con la copia aprobada antes de ser enviada para inventario.
  - 2) El mantenimiento y almacenaje de cada clase de etiqueta y rotulación de paquetes, describiendo los diferentes productos, potencias, forma de dosis, o cantidad del contenido, de tal manera que se eviten confusiones y se proporcione la debida identificación.

- 3) Un sistema adecuado para asegurar que sólo se retendrán las etiquetas y rótulos de paquetes en uso y que se destruirán las etiquetas y rótulos que estén obsoletos.
  - 4) El acceso a las etiquetas y rótulos de paquetes sólo al personal autorizado.
  - 5) Evitar la impresión continua de etiquetas cortadas, cartones, u hojas para insertar, cuando las etiquetas, cartones, u hojas para insertar, son para productos diferentes, para los mismos productos con potencias diferentes, o cuando sean del mismo tamaño, con diseños de colores idénticos o parecidos. Si se utiliza la impresión continua, las operaciones de envases y rotulación incluirá más procedimientos de control. Estos otros controles deberán tomar en cuenta el diseño de las hojas, la agrupación, el corte, y el manejo durante y después de la impresión.
- d) Proveer un estricto control sobre la rotulación para paquetes que se emiten para uso de la droga. Tal emisión será cotejada cuidadosamente por una persona competente y responsable, para verificar su identificación y concordancia en relación con la rotulación especificada en el record de la tanda de producción. Dicho record identificará la rotulación y las cantidades emitidas y usadas, y reconciliará razonablemente cualquier diferencia entre la cantidad de la droga terminada y las cantidades de rotulación emitidas. Todos los excedentes de rotulación de paquetes que lleven números de lote o de control serán destruidos.

En caso de que ocurriera alguna discrepancia considerable sin explicar, se deberá llevar a cabo una investigación de acuerdo a lo estipulado en Sec. 8 (h).

- e) Proveer un examen o pruebas de laboratorio adecuados de muestras representativas de los productos terminados con posterioridad al envase y la rotulación para salvar cualquier error en las funciones finales, y para evitar la distribución de cualquier tanda de producción hasta que se hayan satisfecho todas las pruebas indicadas.

#### Sec. 11 Controles de Laboratorio

Los controles de laboratorio incluirán el establecimiento de especificaciones, normas y procedimiento para efectuar pruebas que sean científicamente válidos y apropiadas para asegurar que los ingredientes, las drogas en etapa de procesamiento, y los productos finales, sean de conformidad con las normas de identidad, potencia, calidad y pureza. Los controles de laboratorio incluirán:

- a) El establecimiento de records maestros que contengan las especificaciones apropiadas para la aceptación de cada lote de ingredientes de drogas, envases de productos y sus ingredientes usados en la producción y el envase de drogas y una descripción de los procedimientos para tomar muestras y efectuar pruebas que se utilizaron en dichos casos. Dichas muestras serán representativas y se identificarán adecuadamente. Tales records estarán preparados de tal manera que permita que se efectúen nuevas pruebas de los ingredientes de las drogas, los envases de los productos, y de los ingredientes que puedan sufrir deterioro cuando dichas pruebas sean necesarias.
- b) Una muestra de reserva de todos los ingredientes activos según se requiere en Sec. 6 (h).



- c) El establecimiento de records maestros, cuando sean necesarios conteniendo especificaciones y una descripción de los procedimientos para tomar muestras y efectuar pruebas para preparaciones con drogas durante la etapa de procesamiento. Tales muestras serán representativas y debidamente identificadas.
- d) El establecimiento de records maestros con una descripción de los procedimientos para tomar muestras, y especificaciones apropiadas para los productos finales de drogas. Tales muestras serán representativas y debidamente identificadas.
- e) Medidas adecuadas para determinar la identificación y potencia de todos los ingredientes activos, de los productos de drogas y para asegurar.
  - 1) La esterilidad de aquellas drogas que están supuestas a ser estériles de tal forma que estén libres de microorganismos.
  - 2) La ausencia de pirógenos de aquellas drogas que están supuestas a estar libres de pirógenos.
  - 3) Una contaminación mínima de partículas extrañas o sustancias abrasivas o fuertes, en los ungüentos oftálmicos.
  - 4) Que el patrón de liberar la droga de los productos de liberación prolongada sea examinado por métodos de laboratorio para asegurar que cumplan con las especificaciones de descarga.
- f) Medidas adecuadas para comprobar la confiabilidad, exactitud, precisión y funcionamiento de los procedimientos para exámenes de laboratorio y los instrumentos de laboratorio que se utilizan.
- g) Una muestra de reserva, del producto final debidamente identificada, (almacenada bajo el mismo sistema de cierre inmediato del envase bajo el cual se vende la droga) consistente de una cantidad por lo menos dos

