



# IPEC

# Guía de Buenas Prácticas de Distribución



*PARA  
EXCIPIENTES  
FARMACEUTICOS*

**2006**

## IPEC Buenas Prácticas de Distribución - Guía para Excipientes Farmacéuticos

Este documento ha sido escrito para proveer una guía para aquellas compañías involucradas en la cadena de abastecimiento de excipientes farmacéuticos. Se proveen ejemplos basados en la experiencia práctica para facilitar la aplicación de las BPD. Sin embargo, otros enfoques podrían ser aceptables.

Esta guía provee notas aclaratorias adicionales a:

**“Buenas Prácticas de comercialización y distribución para Materias Primas Farmacéuticas” [1]**

**Organización Mundial de la Salud, Serie de Reportes Técnicos OMS, No. 917, 2003**

Las notas aclaratorias en esta Guía son los puntos de vista de *The International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC)* y no necesariamente aquellas de la OMS.

*Organización Mundial de la Salud:*

*“Nos reconforta ver que IPEC está utilizando las recomendaciones del reporte técnico de la OMS sobre Buenas prácticas de comercialización y distribución para Materias Primas Farmacéuticas. Esperamos que esto ayude a expandir el conocimiento de estas recomendaciones y permitir su implementación como fue prevista. Esperamos poder continuar nuestra colaboración apuntando a proveer medicamentos de calidad a los pacientes”*

*(Dr. Lembit Rago, Dr. Sabine Kopp, Diciembre 2005)*

### Tabla de Contenidos

I. Introducción .....	3
II. Alcance .....	3
III. Excipientes de Grado Farmacéutico .....	3
IV. Agradecimientos.....	4
Tabla 1: Matriz de Aplicación.....	6
Tabla 2: Secciones aplicables a las Actividades de la Cadena de Abastecimiento .....	7
Gestión de Calidad .....	8
Organización y Personal.....	10
Instalaciones .....	11
Depósito y Almacenamiento .....	12
Equipos .....	14
Reacondicionado (re-embalado) y re etiquetado.....	19
Reclamos .....	25
Retiro .....	26
Devolución de Mercaderías.....	27
Manejo de materiales No conformes .....	27
Despacho y Transporte .....	28
Contratación de servicios .....	29
APENDICE A GLOSARIO .....	31
APENDICE B BIBLIOGRAFIA .....	36

## I. Introducción

La *International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC)* publicó primero la guía *GMP Audit Guideline for Distributors of Bulk Pharmaceutical Excipients* en 2000. Esta guía fue diseñada como una herramienta para asistir en la evaluación de las prácticas y sistemas de calidad de distribuidores quienes almacenaban excipientes en sus depósitos y aquellos que reacondicionaban y almacenaban excipientes. Durante 2001, y nuevamente en 2006, IPEC revisó sus guías de BPF para fabricantes de excipientes y decidió publicar un documento complementario para los distribuidores de excipientes.

Mientras tanto, WHO publicó su guía sobre *Good Trade and Distribution Practice for Pharmaceutical Starting Materials (GTDP)* [1] cuyo alcance se extiende a los ingredientes activos farmacéuticos y a los excipientes. Como resultado de esto, IPEC está publicando su *Good Distribution Practices Guide for Pharmaceutical Excipients* basada en la guía WHO GTDP [1] como un documento aclaratorio.

El documento WHO GTDP provee el principio general de las buenas prácticas en la cadena de abastecimiento de las materias primas farmacéuticas. Este documento de IPEC debería proveer un enfoque práctico con ejemplos que dan guía sobre la aplicación de los principios de la WHO GTDP. Además, han sido tomados extractos de IPEC PQG GMP Guía 2006 [2] para clarificar determinados requerimientos y mantener consistencia.

Para el propósito de esta Guía "distribuidores" incluyen aquellas partes involucradas en la comercialización y distribución, (re)procesos, (re)acondicionado, transportes y compañías de depósito o almacenamiento, agentes de tránsito, representantes comerciales, comerciantes, y proveedores diferentes del fabricante original.

## II. Alcance

Este documento está basado en la guía WHO *Good Trade and Distribution Practice for Pharmaceutical Starting Materials (GTDP)* [1], por lo que sigue la misma estructura.

Aplica a los pasos en la distribución/cadena de abastecimiento partiendo del punto en el cual un excipiente es transferido fuera del sistema de gestión de materiales del fabricante original. Algunas secciones o subsecciones en este documento podrían no aplicar a todas las partes involucradas. Este documento tiene por objetivo proveer una guía en la aplicación de las BPDC (Buenas Prácticas de Distribución y Comercialización); sin embargo, otros enfoques alternativos podrían ser aceptables.

Las tablas 1: *Matriz de Aplicación* y Tabla 2: *Secciones aplicables a las actividades de la cadena de Abastecimiento*, fueron construidas para ayudar a los usuarios a identificar las secciones que aplican a cada una de las actividades.

Las matriz diferencia entre las actividades involucradas en el almacenamiento y distribución, de aquellas que involucran un procesamiento posterior tales como actividades de almacenamiento de granel por el distribuidor, (re)acondicionado, muestreo o re-etiquetado de excipientes, reflejando diferentes niveles de control. Para definiciones favor de referirse al Anexo A.

Para otras actividades de procesamiento más allá de estas, tales como mezclado, molienda, micronización o cualquier otra manipulación física del excipiente, debería también referirse a los aspectos relevantes de la IPEC PQG GMP Guía 2006 [2].

Además de este texto, Introducción, Alcance, Consideraciones Generales y Glosario de la guía WHO GTDP deberían ser referenciados.

## III. Excipientes de Grado Farmacéutico

Las partes involucradas en la cadena de abastecimiento deberían estar en conocimiento de que un excipiente sólo puede ser de grado farmacéutico cuando está en cumplimiento con las especificaciones de farmacopeas y/o apropiados requerimientos regulatorios (en caso que existan para un excipiente específico) y es fabricado, reacondicionado y manipulado de acuerdo con las BPF de excipientes (ej.: IPEC PQG GMP [2], WHO Excipient GMP [6]). No es una práctica aceptable recalificar como grado farmacéutico a un excipiente de grado técnico o industrial sólo sobre la base de los resultados analíticos encontrados en conformidad con los requerimientos de una monografía de farmacopea.

#### IV. Agradecimientos

La *International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC)* preparó éste documento. IPEC es una asociación internacional de industrias que cuenta con la distinguida participación de miembros a nivel mundial pertenecientes a firmas del área Química, Farmacéutica y Alimenticia que desarrollan, producen, distribuyen, venden y usan excipientes farmacéuticos. IPEC fue creada en 1991 para canalizar las preocupaciones de la industria relacionadas con la armonización de los estándares internacionales para excipientes, la introducción de nuevos y útiles excipientes en el mercado y el desarrollo de Buenas Prácticas de Fabricación para excipientes. IPEC es una organización compuesta por la asociación de tres organizaciones regionales de industrias de excipientes farmacéuticos en los Estados Unidos, Europa y Japón. El objetivo de las tres organizaciones, las cuales son conocidas respectivamente como IPEC América, IPEC-Europa y JPEC, consiste en promover la seguridad y eficacia de las formas farmacéuticas finales alrededor del mundo.

IPEC desea agradecer a la World Health Organization (WHO) por sus esfuerzos en el desarrollo de las guías de “*GOOD TRADE AND DISTRIBUTION PRACTICES FOR PHARMACEUTICAL STARTING MATERIALS*” [1], las cuales son valoradas por IPEC como un significativo paso adelante en el desarrollo de herramientas para la mejora de la seguridad y calidad de las materias primas y medicamentos.

Este documento es el resultado de una colaboración significativa entre IPEC-Europa e IPEC-América. IPEC aprecia enormemente las horas de arduo trabajo de las siguientes personas dedicadas al desarrollo de ésta guía y al generoso aporte provisto por sus empleadores.

##### IPEC-EUROPA

Dr. Mathias Brenken	Dow Deutschland GmbH & Co. OHG
Reiner Gellrich	Cognis Deutschland GmbH & Co. KG
Dr. Andreas Lekebusch	Biesterfeld Spezialchemie GmbH
George Mansveld	Hercules International Ltd.
Dr. Frank Milek	Aug. Hedinger GmbH & Co. KG – <i>Chairman</i>
Dr. Alexander Schoch	Palatinit GmbH
Dr. Najib Sehat	Merck KGaA
Allan Whiston	Sanofi-aventis

##### IPEC-AMERICA

Dr. Sidney Goode	The Dow Chemical Company
Dr. Rodney Gray	Hercules Incorporated
Ann Perry	The Dow Chemical Company
David B. Klug	Sanofi-aventis
Jack Tully	Hercules Incorporated
James Slagle	Hercules Incorporated
Robert Wiens	Eli Lilly and Company
Rick Green	CP Kelco
Dale Carter	ADM
Kristy Moore	ADM
Don Ewert	EMD Chemicals
Bob Zega	Chr. Hansen Inc.
Priscilla Zawislak	FMC Biopolymer
Dr. Philip Merrell	Tyco Healthcare/Mallinckrodt
David Schoneker	Colorcon
Victoria Shaheen	Mutchler, Inc.
Laura Horne	Mutchler, Inc.
Dennis Walker	Proctor & Gamble
Frank Murphy	The Dow Chemical Company
Amanda Martin	National Starch

Katherine Ulman	Dow Corning
Art Falk	IPEC-Americas
R Christian Moreton	Idenix Pharmaceuticals, Inc.
Irwin B. Silverstein	IBS Consulting in Quality (committee consultant)

#### **GRUPO DE TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL**

Las siguientes personas integrantes de la Subcomisión de Materias Primas Farmacéuticas de SAFYBI emplearon muchas horas en la traducción al español, corrección y revisión del documento.

Dra. Dora Graciela Tombari  
Lic. Hugo Eduardo Del Rio  
Dra. Andrea Rita Martínez  
Bioq. Farm. Flavio Freiberg  
Farm. Victoria Herr  
Bioq. Farm. Melina Bisio

**Tabla 1: Matriz de Aplicación**

Actividad  Sección:	Depósito / Distribución (Excipientes Acondicionados)			Actividades de Procesamiento Adicional				
	Transporte de Excipientes Acondicionados	Depósito (Almacenamiento de excipientes acondicionados)	Representación comercial, Comercialización y Reventa de Excipientes acondicionados	Reacondiciona do, Procesamiento	Muestreo Análisis y Re-análisis	Re-etiquetado	Manejo de Granel, Almacenamiento de Granel	Transporte de Excipientes a Granel
1. Gestión de Calidad	X <sup>+</sup>	X	X <sup>+</sup>	X	X	X	X	X <sup>+</sup>
2. Organización y Personal	X <sup>+</sup>	X <sup>+</sup>	X <sup>+</sup>	X	X	X	X	X
3. Instalaciones		X <sup>+</sup>		X	X	X	X	
4. Depósito y Almacenamiento		X <sup>+</sup>		X		X <sup>+</sup>	X	
5. Equipos				X	X <sup>+</sup>		X	X
6. Documentación	X <sup>+</sup>	X <sup>+</sup>	X <sup>+</sup>	X	X <sup>+</sup>	X	X <sup>+</sup>	X <sup>+</sup>
7. Reacondicionado y Re-etiquetado				X	X <sup>+</sup>	X <sup>+</sup>	X <sup>+</sup>	
8. Reclamos	X	X	X	X	X <sup>+</sup>	X	X	X
9. Retiros*			X <sup>+</sup>	X		X	X	
10. Devolución de Mercadería		X		X		X	X	
11. Manejo de Materiales No conformes		X <sup>+</sup>		X		X	X	
12. Despacho y Transporte	X <sup>+</sup>							X
13. Contratación de Servicios	X	X	X	X	X	X	X	X

X = aplicable <sup>+</sup> = sólo parcialmente aplicable

\* En EEUU el término *retiro* (recall) tiene implicancias regulatorias específicas que no aplican directamente a los excipientes; por lo tanto el término recuperación / rescate (*retrieval*) es el comúnmente empleado.

## **Tabla 2: Secciones aplicables a las Actividades de la Cadena de Abastecimiento**

Un integrante de la cadena de abastecimiento, quien exclusivamente desarrolla una tarea específica, debería aplicar las secciones del documento mencionadas para esa actividad. Si una compañía desarrolla diferentes actividades todas las secciones mencionadas para cada actividad realizada deberían ser aplicadas.

### **1. Actividades que incluyen contacto directo con los excipientes**

#### **1.1 Reacondicionado, Procesamiento**

Secciones aplicables:

1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 10., 11., 13.

#### **1.2 Muestreo, Análisis y Re-análisis**

Secciones aplicables:

1., 2., 3., 5. (excepto 5.2 y 5.6); 6. (excepto 6.7, 6.8), 7. (excepto 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 7.10, 7.11, 7.15), 8. (excepto 8.4 y 8.5), 13.

#### **1.3 Re-etiquetado**

Secciones aplicables:

1., 2., 3., 4 (excepto 4.9), , 6., 7. (excepto 7.13. y 7.14), 8., 9., 10., 11., 13.

#### **1.4 Manipulación y Almacenamiento del excipiente a granel**

Secciones aplicables:

1., 2., 3., 4., 5., 6. (excepto 6.8), 7. (excepto 7.5, 7.6, 7.9, 7.10), 8., 9., 10., 11., 13.

#### **1.5 Transporte del excipiente a granel**

Secciones aplicables:

1. (excepto 1.7), 2., 5., 6. (excepto 6.3, 6.4, 6.7, 6.8, 6.9), 8., 12., 13.

### **2. Actividades que incluyen contacto no directo con los excipientes (manipulación de excipientes acondicionados)**

#### **2.1 Transporte de excipientes acondicionados**

Secciones aplicables:

1. (excepto 1.7), 2. (excepto 2.6), 6. (excepto 6.3, 6.4, 6.7, 6.8, 6.9), 8., 12. (excepto 12.4 y 12.7), 13.

#### **2.2 Depósito (Almacenamiento de excipientes acondicionados)**

Secciones aplicables:

1., 2. (excepto 2.6), 3. (excepto 3.5), 4. (excepto 4.9), 6. (excepto 6.3, 6.4, 6.7, 6.8), 8., 10., 11. (excepto 11.2 y 11.4), 13.

#### **2.3 Representación comercial, Comercialización y Reventa de Excipientes acondicionados en origen**

Secciones aplicables:

1. (excepto 1.7), 2. (Excepto 2.5 y 2.6), 6. (Excepto 6.1, 6.7, 6.8), 8., 9. (Excepto 9.4), 13.

	Buenas Prácticas de comercialización y distribución para Materias Primas Farmacéuticas (BPDC), <i>Serie de Reportes Técnicos OMS, No. 917, 2003</i>	<i>IPEC Buenas Prácticas de Distribución para Excipientes Farmacéuticos. 2006</i>
<b>1.</b>	<b>Gestión de Calidad</b>	
<b>1.1</b>	En de una organización, aseguramiento de calidad sirve como una herramienta de gestión. En situaciones contractuales, aseguramiento de calidad también sirve para generar confianza en el proveedor. Debería haber una política de calidad documentada describiendo las intenciones y direccionamientos generales del proveedor en relación a la calidad, formalmente expresadas y aprobadas por la gerencia.	Las partes involucradas en la cadena de abastecimiento de excipientes deberían establecer un Sistema de Gestión de Calidad para administrar la calidad de sus productos y servicios, con el objetivo de mantener la calidad original de los excipientes. Esto es importante cuando se abren los envases originalmente sellados del fabricante para realizar actividades de manipulación del granel, muestreo, análisis, procesamiento (manipulación física y química), reacondicionado o actividades de re-etiquetado. Como un pre-requisito esencial para cualquier Sistema de Gestión de Calidad, la alta gerencia debería elaborar una filosofía de la calidad de la organización / compañía (Política de Calidad).
<b>1.2</b>	La Gestión de Calidad debería incluir: <ul style="list-style-type: none"> <li>• una infraestructura o “sistema de calidad” adecuada, comprendiendo la estructura organizacional, procedimientos, procesos y recursos;</li> <li>• acciones sistemáticas necesarias para asegurar una confianza adecuada de que el material (o servicio), y la documentación relevante satisfarán los requerimientos de calidad. Todas estas acciones son denominadas aseguramiento de calidad, y</li> <li>• un procedimiento claro para aprobación de proveedores de materias primas farmacéuticas y servicios (para detalles ver BPF).</li> </ul>	Debería establecerse un sistema para controlar los documentos y datos relacionados con los requerimientos del Sistema de Calidad aplicable. Se sugiere preparar un Manual de Calidad detallando la Política de Calidad de la organización y describiendo el Sistema de Gestión de Calidad. Este Manual de Calidad es la base documentada del Sistema de Calidad. Describe el compromiso de los participantes involucrados en la cadena de distribución del excipiente con los estándares de calidad apropiados mencionados en este documento. El Manual de Calidad debería incluir al menos los siguientes elementos: <ul style="list-style-type: none"> <li>- alcance del Sistema de Gestión de Calidad,</li> <li>- estructura de la organización,</li> <li>- procedimientos escritos, procesos y recursos o referencias a los mismos, y</li> <li>- una descripción de la secuencia e interacción entre los procedimientos y las funciones de cada departamento/área.</li> </ul> El Sistema de Gestión de Calidad también debe incluir un procedimiento para verificar que cualquier proveedor de excipientes, material de acondicionado o servicios tiene la capacidad para cumplir consistentemente con los requerimientos previamente acordados. Esto podría incluir auditorías periódicas al establecimiento de fabricación del proveedor si se considera necesario.
<b>1.3</b>	El sistema debería cubrir los principios de aseguramiento de calidad.	<i>Ver 1.2</i>



	Buenas Prácticas de comercialización y distribución para Materias Primas Farmacéuticas (BPDC), <i>Serie de Reportes Técnicos OMS, No. 917, 2003</i>	<i>IPEC Buenas Prácticas de Distribución para Excipientes Farmacéuticos. 2006</i>
1.4	Todas las partes involucrados en la fabricación y cadena de abastecimiento deben compartir la responsabilidad por la calidad y seguridad de los materiales y productos para asegurar que son adecuados para su uso previsto.	Las partes involucradas deberían compartir la responsabilidad de asegurar que el excipiente provisto por el distribuidor cumple con los requerimientos de especificación mutuamente acordados por el fabricante farmacéutico y/o es adecuado para el uso previsto del excipiente.
1.5	Las responsabilidades depositadas en cualquier individuo no deberían ser tan amplias que representen un riesgo para la calidad. En el caso que un proveedor tenga un número limitado de personal, algunas obligaciones podrían ser delegadas o contratadas a personal externo apropiadamente calificado. Sin embargo, no debería haber brechas o solapamientos inexplicados en relación a la aplicación de las BPDC.	Debería haber un número adecuado de personal calificado disponible, ya sea en la empresa o contratados para llevar a cabo todas las operaciones conforme a esta guía (referirse al ítem 2.2.)
1.6	Cuando se utilice comercio electrónico ( <i>e-commerce</i> ), deberían estar implementados procedimientos definidos y sistemas adecuados para asegurar la trazabilidad y confianza en la calidad del material.	<i>Ver 6.10.</i>
1.7	Debería haber procedimientos de liberación autorizados para asegurar que los materiales de calidad apropiada provienen de proveedores aprobados y son liberados para su uso previsto.	Si un excipiente es provisto únicamente en el envase originalmente cerrado por el fabricante, no son necesarios análisis adicionales ni liberación de los lotes. Debería hacerse una inspección de la integridad del envase y los sellos (incluyendo el etiquetado). En cada despacho debería proveerse una copia de los documentos de calidad del fabricante (como CoA o COC).
1.8	Se recomienda la inspección y certificación por parte de organismos externos, del cumplimiento con un sistema de calidad (como por ejemplo las series aplicables de la Organización Internacional de Estándares (ISO) y análisis de riesgos y puntos críticos de control (HACCP)). Sin embargo, esto no debería ser visto como un sustituto de la implementación de estas guías o del cumplimiento con los requerimientos de BPF si aplica.	La certificación ISO o HACCP no es requerimiento mandatorio para los fabricantes de excipientes y otras compañías involucradas en la cadena de abastecimiento. Estos estándares deberían asegurar que el excipiente fue producido y manipulado en conformidad con un sistema de gestión de calidad apropiado (se recomienda la guía BPF PQG IPEC [2]).
1.9	Debería establecerse un sistema para la realización de auditorias internas regulares con la intención de mejora continua. Las observaciones de la auditoria y cualquier acción correctiva deberían ser documentadas y puestas en consideración de la gerencia responsable.	Las auditorias internas deberían ser llevadas a cabo con una frecuencia basada en el estado de situación y la importancia de la actividad del Sistema de Gestión de Calidad. Las auditorias y el seguimiento deberían realizarse de acuerdo con procedimientos documentados. Los resultados de la auditoria deberían ser documentados y discutidos con personal de la gerencia con responsabilidad