- veces mayor que la necesaria para realizar todas las pruebas requeridas excepto las de esterilidad y determinación de ausencia de pirógenos y almacenada bajo las mismas condiciones indicadas en la rotulación del producto. Esta muestra se retendrá por un mínimo de 2 años después de completada la distribución de la droga, o por un mínimo de 1 año después de la fecha de vencimiento de la droga, la que fuese posterior.
- h) Medidas para conservar records completos de toda la información de laboratorio relacionadas con cada tanda de producción o lote de la droga. Estos records se retendrán por un mínimo de 2 años después de terminada la distribución de la droga, o por un mínimo de 1 año después de su fecha de vencimiento, la que fuese posterior.
- i) Medidas para que los animales se mantengan y controlen en forma tal que sean aceptables para el uso destinado. Los animales serán identificados, y se mantendrán records adecuados para determinar el historial de su utilización.
- j) Cuando se manejen productos de penicilina se tomarán medidas para evitar la contaminación de otros antibióticos y drogas con penicilina y se llevarán a cabo análisis posteriores para verificar la ausencia de penicilina en drogas y otros antibióticos. Cuando el producto esté contaminado con una cantidad de penicilina equivalente a una unidad de 0.05 o más de penicilina G por cada dosis sencilla máxima, recomendada en la etiqueta, de una droga destinada para uso oral, no se podrá poner a la venta para consumo humano.

#### Sec. 12 Records de distribución

Los procedimientos para la distribución y el control de almacén de los productos terminados incluirán un sistema mediante el cual, se pueda determinar fácilmente la distribución de cada

lote de una droga con el fin de facilitar su retiro de mercado, si esto fuere necesario.

Los records incluirán el nombre y la dirección del consignatario la fecha de envío y la cantidad enviada, y el número de control o lote de la droga. Los records serán mantenidos por un mínimo de 2 años después de terminada la distribución de la droga, o por un mínimo de 1 año después de la fecha de su vencimiento, según la que sea posterior.

Para asegurar la calidad del producto, el control de almacén de los productos terminados incluirá además un sistema mediante el cual, las existencias aprobadas que sean más viejas se distribuyan primero.

#### Sec. 13 Estabilidad

Se asegurará la estabilidad de los productos de drogas terminados. Esta estabilidad se determinará:

- a) Mediante métodos de pruebas confiables, pertinentes y específicos.
- b) Con productos en los mismos sistemas de envase y sellos en los cuales se venden.
- c) Con cualquier droga o producto de droga en su estado seco que vaya a ser reconstituída al entregarse (según se indica en su etiqueta), al igual que con el producto reconstituído.
- d) Estableciendo records que se mantendrán en tal forma que los datos sobre estabilidad puedan utilizarse para establecer las fechas de vencimiento de los productos.

#### Sec. 14 Fechas de Vencimiento

La rotulación de drogas o productos de drogas susceptibles a deterioro incluirá fechas de vencimiento, determinadas según las pruebas de estabilidad efectuadas con el producto. Para asegurar que el uso de drogas y productos de drogas que son susceptibles al deterioro satisfacen las normas de identidad, potencia, calidad y pureza se deberá:

- a) Verificar que las fechas de vencimiento que

aparezcan en la rotulación de las drogas sean justificadas mediante datos fácilmente obtenibles de los estudios de estabilidad que se describen en Sec. 13 de este reglamento.

- b) Asegurar que las fechas de vencimiento guardan relación con las condiciones de almacenaje que se indican en la rotulación.
- c) Cuando la droga se venda en estado seco para usarse en la preparación de algún producto líquido, la rotulación incluirá información sobre la fecha de vencimiento del producto reconstituído, al igual que una fecha de vencimiento para el producto seco.

Sec. 15 Archivo de quejas

Se mantendrá records de todas las quejas escritas y orales de cada producto. Se realizará una investigación sobre cada queja, de acuerdo con la Sec. 8 (h). Se retendrá el expediente de cada investigación por un mínimo de 2 años después de terminada la distribución de la droga, o por un año después de su fecha de vencimiento, la que sea posterior.

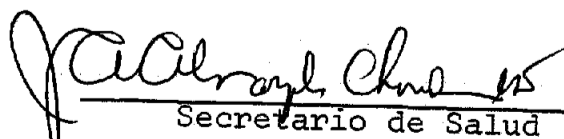
Sec. 16 Vigencias

Este Reglamento entrará en vigor 30 días después de haberse radicado en la Secretaría del Departamento de Estado del Estado Libre Asociado de Puerto Rico.

Sec. 17 Penalidades

- a) Las infracciones a este Reglamento serán consideradas como infracciones a la Ley Núm. 282 del 15 de mayo de 1945, según enmendada conocida como Ley de Farmacia de Puerto Rico y serán castigadas de acuerdo a las penalidades dispuestas en la sección 27 de dicha ley.

Aprobado en San Juan, Estado Libre Asociado de Puerto Rico a 20 de octubre de 1975.

  
Secretario de Salud

Radicado en el Departamento de Estado

20 de octubre de 1975

Fecha