	Buenas Prácticas de comercialización y distribución para Materias Primas Farmacéuticas (BPDC), <i>Serie de Reportes Técnicos OMS, No. 917, 2003</i>	<b><i>IPEC Buenas Prácticas de Distribución para Excipientes Farmacéuticos. 2006</i></b>
		sobre el área auditada. Además, deberían tomarse acciones correctivas y preventivas para las no conformidades encontradas.
<b>2.</b>	<b>Organización y Personal</b>	
<b>2.1</b>	Debería haber una estructura organizacional adecuada y personal suficiente para llevar a cabo todas las tareas por las cuales el proveedor es responsable.	<i>No requiere explicación adicional.</i>
<b>2.2</b>	Las responsabilidades individuales deberían estar claramente definidas, comprendidas por los individuos involucrados y registradas por escrito (descripción de puesto de trabajo o en un contrato). Determinadas actividades tales como la supervisión de desempeño de actividades, de acuerdo a la legislación local, podrían requerir atención especial. El personal debería estar adecuadamente calificado y autorizado para asumir sus tareas y responsabilidades.	El personal que realice un trabajo que pueda afectar la calidad de los excipientes, incluyendo terceros, debería poseer una combinación adecuada de capacitación, educación y experiencia para realizar el trabajo. Los niveles de autoridad deberían estar claramente definidos en las descripciones de puesto de trabajo. Deberían mantenerse registros detallando nombre, dirección, calificación de cualquier proveedor de servicios contratados y el tipo de servicio que proveen.
<b>2.3</b>	Todo el personal debería estar al tanto de los principios de las BPDC.	Estar al tanto de los principios incluye esta guía IPEC BPDC.
<b>2.4</b>	El personal debería recibir una capacitación inicial y continua de acuerdo a las tareas que realice. Todo el personal debería estar motivado para apoyar el establecimiento y mantenimiento de los estándares de calidad.	Los estándares de calidad aplicados deberían ser parte de un programa de capacitación regular, brindado por personal calificado, y la capacitación debería estar documentados. La extensión de la capacitación / entrenamiento debería depender de las actividades de la compañía. Todo el personal debería recibir una capacitación inicial con un seguimiento regular, de acuerdo al impacto potencial de las actividades sobre el excipiente.
<b>2.5</b>	El personal que manipule materiales peligrosos (como material altamente activo, tóxico, infeccioso o sensibilizante) debería recibir capacitación específica y disponer del equipo de protección necesario.	<i>No requiere explicación adicional.</i>
<b>2.6</b>	El personal que podría estar expuesto a materiales de envases abiertos debería mantener una higiene adecuada, no tener heridas abiertas y ser provisto con un equipo de protección adecuado como guantes, máscaras y gafas protectoras.	Para proteger los excipientes de la contaminación por actividades del personal como manipulación de excipientes abiertos mientras se realizan operaciones tales como muestreo, manipuleo del granel y re-acondicionado, el personal debería: - usar elementos de protección limpios en cabeza, cara, manos y brazos, de

	Buenas Prácticas de comercialización y distribución para Materias Primas Farmacéuticas (BPDC), <i>Serie de Reportes Técnicos OMS, No. 917, 2003</i>	<b><i>IPEC Buenas Prácticas de Distribución para Excipientes Farmacéuticos. 2006</i></b>
		<p>acuerdo a lo que se considere necesario;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- quitar o cubrir joyas y otros elementos sueltos;</li> <li>- almacenar y consumir comida, bebidas, productos con tabaco o similares sólo en áreas determinadas y designadas para tal fin;</li> <li>- recibir una capacitación adecuada y continua relacionada con higiene personal para practicar buenos hábitos de sanitización e higiene.</li> <li>- ser instruidos para reportar al supervisor cualquier problema de salud que podría tener un impacto adverso en el excipiente.</li> </ul>
<b>3.</b>	<b>Instalaciones</b>	
<b>3.1</b>	Las instalaciones deben estar ubicadas, diseñadas, construidas, adaptadas y mantenidas de acuerdo a las actividades que se lleven a cabo. Su disposición y diseño deben ayudar a minimizar el riesgo de errores y permitir una limpieza y mantenimiento efectivos, con el objetivo de evitar la contaminación cruzada, mezclas, acumulación de polvo o suciedad, y en general, cualquier efecto adverso en la calidad de los materiales.	<p>Extracto de la Guía 2006 BPF PQG IPEC [2], capítulo 6.3.1: (para la palabra “fabricación” lea “manipulación”.)</p> <p><u><i>Edificios e instalaciones</i></u></p> <p><i>La prevención de la contaminación debería ser considerada en el diseño de los procesos de fabricación e instalaciones, en particular cuando el excipiente esté expuesto. Los edificios y las instalaciones utilizadas en la producción, procesamiento, acondicionamiento, análisis y almacenamiento de un excipiente deberían mantenerse en buen estado de conservación y deberían ser de tamaño, construcción y ubicación adecuados para facilitar la limpieza, el mantenimiento y las operaciones apropiadas para el tipo de procesamiento.</i></p> <p><i>Procesos de fabricación relacionados con la producción de productos altamente sensibilizantes o tóxicos (por ejemplo, herbicidas, plaguicidas, etc.) deberían estar ubicados en instalaciones dedicadas o utilizar equipos separados de los empleados para la fabricación de excipientes. Si esto no es posible, entonces deberían implementarse las medidas adecuadas (por ejemplo, la limpieza, la inactivación) para evitar la contaminación cruzada. La eficacia de estas medidas debería ser demostrada.</i></p> <p><i>Debería haber instalaciones adecuadas para el análisis de materias primas, materiales de acondicionamiento, productos intermedios y excipientes terminados.</i></p>
<b>3.2</b>	Se deberían tomar medidas para prevenir el ingreso a las instalaciones de personas no autorizadas.	<i>No requiere explicación adicional.</i>

	Buenas Prácticas de comercialización y distribución para Materias Primas Farmacéuticas (BPDC), <i>Serie de Reportes Técnicos OMS, No. 917, 2003</i>	<b><i>IPEC Buenas Prácticas de Distribución para Excipientes Farmacéuticos. 2006</i></b>
<b>3.3</b>	Las instalaciones deberían ser diseñadas y equipadas de manera de lograr máxima protección contra la entrada de insectos, roedores y otros animales.	Extracto de la Guía 2006 BPF PQG IPEC [2], capítulo 6.4.4:  <u><i>Control de plagas</i></u> <i>Los edificios deberían estar libres de infestación por roedores, aves, insectos, y otras alimañas. Algunas materias primas, especialmente botánicas, pueden contener algo de contaminación inevitable, tales como suciedad o infestación de roedores u otros animales. El fabricante debería disponer de métodos de control suficientes para evitar el aumento de la contaminación o infestación en las zonas de almacenamiento y su propagación a otras áreas de la planta.</i>
<b>3.4</b>	Se debería contar con instalaciones de apoyo y servicios (tales como control del aire, iluminación, y ventilación) que sean adecuadas a las actividades llevadas a cabo.	<i>No requiere explicación adicional.</i>
<b>3.5</b>	Debería haber normalmente un área separada de muestreo para materias primas farmacéuticas en un ambiente controlado. Si el muestreo es llevado a cabo en el área de almacenamiento debería realizarse de manera de prevenir contaminación y contaminación cruzada. Deberían ser implementados procedimientos de limpieza adecuados para las áreas de muestreo.	<i>No requiere explicación adicional.</i>
<b>4.</b>	<b>Depósito y Almacenamiento</b>	
	Las buenas prácticas de Almacenamiento (BPA) son aplicables en todas circunstancias a todas y cada una de las áreas donde los materiales son almacenados.	GSP – Buenas Prácticas de Almacenamiento (BPA) ( <i>Good Storage Practice</i> [3])
<b>4.1</b>	Debería haber procedimientos autorizados que describan las actividades relacionadas con recepción, almacenamiento, y distribución de materiales.	La recepción de los excipientes, su almacenamiento y posterior despacho deberían ser descriptos en procedimientos escritos. Algunas consideraciones (que podrían no ser aplicables en todas las situaciones) son: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Recepción: inspección visual de la integridad del contenedor (acondicionado o a granel), confirmación de la identidad del material verificando las etiquetas contra la documentación, evidencia de infestación;</li> <li>- Almacenamiento: limpieza del área de almacenamiento del excipiente,</li> </ul>

	Buenas Prácticas de comercialización y distribución para Materias Primas Farmacéuticas (BPDC), <i>Serie de Reportes Técnicos OMS, No. 917, 2003</i>	<i>IPEC Buenas Prácticas de Distribución para Excipientes Farmacéuticos. 2006</i>
		exactitud del sistema empleado para la localización de inventario; - Expedición: limpieza del medio de transporte, registros de trazabilidad, verificación del material correcto por correspondencia con la etiqueta del excipiente contra la documentación de expedición, limpieza de los contenedores, y equipamiento de transporte.
4.2	Las áreas de almacenamiento deberían tener suficiente capacidad para permitir el almacenamiento ordenado de varias categorías de materiales.	Los excipientes deberían almacenarse de manera de proteger su calidad tanto como su material de acondicionado y etiquetas. Las instalaciones deberían ser organizadas de manera de facilitar el acceso a los materiales designados. Los excipientes deberían ser almacenados en conformidad con los requerimientos de seguridad.
4.3	Las dársenas de recepción y expedición deberían ser equipadas con los medios para proteger los materiales de las condiciones climáticas. De ser necesario las áreas de recepción deberían ser diseñadas y equipadas para permitir la limpieza de los contenedores de material que ingresa antes del almacenamiento.	Debería considerarse la protección de condiciones ambientales adversas como un requisito mínimo (Ej. Techo o cobertizo) pero se deberían cumplir condiciones específicas de almacenamiento cuando sea requerido.
4.4	Debería proveerse de áreas segregadas para el almacenamiento de material rechazado, retirado del mercado y devuelto, incluyendo aquellos con el material de acondicionado dañado.	<i>Ver 4.2</i>
4.5	Las áreas y los materiales segregados deberían ser apropiadamente identificados.	La segregación se puede lograr mediante controles físicos o informáticos con la implementación de los sistemas apropiados.
4.6	Las condiciones de almacenamiento requeridas deberían ser mantenidas como fueron especificadas para el producto dentro de los límites de aceptación. Las áreas de almacenamiento deberían mantenerse limpias y secas.	<i>Ver 4.2</i>
4.7	Cuando sean requeridas condiciones especiales de almacenamiento (Ej. requerimientos particulares de humedad o temperatura) éstas deberían ser especificadas, monitoreadas y registradas.	Se debería conducir una evaluación para confirmar que las condiciones definidas pueden ser cumplidas. Los registros deberían demostrar la continua conformidad con las condiciones especificadas. En esos casos, se deberían instalar registradores. Cuando sea necesario deberían ser consideradas áreas separadas con tratamiento de aire.

	Buenas Prácticas de comercialización y distribución para Materias Primas Farmacéuticas (BPDC), <i>Serie de Reportes Técnicos OMS, No. 917, 2003</i>	<i>IPEC Buenas Prácticas de Distribución para Excipientes Farmacéuticos. 2006</i>
<b>4.8</b>	Materiales altamente activos, narcóticos, otras drogas y sustancias peligrosas que presenten riesgos especiales de abuso, incendio o explosión deberían ser almacenados en áreas dedicadas y seguras. Adicionalmente, podrían aplicarse convenciones internacionales y legislación nacional.	<i>No requiere explicación adicional.</i>
<b>4.9</b>	Se debería prestar especial atención al diseño, uso, limpieza y mantenimiento de todo equipamiento de manipulación y almacenamiento de material a granel como tanques y silos.	<i>Ver 5.1</i>
<b>4.10</b>	Los derrames deberían limpiarse tan pronto como sea posible para prevenir posible contaminación cruzada y peligros.	<i>No requiere explicación adicional.</i>
<b>4.11</b>	Deberían existir lineamientos para el almacenamiento apropiado y seguro del material de descarte a la espera de la disposición final. Sustancias tóxicas y material inflamable debería ser almacenado en contenedores cerrados apropiadamente diseñados, separados en áreas cerradas, teniendo en cuenta la legislación nacional vigente.	<i>Ver secciones 4.2, 4.4, 4.5 y 4.8.</i>
<b>4.12</b>	Se debería implementar un sistema para asegurar que aquellos materiales que fueran a vencer primero sean vendidos o distribuidos primero (primero en vencer/primero en salir ( <i>Earliest Expiry/First Out (EEFO)</i> )). Cuando los materiales no tengan especificada una fecha de vencimiento, el principio de primero en entrar / primero en salir ( <i>First In/First Out (FIFO)</i> ) debería aplicarse.	<i>No requiere explicación adicional.</i>
<b>4.13</b>	Las áreas de almacenamiento deberían estar limpias y libres de acumulación de residuos y de alimañas. Debería estar disponible un programa de sanitización escrito indicando la frecuencia de la limpieza y los métodos a ser usados para limpiar las instalaciones y áreas de almacenamiento. Debería existir también un programa escrito para control de plagas.	Debería haber registros para demostrar cuando han sido llevadas a cabo las inspecciones incluyendo las observaciones de los hallazgos de alimañas y todas las actividades de control de plagas. Los materiales utilizados en el control de alimañas no deberían tener efectos adversos en el excipiente (ver también 3.3).
<b>5.</b>	<b>Equipos</b>	
<b>5.1</b>	Los equipos deben estar diseñados, construidos, adaptados, ubicados, utilizados y mantenidos de forma tal que se adecuen a las operaciones que se llevaran a cabo.	Extracto de la Guía IPEC PQG GMP 2006 [2], capítulo 6.3.2:

	Buenas Prácticas de comercialización y distribución para Materias Primas Farmacéuticas (BPDC), <i>Serie de Reportes Técnicos OMS, No. 917, 2003</i>	<b><i>IPEC Buenas Prácticas de Distribución para Excipientes Farmacéuticos. 2006</i></b>
	<p>No deberían utilizarse equipos defectuosos y los mismos deberían ser removidos o rotulados como defectuosos. Los equipos deberían ser dispuestos de forma tal de prevenir su uso indebido.</p>	<p><u><b>Equipos</b></u>  <i>Los equipos utilizados en la producción, procesamiento, acondicionado, análisis y almacenamiento de un excipiente deberían mantenerse en un buen estado de conservación y deberían ser de tamaño, construcción y ubicación adecuados para facilitar la limpieza, el mantenimiento y la correcta operación, dependiendo del tipo de procesamiento (por ejemplo, por lotes versus proceso continuo).                      El equipo debería ponerse en servicio antes de usarlo para asegurarse de que está funcionando según lo previsto.</i></p> <p><i>Si los equipos se encuentran afuera del edificio debería haber un control adecuado para minimizar el riesgo del medio ambiente sobre la calidad del excipiente (por ejemplo, el procesamiento dentro de un sistema cerrado).</i></p> <p><u><b>Construcción de los Equipos</b></u>  <i>Los equipos de proceso deberían estar contruidos de manera que las superficies de contacto no sean reactivas, no cedan ni absorban material y por lo tanto no alteren la calidad de los excipientes. Es preferible que las sustancias necesarias para la operación, tales como lubricantes o refrigerantes, no entren en contacto con materias primas, materiales de acondicionado/, productos intermedios o excipientes terminados. En caso de que el contacto sea posible, deberían utilizarse sustancias adecuadas para su uso en aplicaciones alimenticias.</i></p> <p><i>Los equipos deberían estar diseñados para minimizar la posibilidad de contaminación causada por el contacto directo con el operador en actividades como la descarga de bolsas de centrifuga, el uso de mangueras de transferencia (en particular los utilizados para la transferencia de polvos) y la operación de equipos de secado y bombas.                      El diseño sanitario de los equipos de transferencia y procesamiento debería ser evaluado. Los equipos con partes móviles deberían ser evaluados en relación a la integridad de los sellos y su empaquetadura para controlar el riesgo de contaminación.</i></p> <p><u><b>Mantenimiento de los Equipos</b></u>  <i>Deberían establecerse y seguirse procedimientos documentados para el mantenimiento de los equipos críticos utilizados en la producción, procesamiento, acondicionado, análisis y almacenamiento del excipiente. Debería haber registros de la utilización y mantenimiento de equipos críticos para la calidad. Estos registros pueden ser en forma</i></p>

	Buenas Prácticas de comercialización y distribución para Materias Primas Farmacéuticas (BPDC), <i>Serie de Reportes Técnicos OMS, No. 917, 2003</i>	<b><i>IPEC Buenas Prácticas de Distribución para Excipientes Farmacéuticos. 2006</i></b>
		de un registro de actividades, base de datos informática u otra documentación apropiada.
<b>5.2</b>	La disposición, diseño y utilización de los equipos debe ayudar a minimizar el riesgo de errores y a permitir la limpieza y el mantenimiento efectivos para evitar la contaminación cruzada, acumulación de polvo o suciedad y cualquier efecto adverso sobre la calidad de los materiales.	<i>No requiere explicación adicional.</i>
<b>5.3</b>	Las tuberías fijas deberían estar claramente rotuladas para indicar su contenido y, cuando fuera aplicable, la dirección del flujo.	<i>No requiere explicación adicional.</i>
<b>5.4</b>	Todos los servicios, tuberías y dispositivos deberían estar adecuadamente rotulados y se debería prestar especial atención al uso de conexiones o adaptadores no intercambiables para gases, líquidos y otros materiales peligrosos.	<i>No requiere explicación adicional.</i>
<b>5.5</b>	Deberían existir balanzas y otros equipos de medición de rango y precisión apropiados y los mismos deberían ser calibrados de forma periódica.	Deberían existir procedimientos para la calibración y medios para verificar el estado de calibración. Deberían mantenerse registros de calibración.
<b>5.6</b>	Deberían existir procedimientos para la operación y el mantenimiento de los equipos. Los lubricantes y otros insumos usados en superficies que están en contacto directo con los materiales deberían ser del grado apropiado, por ejemplo aceite grado alimenticio.	Ver 5.1.
<b>5.7</b>	Los equipos de lavado y limpieza deberían seleccionarse y utilizarse de modo tal que no constituyan una fuente de contaminación.	<i>No requiere explicación adicional.</i>
<b>5.8</b>	Cuando sea posible deberían utilizarse equipos dedicados para manipular y/o procesar materias primas farmacéuticas. Cuando se utilicen equipos no dedicados debería validarse la limpieza.	Cuando se utilicen equipos no dedicados que entren en contacto directo con el producto durante la manipulación de excipientes (por ejemplo tanques de almacenamiento, camiones a granel, tuberías y mangueras, equipo para re-acondicionado etc.; ver también 7.7), deberían mantenerse procedimientos de limpieza apropiados, cronogramas de limpieza efectivos y registros de los mismos. Los equipos multipropósito solo deberían volver a utilizarse luego de una verificación de la eficacia de la limpieza. La eficacia de la limpieza debería ser verificada mediante por ejemplo: – Análisis de residuos del producto anterior en el enjuague final luego de la



	Buenas Prácticas de comercialización y distribución para Materias Primas Farmacéuticas (BPDC), <i>Serie de Reportes Técnicos OMS, No. 917, 2003</i>	<b><i>IPEC Buenas Prácticas de Distribución para Excipientes Farmacéuticos. 2006</i></b>
		limpieza o, – Verificación de los equipos luego de la limpieza para detección de residuos del producto anterior o alternativamente, – Análisis en cada lote residuos del producto anterior procesado en el mismo equipo para prevenir la contaminación y el arrastre de productos previamente procesados.
<b>6.</b>	<b>Documentación</b>	
<b>6.1</b>	Los documentos, en particular las instrucciones y procedimientos relacionados con cualquier actividad que pueda tener impacto en la calidad de los materiales, deberían ser diseñados, completados, revisados y distribuidos cuidadosamente. Los documentos deberían ser completados, aprobados, firmados y fechados por personas debidamente autorizadas y no deberían ser modificadas sin autorización.	<i>No requiere explicación adicional</i>
<b>6.2</b>	Los documentos deberían poseer contenidos inequívocos: su título, naturaleza y propósito deberían estar claramente expresados. Deberían estar establecidos de manera ordenada y ser fáciles de verificar.	El historial de revisiones de los documentos debería estar fácilmente accesible.
<b>6.3</b>	Los materiales suministrados por los fabricantes a los proveedores deberían estar acompañados por certificados de análisis originales (por sus siglas en inglés: COAs). Los Certificados de análisis emitidos por el fabricante deberían indicar qué resultados han sido obtenidos por análisis del material original y qué resultados se originaron en un análisis reducido (de lotes salteados). Se recomienda el uso del Certificado de análisis modelo tal como fue adoptado por el Comité Experto de la OMS sobre Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas [5].	Un distribuidor no debería cambiar el título ni los datos originales del Certificado de Análisis u otros documentos de calidad. Siempre que sea posible, debería utilizarse la documentación original del fabricante, o debería verificarse la transcripción de datos. El establecimiento de fabricación original debería ser identificado por su nombre o un identificador único en el Certificado de análisis o cualquier otro documento que se haya acordado con el cliente. Los datos adicionales resultantes de análisis realizados por el distribuidor deberían ser provistos con una indicación clara del origen de los mismos. Los documentos de calidad deberían permitir la trazabilidad hasta el fabricante, indicando además un contacto de referencia. Si se realiza cualquier tipo de mezclado de lotes, los Certificados de análisis del fabricante dejan de ser válidos y el distribuidor debería realizar análisis en su propio laboratorio o en un laboratorio contratado, identificado y calificado.

	Buenas Prácticas de comercialización y distribución para Materias Primas Farmacéuticas (BPDC), <i>Serie de Reportes Técnicos OMS, No. 917, 2003</i>	<b><i>IPEC Buenas Prácticas de Distribución para Excipientes Farmacéuticos. 2006</i></b>
		Alternativamente el distribuidor puede proveer un Certificado de Cumplimiento (por sus siglas en inglés, COC), siempre que toda otra actividad de acondicionado y almacenamiento se realice de acuerdo con estas guías.
<b>6.4</b>	Antes de que cualquier material sea comercializado o distribuido, el proveedor debería asegurarse de que los Certificados de análisis y resultados estén disponibles y se encuentren dentro de las especificaciones requeridas. Alternativamente, el cliente debería ser informado sin demoras de los resultados tan pronto como los mismos estén disponibles. Para cada embarque, el Certificado de análisis debería ser enviado al fabricante de medicamentos.	<i>No requiere explicación adicional.</i>
<b>6.5</b>	Siempre debería poderse trazar el fabricante original y los intermediarios que manipulan el material. La información debería estar disponible a las autoridades y usuarios finales, hacia delante y hacia atrás en el proceso.	<i>No requiere explicación adicional</i>
<b>6.6</b>	Deberían existir mecanismos para permitir la transferencia de información, incluyendo la transferencia de información de calidad o regulatoria entre un fabricante y un cliente, y de información a la autoridad regulatoria ante un requerimiento.	<i>No requiere explicación adicional</i>
<b>6.7</b>	Las etiquetas aplicadas a los contenedores deberían ser claras, inequívocas, fijadas de forma permanente y en el formato acordado de la compañía. La información en la etiqueta debería ser indeleble.	<i>No requiere explicación adicional</i>
<b>6.8</b>	Cada contenedor debería estar identificado con etiquetas que contengan al menos la siguiente información: - el nombre de la materia prima farmacéutica, incluyendo el grado y la referencia a farmacopeas, cuando sea relevante - si aplica, con las denominaciones comunes internacionales (DCI); - la cantidad (peso o volumen); - el número de lote asignado por el fabricante original o el número de lote asignado por quien realiza el reacondicionado, si el material ha sido re acondicionado y re etiquetado; - la Fecha de re-análisis o Fecha de vencimiento (si procede); - cualquier condición especial de almacenamiento;	Los sistemas y procedimientos de generación de etiquetas deberían ser controlados y documentados. Deberían mantenerse la verificación y registros adecuados.  Si fue acordado con el cliente farmacéutico, la información sobre el establecimiento de fabricación original también podría ser provista por otros medios o en otros documentos.

	Buenas Prácticas de comercialización y distribución para Materias Primas Farmacéuticas (BPDC), <i>Serie de Reportes Técnicos OMS, No. 917, 2003</i>	<b><i>IPEC Buenas Prácticas de Distribución para Excipientes Farmacéuticos. 2006</i></b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- precauciones de manipulación, cuando sea necesario;</li> <li>- identificación del establecimiento original de fabricación; y</li> <li>- el nombre y detalles de contacto del proveedor.</li> </ul>	
<b>6.9</b>	Deberían estar disponibles las hojas de datos de almacenamiento, manipulación y seguridad relevantes.	<i>No requiere explicación adicional</i>
<b>6.10</b>	Los registros deben mantenerse y deben estar fácilmente disponibles a requerimiento de acuerdo con las BPA[3]	Debería considerarse la seguridad y los métodos de archivo y recuperación de tales registros.
<b>7.</b>	<b>Reacondicionado (re-embalado) y re etiquetado</b>	
<b>7.1</b>	Las operaciones tales como combinar en un lote homogéneo, reacondicionado (re embalado) y/o re-etiquetado son procesos de fabricación y por lo tanto su realización debe seguir BPF.	Los procesos en donde los excipientes son expuestos al medio ambiente, tales como la transferencia de excipiente de un recipiente a otro, por ejemplo, de equipos de granel a tanques y silos de almacenamiento o de tanques y silos de almacenamiento a contenedores, son críticos para la calidad del producto. En estas condiciones los excipientes podrían ser contaminados con otros productos, lubricantes, agentes de limpieza o cualquier otro material extraño. Para minimizar estos riesgos deberían aplicarse los principios de BPF de IPEC PQG.
<b>7.2</b>	Debería prestarse especial atención a los siguientes puntos: <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ prevención de la contaminación, la contaminación cruzada y mezclas;</li> </ul>	Debería prestarse especial atención a los siguientes puntos: <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Deberían evitarse la contaminación, la contaminación cruzada y las mezclas utilizando el equipo adecuado y procedimientos de limpieza de acuerdo con las recomendaciones del capítulo 5 de este documento y con un etiquetado adecuado.</li> <li>Las condiciones ambientales y los procedimientos de re-acondicionado deberían diseñarse para evitar la contaminación y la contaminación cruzada durante las operaciones de reacondicionado y re-etiquetado.</li> <li>Cuando sea necesario para el producto debería considerarse el uso de aire filtrado en el área de reacondicionado.</li> <li>La ropa de protección para los operadores debería estar claramente definida.</li> </ul>

	Buenas Prácticas de comercialización y distribución para Materias Primas Farmacéuticas (BPDC), <i>Serie de Reportes Técnicos OMS, No. 917, 2003</i>	<b><i>IPEC Buenas Prácticas de Distribución para Excipientes Farmacéuticos. 2006</i></b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ seguridad del stock de etiquetas, controles de liberación de línea, inspecciones en línea, destrucción del exceso de etiquetas impresas por lote;</li>   <li>◆ buenas prácticas de sanitización e higiene;</li>   <li>◆ mantenimiento de la integridad de lote (normalmente no debería realizarse la mezcla de diferentes lotes del mismo material sólido)</li>   <li>◆ deberían ser mantenidas como parte del registro de lote todas las etiquetas que fueron removidas del contenedor original durante las operaciones y una muestra de la nueva etiqueta;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Las etiquetas deberían imprimirse con un sistema controlado asegurando que toda la información necesaria sea correcta (Ver 6.8). Deberían instalarse suficientes controles cruzados para asegurar la correcta transferencia de datos. Debería implementarse un procedimiento para evitar el etiquetado incorrecto. Así, la impresión y el uso de etiquetas deberían ser procesos restringidos. Todas las operaciones de etiquetado (por ejemplo, generación, impresión, almacenamiento, uso, destrucción) deberían siempre ser registradas. Los contenedores etiquetados deberían inspeccionarse y las etiquetas excedentes deberían ser destruidas para evitar cualquier uso indebido. Si las etiquetas no fueran impresas en el momento, el stock de seguridad debería ser controlado y debería definirse un acceso limitado al mismo.</li>   <li>◆ Los procesos de reacondicionado y re-etiquetado deberían llevarse a cabo en un ambiente suficientemente limpio como para evitar la contaminación. Debería definirse claramente dónde y cómo un excipiente será reacondicionado y re-etiquetado. El personal involucrado en procesos de reacondicionado debería usar elementos de protección limpios, tales como cubiertas para la cabeza, cara, manos y brazos, si fuera necesario y practicar adecuada de higiene personal (por ejemplo, desinfección de manos, seguimiento de los requisitos de salud y su vigilancia, cobertura de joyas expuestas). El personal debería estar entrenado en los requerimientos especiales de higiene. El entrenamiento debería ser registrado. Las áreas de reacondicionado deberían ser aseadas y sanitizadas regularmente.</li>   <li>◆ Cuando se asignan nuevos números de lote debería asegurarse la trazabilidad a los números del lote original mediante documentación adecuada. Es una práctica inaceptable asignar un mismo número de lote a contenedores de diferentes lotes que cumplan con la misma especificación (véase también 7.3 y 7.4).</li>   <li>◆ <i>No requiere explicación adicional</i></li> </ul>

	Buenas Prácticas de comercialización y distribución para Materias Primas Farmacéuticas (BPDC), <i>Serie de Reportes Técnicos OMS, No. 917, 2003</i>	<i>IPEC Buenas Prácticas de Distribución para Excipientes Farmacéuticos. 2006</i>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ si se utiliza más de un lote de etiquetas en una sola operación, deberían mantenerse muestras de cada lote; y</li> <li>◆ mantenimiento de la identidad e integridad del producto</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ <i>No requiere explicación adicional</i></li> <li>◆ Todos los procesos de reacondicionado y re-etiquetado deberían diseñarse y ser llevados a cabo de modo de evitar tanto mezclas como arrastres y para asegurar la plena trazabilidad de los excipientes desde el fabricante original hasta el cliente final. Cada paso debería estar suficientemente registrado por personal responsable. También debería indicarse el nombre del operador, la fecha y la hora de cada paso. Si son utilizados sistemas computarizados esto también debería ser asegurado.</li> </ul> <p>Todos los requerimientos de reacondicionado y re-etiquetado deberían estar definidos en procedimientos escritos.</p>
7.3	<p>Cuando diferentes lotes de un material procedentes del mismo establecimiento de fabricación original son recibidos por un distribuidor y combinados en un lote homogéneo, antes de ser agregado a la mezcla debería ser confirmado el cumplimiento de cada lote con su especificación.</p>	<p>No es una práctica aceptable la mezcla de lotes de excipientes que individualmente no cumplen las especificaciones, con otros lotes que si las cumplen (en un intento de salvar, u ocultar material adulterado).                      Un lote sólo puede ser homogéneo cuando son mezclados completamente materiales que cumplen especificaciones. La mezcla para formar un lote homogéneo es un paso de la fabricación y debería definirse en un procedimiento escrito. La mezcla siempre debería ser controlada y la homogeneidad debería ser verificada y documentada.</p>
7.4	<p>Sólo pueden ser mezclados aquellos materiales que cumplan con la misma especificación y que sean recibidos por un distribuidor procedente del mismo establecimiento de fabricación original.                      Si diferentes lotes del mismo material se mezclan para formar un lote homogéneo, éste debería ser definido como un nuevo lote, ser analizado y ser provisto con un certificado de análisis del lote. En tales casos el cliente debería ser informado de que el material suministrado es una mezcla de lotes del fabricante. El material suministrado debe tener un certificado de conformidad con la especificación a la fecha de entrega.</p>	<p><i>Véase también 7.1</i></p> <p>El proceso de mezcla debería ser verificado para asegurar que no afectará la calidad del excipiente. El excipiente mezclado debería ser analizado para asegurar la conformidad con la especificación y para proporcionar datos para la confección del certificado de análisis (COA). Un certificado de conformidad (COC) podría ser apropiado en determinadas circunstancias con la implementación de controles apropiados.</p>

	Buenas Prácticas de comercialización y distribución para Materias Primas Farmacéuticas (BPDC), <i>Serie de Reportes Técnicos OMS, No. 917, 2003</i>	<b><i>IPEC Buenas Prácticas de Distribución para Excipientes Farmacéuticos. 2006</i></b>
<b>7.5</b>	En todos los casos debería proporcionarse el COA original del fabricante de origen. Si se hace re-análisis, deberían proporcionarse ambos Certificados de análisis, el original y el nuevo. El lote mencionado en el nuevo COA debería ser trazable al COA original.	Los documentos de calidad que acompañen a las entregas deberían estar sujetos a un acuerdo entre el distribuidor y el cliente final. En caso de re-análisis, deberían aplicarse métodos analíticos del fabricante original y/o métodos de la farmacopea. Cuando se apliquen otros métodos, estos deberían ser acordados entre ambas partes.
<b>7.6</b>	El reacondicionado (re-embalado) de materiales debería llevarse a cabo con materiales de acondicionado primarios para los cuales se ha demostrado una calidad y adecuación igual o mejor que las del contenedor original. Es necesaria la aprobación del proveedor para el material de acondicionado utilizado para el reacondicionado.	<p>Las especificaciones del material de acondicionado primario deberían estar establecidas y un procedimiento escrito debería definir claramente los materiales del acondicionado primario para cada excipiente individual en base a la estabilidad del excipiente.</p> <p>Si se utiliza el mismo tipo de material de acondicionado para el re-embalado entonces éste debería ser equivalente al utilizado por el fabricante original. En tales casos quien realiza el reacondicionado y el distribuidor podrían confiar en la evaluación de la estabilidad del fabricante y asignar la misma vida útil para el excipiente.</p> <p>Cuando el material de acondicionado primario difiere de material de acondicionado primario del fabricante original o si el volumen muerto aumenta significativamente, una evaluación del contenedor y su sistema de cierre debería demostrar que éste es adecuado para proteger el excipiente del deterioro y la contaminación más allá de su especificación establecida por la vida útil (período de re-análisis o caducidad) definida por el fabricante del excipiente. De lo contrario la vida útil definida por el fabricante no puede transferirse al material reacondicionado. La necesidad de estudios de estabilidad debería ser confirmada.</p> <p>Deberían estar implementados los procedimientos de manipulación y almacenamiento para proteger los envases y los cierres y minimizar el riesgo de contaminación, daño o deterioro; lo que evitará las mezclas (por ejemplo, entre contenedores que tienen diferentes especificaciones pero son similares en apariencia).</p>
<b>7.7</b>	Se debería desalentar la reutilización de contenedores a menos que hayan sido limpiados utilizando un procedimiento validado. No deberían utilizarse contenedores reciclados a menos que exista evidencia de que la calidad del material acondicionado no será afectada adversamente.	Los contenedores que han sido devueltos pueden contener residuos desconocidos de un uso diferente al pretendido. Por lo tanto se recomienda el uso de contenedores nuevos para excipientes. Sin embargo, si los contenedores son reutilizados, un procedimiento debería demostrar la base lógica de los

	Buenas Prácticas de comercialización y distribución para Materias Primas Farmacéuticas (BPDC), <i>Serie de Reportes Técnicos OMS, No. 917, 2003</i>	<b><i>IPEC Buenas Prácticas de Distribución para Excipientes Farmacéuticos. 2006</i></b>
		procedimientos de limpieza para excipientes específicos y sus distintos tipos de contenedores ( <i>ver también 5.8</i> ). Debería existir un acuerdo entre el distribuidor y el cliente que defina las condiciones específicas de reutilización (por ejemplo, manipulación, sellado, limpieza). Si se reutilizan contenedores de excipientes retornables, cualquier etiquetado previo debería ser removido o destruido.
<b>7.8</b>	Los materiales deberían ser reacondicionados sólo si existe un control medioambiental eficiente para asegurar que no existe posibilidad de contaminación, contaminación cruzada, degradación, cambios fisicoquímicos, y/o mezclas. La calidad del aire suministrado al área debe ser adecuada a las actividades llevadas a cabo, por ejemplo, filtración eficiente.	Los controles ambientales deberían asegurar que la temperatura, humedad, y limpieza del aire y equipamiento son apropiadas para evitar cualquier contaminación o deterioro del excipiente. Se recomienda definir las condiciones ambientales adecuadas para el acondicionamiento de cada excipiente. El control ambiental es un tema especializado y deberían consultarse especialistas. ( <i>ver también la sección 2.6</i> ).
<b>7.9</b>	Deberían seguirse procedimientos adecuados para asegurar un control apropiado de las etiquetas.	Deberían implementarse procedimientos para asegurar que se imprimen y emiten la cantidad correcta de etiquetas y que las mismas contienen la información necesaria. El procedimiento también debería definir la reconciliación de etiquetas y el hecho de que cualquier exceso de etiquetas sea inmediatamente destruido o devuelto al almacenamiento controlado y esto sea apropiadamente registrado. Las instalaciones de reacondicionado y re-etiquetado deberían ser inspeccionadas inmediatamente antes de su uso, asegurando que todos los materiales que no sean necesarios para la próxima operación de reacondicionado hayan sido removidos.
<b>7.10</b>	Los contenedores de material reacondicionado y los contenedores re-etiquetados deberían llevar tanto el nombre del sitio de fabricación original como el nombre del distribuidor o de quién realizó el reacondicionado.	Si se ha acordado con el cliente farmacéutico la información sobre el establecimiento de fabricación original puede ser provista también de otras maneras o en otros documentos.
<b>7.11</b>	Se deberían implementar procedimientos, para asegurar el mantenimiento de la identidad y calidad de los materiales, por medios adecuados, antes y después de las operaciones de reacondicionado.	Estos procedimientos deberían incluir de manera documentada la trazabilidad de las operaciones antes y después del reacondicionado.
<b>7.12</b>	Los procedimientos de liberación de lotes deberían implementarse de acuerdo con las normas de BPF.	Deberían realizarse análisis adecuados sobre el material reacondicionado a fin de demostrar la consistencia de la calidad del excipiente. No es necesario realizar todos los análisis que están descritos en la

	Buenas Prácticas de comercialización y distribución para Materias Primas Farmacéuticas (BPDC), <i>Serie de Reportes Técnicos OMS, No. 917, 2003</i>	<b><i>IPEC Buenas Prácticas de Distribución para Excipientes Farmacéuticos. 2006</i></b>
		<p>especificación del excipiente, sin embargo, aquellos parámetros críticos para la calidad y que podría ser afectado por el proceso de reacondicionado deberían ser analizados. Hasta tanto sean realizados dichos análisis el material reacondicionado debería ser mantenido en cuarentena e identificado como tal. Los materiales deberían cumplir con las especificaciones definidas previamente para poder ser liberados para su distribución.</p> <p>Los análisis y la liberación deberían estar a cargo de la Unidad de Calidad y debería realizarse conforme a especificaciones y métodos analíticos escritos. Debería existir un procedimiento que asegure que los resultados de los análisis son registrados y evaluados previo a la liberación del excipiente reacondicionado o transferido.</p>
7.13	Solamente deberían ser usados para el análisis métodos de farmacopeas oficiales o métodos de análisis validados	<p>Para el control de parámetros críticos durante el proceso de reacondicionado o para el re-análisis completo de los excipientes, deberían ser usados métodos de farmacopeas oficiales o métodos validados comparados con el método de farmacopea. De otra manera, son recomendados los métodos analíticos del fabricante original.</p> <p>Los métodos usados deberían listarse en el Certificado de Análisis que acompaña al excipiente o deberían estar disponibles para el cliente a través de otros documentos. Estos documentos también deberían hacer referencia a cualquier laboratorio contratado para realizar el análisis. Los Certificados de Análisis deberían identificar que análisis se han realizados sobre cada lote individual y que análisis se han realizado aplicando un procedimiento de análisis de lote salteado.</p>
7.14	Muestras de los ingredientes farmacéuticos activos y de los excipientes deberían ser mantenidas en cantidades apropiadas por lo menos un año después de la fecha de vencimiento o fecha de re-análisis, o por un año después de que la distribución fue completada.	<p>Si los excipientes fueron reacondicionados, procesados o acondicionados a partir de granel, contramuestras representativas del lote de excipiente deberían ser guardadas por un año después de la fecha de vencimiento o fecha de re-análisis o por un año después que la distribución se haya completado. El tamaño de la muestra debería ser la cantidad requerida para realizar dos análisis completos.</p> <p>Las condiciones de almacenamiento deberían impedir cualquier contaminación y deterioro.</p>



	Buenas Prácticas de comercialización y distribución para Materias Primas Farmacéuticas (BPDC), <i>Serie de Reportes Técnicos OMS, No. 917, 2003</i>	<b><i>IPEC Buenas Prácticas de Distribución para Excipientes Farmacéuticos. 2006</i></b>
<b>7.15</b>	<p>La empresas que reacondicionan o re-etiquetan deberían asegurar que la estabilidad del material no es afectado adversamente por el reacondicionado o re-etiquetado. Si la materia prima farmacéutica es reacondicionada en un contenedor diferente al usado por el fabricante original deberían realizarse estudios de estabilidad que justifiquen las fechas de vencimiento o re-análisis.</p> <p>Es aceptado que algunos excipientes podrían no requerir estudios de estabilidad adicionales.</p>	<p>La estabilidad y fecha de vencimientos para excipientes son responsabilidad primaria del fabricante de excipiente.</p> <p>Si un excipiente es transferido a otro contenedor o es reacondicionado por el distribuidor, deben tenerse en cuenta la estabilidad y vida útil (período de re-análisis y vencimiento). El tipo de contenedor, materiales de acondicionado primarios y condiciones de almacenamiento utilizadas por el establecimiento que realiza el reacondicionado deberán ser tenidos en cuenta cuando se define la vida útil de los excipientes (re-análisis o vencimiento)</p> <p>La fecha de vencimiento recomendada provista por el fabricante original no debería ser extendida sin presentar datos de estabilidad que justifiquen la extensión de la vida útil (re-análisis o período de vencimiento). En tal caso, el tipo de contenedor y condiciones de almacenamiento deberían estar claramente definidos.</p> <p>Si existe la necesidad de condiciones especiales de almacenamiento (por ej.: protección de la luz, calor, etc.) tales restricciones deberían ser indicadas en la etiqueta.</p>
<b>8.</b>	<b>Reclamos</b>	
<b>8.1</b>	<p>Todo reclamo u otra información relacionada con materiales potencialmente defectuosos deben ser cuidadosamente revisadas de acuerdo a procedimientos escritos, que describan las acciones a ser tomadas e incluyan los criterios sobre los cuales se debería basar una decisión de retiro del producto.</p>	<p>Los reclamos de clientes y la información sobre posibles defectos deberían ser sistemáticamente documentados e investigados, en base a un procedimiento escrito con responsabilidades asignadas.</p>
<b>8.2</b>	<p>Cualquier reclamo relacionado con defectos en los materiales debería ser registrado e investigado exhaustivamente para identificar el origen o razón para el reclamo (por ej.: el procedimiento de re-condicionado, el proceso de fabricación original, etc.)</p>	<p>Las investigaciones deberían ser conducidas formalmente y registradas en un tiempo adecuado para establecer si el reclamo es justificado, para identificar la causa/s raíz / raíces, para definir cualquier acción inicial y/o acción/es de seguimiento, y el método de comunicación, por ejemplo al cliente, al fabricante original, autoridades, etc.</p> <p>Los registros de reclamos deberían ser conservados para evaluar regularmente las tendencias, frecuencias, criticidad, a fin de identificar la necesidad de posibles acciones correctivas o preventivas adicionales.</p>
<b>8.3</b>	<p>Si se sospecha o descubre un defecto en una materia prima farmacéutica, debería considerarse la posibilidad de controlar otros lotes.</p>	<p>Las investigaciones deberían identificar si el defecto reportado esta limitado a un único lote de material o si otros lotes necesitan ser considerados como parte</p>

	Buenas Prácticas de comercialización y distribución para Materias Primas Farmacéuticas (BPDC), <i>Serie de Reportes Técnicos OMS, No. 917, 2003</i>	<b><i>IPEC Buenas Prácticas de Distribución para Excipientes Farmacéuticos. 2006</i></b>
		de la investigación. Cualquier otro lote adicional implicado debería ser identificado y rotulado de acuerdo a ello (por ej.: bajo cuarentena)
8.4	Cuando sea necesario, acciones apropiadas de seguimiento que incluyan posiblemente el retiro del producto deberían ser consideradas después de la investigación y evaluación del reclamo.	Para retiro de producto ver sección 9
8.5	El fabricante y los clientes deberían ser informados si fuera necesaria alguna acción seguida a posibles fallas de fabricación, acondicionado, deterioro o cualquier otro problema de calidad serio con una materia prima farmacéutica.	Los problemas serios confirmados, relacionados con la calidad del producto deberían ser comunicados hacia arriba, al fabricante y hacia abajo al cliente/s en caso de que ellos puedan haber recibido material con el mismo número de lote.
9.	<b>Retiro</b>	En los Estados Unidos de América el término " <i>recall</i> " (retiro) ha tenido implicancias regulatorias específicas que no aplican directamente a los excipientes; por lo tanto el término " <i>retrieval</i> " (recuperación) es usado comúnmente en los Estados Unidos de América.
9.1	Debería existir un sistema para retirar del mercado en forma rápida y efectiva, materiales de los cuales se sabe o se sospecha que pueden ser defectuosos.	Las funciones involucradas en la cadena de abastecimiento, deberían implementar procedimientos escritos para gestionar el retiro (recuperación) de excipientes de forma rápida y efectiva. El procedimiento debería: -describir como el proceso de retiro (recuperación) debería ser gestionado en base al riesgo involucrado. -describir el proceso de toma de decisiones con responsabilidades definidas. -definir las funciones involucradas en el proceso (Por ej.: Aseguramiento de Calidad, ventas, logística, autoridades competentes, etc.) -definir el proceso de comunicación y la documentación -definir los pasos necesarios para recuperar el material.
9.2	El fabricante original debería ser informado frente al evento de un retiro del mercado.	<i>No requiere explicación adicional.</i>
9.3	Deberían existir procedimientos escritos establecidos para la organización de cualquier evento de retiro del mercado, éstos deberían ser revisados y actualizados regularmente.	<i>No requiere explicación adicional.</i>
9.4	Todos los materiales retirados del mercado deberían ser almacenados en un área	<i>No requiere explicación adicional.</i>

	Buenas Prácticas de comercialización y distribución para Materias Primas Farmacéuticas (BPDC), <i>Serie de Reportes Técnicos OMS, No. 917, 2003</i>	<b><i>IPEC Buenas Prácticas de Distribución para Excipientes Farmacéuticos. 2006</i></b>
	segura y segregada mientras se decide su destino.	
<b>9.5</b>	Frente a un evento serio o a una situación de potencial amenaza de vida, todos los clientes y las autoridades competentes en todos los países en los cuales el material pudo haber sido distribuido, deberían ser rápidamente informados acerca de cualquier intención de retiro del material del mercado.	<i>Ver sección 9.1</i>
<b>9.6</b>	Todos los registros deberían estar fácilmente disponibles para la(s) persona(s) designadas como responsables para el retiro. Estos registros deberían contener suficiente información sobre los materiales provistos a los clientes (incluyendo los materiales exportados).	<i>Ver sección 9.1</i>
<b>9.7</b>	La efectividad de la gestión de retiro del mercado debería ser evaluada a intervalos regulares.	<i>No requiere explicación adicional.</i>
<b>10.</b>	<b>Devolución de Mercaderías</b>	
<b>10.1</b>	Los materiales devueltos al proveedor deberían ser identificados y manipulados de forma adecuada de acuerdo a un procedimiento que contemple como mínimo: el almacenamiento del material en cuarentena en un área dedicada, su evaluación y disposición por una persona designada. Frente a cualquier duda sobre la calidad de los materiales, estos no deberían ser considerados aptos para su re-expedición o reutilización.	Los excipientes devueltos deberían ser identificados como tales y ser retenidos pendientes de una resolución. Los procedimientos para retención, etiquetado, análisis y cualquier procesamiento de los excipientes devueltos deberían estar de acuerdo con procedimientos escritos. Los registros de los productos devueltos deberían conservarse e incluir el nombre del excipiente y el número de lote, el motivo de la devolución, la cantidad devuelta, la fecha de disposición, y el destino final del excipiente devuelto.
<b>11.</b>	<b>Manejo de materiales No conformes</b>	
<b>11.1</b>	Los materiales no conformes deberían ser manipulados de acuerdo con un procedimiento que prevenga su introducción o reintroducción en el mercado. Se deberían conservar los registros que cubren todas las actividades, incluyendo destrucción, disposición, devolución y reclasificación.	<i>No requiere explicación adicional</i>
<b>11.2</b>	Se debería realizar una investigación para establecer si otros lotes también están afectados. Se deberían tomar medidas correctivas cuando sea necesario.	La investigación debería ser documentada así como también las acciones tomadas para prevenir la recurrencia del problema.

	Buenas Prácticas de comercialización y distribución para Materias Primas Farmacéuticas (BPDC), <i>Serie de Reportes Técnicos OMS, No. 917, 2003</i>	<b><i>IPEC Buenas Prácticas de Distribución para Excipientes Farmacéuticos. 2006</i></b>
<b>11.3</b>	La disposición del material, incluyendo la reclasificación de su grado para otros propósitos apropiados debería documentarse.	<i>No requiere explicación adicional.</i>
<b>11.4</b>	Los materiales no conformes nunca deberían ser mezclados con materiales que cumplan con las especificaciones.	<i>No requiere explicación adicional.</i>
<b>12.</b>	<b>Despacho y Transporte</b>	
<b>12.1</b>	Los materiales deberían ser transportados de manera que aseguren el mantenimiento de las condiciones controladas cuando sea aplicable (por ejemplo: temperatura, protección del medio ambiente). El proceso de transporte no debería afectar los materiales de forma adversa.	Las condiciones de transporte y el equipamiento a ser utilizado deberían ser definidas de acuerdo con las características de los productos. Cualquier condición especial de transporte debería ser monitoreada y registrada.
<b>12.2</b>	Se deberían declarar en el rótulo los requerimientos especiales para transporte y/o condiciones de almacenamiento. Si la materia prima farmacéutica se intenta transferir fuera del control del sistema de gerenciamiento de materiales del fabricante, se deberían incluir también en el rótulo el nombre y dirección del fabricante, la calidad de los contenidos, condiciones especiales de transporte y cualquier requerimiento legal especial.	Los documentos adjuntos a una entrega deberían también indicar cualquier requerimiento especial para almacenamiento y transporte. Si está acordado con el cliente farmacéutico, la información sobre el fabricante original podría también ser provista de otras formas o en otros documentos diferentes de las etiquetas.
<b>12.3</b>	El proveedor de materiales debería asegurar que el transportista contratado para el transporte de los materiales esté informado y provea las condiciones de almacenamiento y de transporte apropiadas.	El proveedor debería suministrar al contratado de la información sobre cualquier requerimiento especial para el transporte y las condiciones de almacenamiento adecuados. Se debería evaluar la capacidad del contratado de cumplir con esos requerimientos.
<b>12.4</b>	Deberían implementarse procedimientos para asegurar la limpieza apropiada y para prevenir la contaminación cruzada cuando sean transportados líquidos (tanques) y graneles o material acondicionado.	Las mejores prácticas para el transporte de graneles consisten en el uso de equipamiento dedicado y procesos de manipulación definidos. Si esto no es posible, el tipo de equipamiento de transporte y suministros adecuados (por ejemplo: precintos, acoples, mangueras, bombas) deberían ser especificados. Los materiales utilizados deberían ser compatibles con los excipientes transportados. Las posibles incompatibilidades entre los materiales de sellado o las mangueras y el producto transportado deberían ser tomadas en cuenta especialmente para solventes. Se deberían utilizar procedimientos de limpieza entre cargas de diferentes materiales con evidencia documentada sobre su eficacia.

	Buenas Prácticas de comercialización y distribución para Materias Primas Farmacéuticas (BPDC), <i>Serie de Reportes Técnicos OMS, No. 917, 2003</i>	<i>IPEC Buenas Prácticas de Distribución para Excipientes Farmacéuticos. 2006</i>
		Las cargas previas deben ser consideradas. Una lista de cargas previas restringidas o aceptables debería ser comunicada y acordada con las compañías de transporte. Los cambios al equipamiento y suministros de transporte de graneles deberían ser bien controlados, evaluados y finalmente aprobados por el contratante.
12.5	El transporte a granel de materias primas farmacéuticas requiere numerosas precauciones para evitar la contaminación y la contaminación cruzada. La mejor práctica es utilizar equipamiento dedicado, tanques o contenedores.	<i>Ver sección 12.4.</i>
12.6	Los materiales de acondicionado y los contenedores de transporte deberían ser aptos para prevenir el daño de las materias primas farmacéuticas durante el transporte.	<i>No requiere explicación adicional.</i>
12.7	Para transporte a granel, se deberían utilizar procedimientos validados de limpieza entre las cargas y se debería proveer a la compañía transportista de un listado de las cargas previas restrictas.	<i>Ver sección 12.4.</i>
12.8	Se deberían tomar medidas durante el transporte para prevenir el acceso no autorizado a los materiales.	Se deberían considerar aspectos de seguridad. Por ejemplo, el transporte de excipientes a granel debería tener implementado un sistema de precintos. Los contenedores deberían llevar precintos que dejen en evidencia el intento de apertura.
12.9	Se deberían observar los requerimientos generales internacionales relacionados con aspectos de seguridad (por ejemplo: prevención de explosión y contaminación del medio ambiente, etc.).	<i>No requiere explicación adicional</i>
13.	<b>Contratación de servicios</b>	
13.1	Cualquier actividad desarrollada, como se hace referencia en las guías de BPF y en las BPCD, delegada a un tercero, debería ser acordada en el marco de un contrato escrito.	Las responsabilidades por tales actividades deberían ser referenciadas en un contrato y/o acuerdo técnico.
13.2	El contratante debería verificar el cumplimiento de las BPCD por parte del	La evaluación debería incluir una auditoria de las instalaciones y el sistema de

	Buenas Prácticas de comercialización y distribución para Materias Primas Farmacéuticas (BPDC), <i>Serie de Reportes Técnicos OMS, No. 917, 2003</i>	<i>IPEC Buenas Prácticas de Distribución para Excipientes Farmacéuticos. 2006</i>
	contratado antes de participar de un acuerdo.	calidad del contratado.
<b>13.3</b>	Todos los contratados deberían cumplir con los requerimientos de estas guías. En especial se debería considerar la prevención de la contaminación cruzada y el mantenimiento de la trazabilidad.	<i>Ver 12.4</i>
<b>13.4</b>	Debería existir un contrato escrito y aprobado o un acuerdo formal entre el contratante y el contratado que abarque y defina en detalle las responsabilidades, BPDC y qué parte es responsable de qué medidas de calidad.	<i>No requiere explicación adicional</i>
<b>13.5</b>	La subcontratación puede ser permitida bajo ciertas condiciones, sujeta a la aprobación por parte del contratante, especialmente para actividades como muestreo, análisis, reacondicionado y re-etiquetado.	<i>No requiere explicación adicional.</i>

## APENDICE A GLOSARIO

### **Acuerdo**

Acuerdo asumido y legalmente vinculante entre partes [1]

### **Alta gerencia**

Persona o grupos de personas que dirigen o controlan una organización al más alto nivel. El más alto nivel puede ser a nivel local o corporativo y esto va a depender de cómo este organizado el sistema de gestión de calidad. [2]

### **Análisis de lotes salteados (periódico)**

La realización de análisis especificados en la liberación de lotes preseleccionados y/o a intervalos predeterminados, en lugar de un esquema lote a lote, entendiéndose que esos lotes no analizados aún deben cumplir todos los criterios de aceptación establecidos para ese producto. Esto representa un esquema de análisis inferior al completo y debería por lo tanto ser justificado, presentado a, y aprobado por la autoridad regulatoria antes de su implementación. Cuando se la analiza, cualquier falla de la materia prima para cumplir el criterio de aceptación establecido para el análisis periódico (de lote salteado) debería ser tratado mediante notificación apropiada a la (s) autoridad(es) regulatoria(s) adecuada (s). Si estos datos demuestran una necesidad de reinstaurar el análisis de rutina, entonces debería reinstaurarse el análisis de liberación de lote a lote. [1]

### **Arrastre**

Mezcla no intencional de trazas de material de arrastre de un lote con otro.

### **Aseguramiento de calidad**

Conjunto total de medidas organizadas tomadas con el objeto de asegurar que todos los excipientes sean de la calidad requerida para el uso propuesto, y que los sistemas de calidad sean mantenidos. [2]

### **Buenas Prácticas de Fabricación (BPF)**

Sección del aseguramiento de la calidad que asegura que los productos son consistentemente producidos y controlados de acuerdo a los estándares de calidad apropiados para su uso pretendido. Las Buenas Prácticas de Fabricación vigentes (vBPF) constituyen el término aplicable en los EEUU. Para los propósitos de la presente guía, los términos BPF y vBPF vigentes son equivalentes.

### **Cadena de Abastecimiento**

Para el propósito de esta guía, la cadena de abastecimiento es definida como todos los pasos en la cadena completa de distribución empezando por el punto en el cuál un excipiente es transferido fuera del control del sistema de gestión de materiales del fabricante original hacia adelante hasta el usuario final del excipiente.

### **Calibración**

Es la demostración de que un instrumento o un dispositivo de medición en particular producen resultados dentro de los límites especificados, mediante comparación con aquellos producidos por un estándar de referencia o trazable en un apropiado rango de mediciones. [4]

### **Certificado de análisis**

Es un documento que lista los métodos de análisis o control, las especificaciones y los resultados de los análisis realizados sobre una muestra representativa del lote de producto a ser despachado. [2]

### **Certificado de Conformidad (Certificate of Conformity (COC))**

Un documento que confirma que el producto embarcado a un cliente, cumple con una serie de requerimientos específicos o especificaciones. No contiene los resultados de análisis reales.

### **Cliente**

Es la organización que recibe el excipiente una vez que el mismo ha dejado de estar bajo el control del fabricante. Dentro de esta categoría se incluyen a intermediarios (corredores), agentes y usuarios.[2]

**Concepto del Principio Expiración más próxima/el primero fuera (Earliest expiry/first out principle concept) (EEFO)**

Un procedimiento de distribución que asegura que el stock con la fecha de vencimiento más temprana es distribuido y/o utilizado antes que un artículo idéntico del stock con una fecha de vencimiento más tardía sea distribuido y/o utilizado. [1]

**Concepto del principio Primero en entrar/primerero en salir (Earliest in/first out principle concept) (FIFO)**

Un procedimiento de distribución que asegura que un stock más antiguo es distribuido y/o utilizado antes que un artículo del stock idéntico más nuevo sea distribuido y/o utilizado. [1]

**Consignación.**

La cantidad de una materia prima farmacéutica producida por un fabricante y abastecida en una vez en respuesta a un requerimiento particular u orden de compra. Una consignación puede comprender uno o más envases o contenedores y puede incluir material perteneciente a más de un lote.[1]

**Contaminación**

Es la introducción no deseada de impurezas de carácter químico o microbiológico o materia extraña, en una materia prima, intermedio o excipiente durante la producción, muestreo, acondicionado o re acondicionado, almacenamiento o transporte. [2]

**Contaminación cruzada**

Contaminación de un material o producto con otro material o producto. [4]

**Contrato**

Acuerdo comercial para abastecimiento de mercadería o realización de un trabajo a un precio especificado. [1]

**Control / Prueba de Proceso**

Son las evaluaciones de control / pruebas realizadas durante la producción para monitorear y si fuera necesario, ajustar el proceso y/o para garantizar que el intermedio o el excipiente se cumpla su especificación. [2]

**Control de Calidad**

Chequeo o comprobación de que las especificaciones son cumplidas. [4]

**Criterio de Aceptación**

Son los límites numéricos, rangos u otras medidas apropiadas que se utilizan para la aceptación de los resultados de un análisis o control. [4]

**Crítico**

Es el paso del proceso, la condición de proceso, el requerimiento de análisis u otro parámetro o elemento relevante que debe ser controlado dentro de predeterminados criterios, de modo de asegurar que el excipiente cumple con la especificación. [2]

**Crítico para la calidad**

Describe un material, etapas o condiciones de proceso, requerimiento de análisis o cualquier otro parámetro relevante que tenga una influencia directa sobre los atributos de calidad del excipiente y que deba ser controlado dentro de criterios predeterminados. [2]

**Cuarentena**

Estado del material aislado físicamente o por otro medio eficaz, cuya decisión de aprobación o rechazo se encuentra pendiente. [4]

**Desvío**



Desviación de una instrucción aprobada o de una norma establecida. [4]

### **Especificación**

Listado de los análisis, referencia a procedimientos analíticos, y criterios de aceptación apropiados, expresados a través de límites o rangos numéricos u otro criterio para los análisis descriptos para un material. [2]

### **Estabilidad**

Conformidad continua del excipiente con su especificación en el tiempo. [2]

### **Etiquetado**

La acción que implica la selección de una etiqueta adecuada, con la información requerida, seguida de la liberación de línea y aplicación de la etiqueta. [1]

### **Excipiente**

Son las sustancias distintas del principio activo (IFA) que han sido evaluadas adecuadamente con respecto a su seguridad y que se incluyen intencionalmente en un sistema para la administración de drogas activas. [2]

### **Excipiente a granel**

Excipiente en cualquier equipo de almacenamiento o transporte (Tanques, silos, ISO contenedores, camión cisterna, etc.) a ser llenado / reacondicionado en otros (tanques, silos, tambores, bolsas, contenedores, etc.)

### **Fabricación / Proceso de fabricación**

Comprende todas las operaciones de recepción de materiales, producción, acondicionado, re acondicionado, etiquetado, re-etiquetado, control de calidad, liberación, almacenamiento y distribución de excipientes y controles relacionados. [2]

### **Fabricante original**

Persona o compañía que fabrican / producen un material hasta la etapa en la cuál se lo designa como materia prima farmacéutica. [1]

### **Fecha de re-análisis (Fecha de re-evaluación)**

Fecha en la que el material debería ser re-examinado para asegurar que todavía cumple con las especificaciones. [4]

### **Fecha de vencimiento (expiración - caducidad)**

Es la fecha que limita el tiempo durante el cual se espera que el excipiente permanezca dentro de las especificaciones y luego de la cual, el excipiente no debería ser utilizado. [2]

### **Impureza**

Es un componente de un excipiente que no fue intencionalmente concebido para estar presente en el mismo pero que surge como consecuencia del proceso de fabricación. [2]

### **Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)**

Cualquier sustancia o mezcla de sustancias, destinada a ser usada en la fabricación de un medicamento, y que cuando es utilizada en la fabricación del mismo, se convierte en un ingrediente activo del medicamento. Tales sustancias están destinadas a proveer actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de una enfermedad o a afectar la estructura o alguna función del cuerpo humano o animal. [4]

### **Intermediario**

Material que debe someterse a otras etapas de fabricación antes de que sea un excipiente. [2]

### **Lote**

Es una cantidad determinada de material producido en un proceso o una serie de procesos de modo que puede esperarse que la misma sea homogénea. En el caso de procesos continuos, un lote puede corresponder a una fracción definida de la producción. El tamaño de lote puede definirse por una cantidad fija de material o por una cantidad producida en un intervalo de tiempo fijo. [2]

### **Materia Prima**

Término general usado para denotar los materiales de partida, reactivos y solventes que se pretenden utilizar en la producción de intermediarios o excipientes. [2]

### **Materia Prima Farmacéutica**

Una materia prima farmacéutica es un ingrediente farmacéutico activo (IFA) o un excipiente destinado o designado para su uso en la fabricación de un medicamento. [1]

### **Material**

Término general usado para describir materias primas (materiales de partida, reactivos y solventes), materiales auxiliares, intermediarios, excipientes, materiales de acondicionado y etiquetado. [4]

### **Material de acondicionado**

Material destinado a proteger un intermediario o excipiente durante el almacenamiento y transporte [2]

### **Material Homogéneo**

Material de consistencia y composición uniformes a lo largo del lote. [1]

### **Material no conforme**

Material que no cumple con las especificaciones del fabricante o que no fue fabricado de acuerdo con las BPF aplicables.

### **Medicamento**

Es la forma farmacéutica en el acondicionamiento inmediato final, destinado a la comercialización. [4]

### **Muestra de Retención**

Muestra representativa de un lote/entrega que está en cantidad suficiente para realizar como mínimo dos análisis completos de control de calidad y será retenida por un período de tiempo definido.

### **Muestreo**

Operaciones designadas a obtener una porción representativa de una materia prima farmacéutica basadas en un procedimiento estadístico apropiado, para un propósito definido, por ejemplo. Aceptación de consignaciones, liberación de lotes, etc. [1]

### **Número de lote**

Es una combinación única de números, letras y/o símbolos que identifica a un lote y desde el que se puede determinar la historia de su producción y la distribución. [4]

### **Procedimiento**

Instrucción autorizada, escrita para realizar operaciones específicas.

### **Procesamiento**

Operaciones para cambiar las características de un producto principalmente por tratamiento físico a través de, por ejemplo, molienda, tamizado, destilación, filtración, mezclado.

### **Proceso continuo**

Es un proceso que continuamente produce material a partir de un suministro continuo de materias primas. [2]

### **Proceso por lote**

Es un proceso que produce el excipiente a partir de un suministro discreto de materias primas que se encuentran presentes antes de la finalización de la reacción. [2]

**Producción**

Operaciones involucradas en la preparación de un excipiente desde la recepción de materiales a través del proceso y acondicionado del excipiente. [2]

**Proveedor**

Persona o compañía que provee materias primas farmacéuticas por pedido. Los proveedores pueden ser distribuidores, fabricantes, representantes, etc. [1]

**Reacondicionado**

La acción de cambiar el acondicionado del material. [1]

**Recupero (retrieval: especialmente en los EEUU)**

Proceso para la remoción de un excipiente de la cadena de distribución. [2]

**Re-etiquetado**

El proceso de colocar una nueva etiqueta sobre el material (vea también *etiquetado*). [1]

**Registro**

Documento que declara resultados obtenidos y/o provee evidencia de actividades desarrolladas. El medio podría ser papel, magnético, electrónico u óptico, fotográfico, etc. o una combinación de los mismos. [2]

**Registro de lote (Batch Record)**

Es la documentación que proporciona la historia de la fabricación de un lote de excipiente. [2]

**Representante / Representación**

Los representantes re-venden excipientes sin manipulación física del producto tal como almacenamiento, transporte, reacondicionado, etc.

**Retiro del mercado (EEUU: ver Recupero)**

Un proceso para retirar o remover material farmacéutico de la cadena de distribución debido a defectos en los materiales o reclamos de naturaleza seria. El retiro del Mercado podría ser iniciado por el fabricante/importador/distribuidor o por una agencia responsable [1]

**Trazabilidad**

Capacidad para determinar la historia, aplicación o ubicación que se este considerando, por ejemplo: origen de los materiales y partes, historia del proceso, distribución del producto después de la entrega. [2]

**Validación**

Programa documentado, que provee un alto grado de aseguramiento de que un proceso específico, un método o sistema producirán consistentemente un resultado que cumple o criterios de aceptación predeterminados.[4]

## **APENDICE B      BIBLIOGRAFIA**

- [1]      Good Trade and Distribution Practices for Pharmaceutical Starting Materials  
*World Health Organization, WHO Technical Report Series, No. 917, 2003*
  
- [2]      The Joint IPEC – PQG Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients  
*The International Pharmaceutical Excipients Council and Pharmaceutical Quality Group, 2006*
  
- [3]      Guide to Good Storage Practices for Pharmaceuticals  
*World Health Organization, WHO Technical Report Series, No. 908, 2003*
  
- [4]      Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients (ICH Q7a)  
*International Conference on Harmonisation, 2000*
  
- [5]      Model Certificate of Analysis  
*World Health Organization, WHO Technical Report Series, No. 902, 2002*
  
- [6]      Good Manufacturing Practices: Supplementary Guidelines for the Manufacture of  
Pharmaceutical Excipients  
*World Health Organization, WHO Technical Report Series, No. 885, 1999*