



GUIA CONJUNTA IPEC-PQG

BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION

EUROPE

 INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS COUNCIL



*PARA
EXCIPIENTES
FARMACEUTICOS*

PREFACIO

La calidad de los excipientes es crítica para asegurar la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos. Los excipientes tienen una amplia variedad de aplicaciones y son componentes esenciales en la formulación de un medicamento. Las características que aportan los excipientes en la formulación de un medicamento incluyen apariencia, estabilidad y liberación del principio activo. Por lo tanto, es esencial la correcta aplicación de los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) a los excipientes.

En contraste con los medicamentos y los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs), no hay una regulación específica de BPF para excipientes. Adicionalmente, existe un gran número de aplicaciones de estos materiales diversos que constituyen un desafío al desarrollo de la Guía de Buenas Prácticas de Fabricación para excipientes. De todas maneras, la expectativa general es que los excipientes sean fabricados de acuerdo con los principios de BPF reconocidos.

Este documento propone las BPF apropiadas para la fabricación de excipientes y es una iniciativa conjunta entre el Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos (*International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC)*), IPEC-América e IPEC-Europa, y el Grupo de Calidad Farmacéutica (*Pharmaceutical Quality Group (PQG)*), incorporando la guía de IPEC *Good Manufacturing Practices Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients*, 2001 con el PQG's PS 9100:2002 *Pharmaceutical Excipients*. Durante el desarrollo de la guía, se aprovechó la oportunidad para hacer algunas aclaraciones en el texto y asegurar el alineamiento con las cláusulas correspondientes en ISO 9001. Los principales encabezados en las Secciones 4 a 8 de este documento coinciden con aquellos de las Secciones 4 a 8 de las normas ISO 9001 con la excepción de la Sección 4.3 – Control de Cambios. Las sub-categorías han sido ampliadas o reducidas a partir de la estructura de las ISO 9001 para aportar claridad al texto.

La presente Guía hace una contribución esencial para un mayor entendimiento y cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación apropiadas para la industria del abastecimiento de excipientes. Los fabricantes de excipientes y sus clientes pueden tener la certeza de que los excipientes fabricados de acuerdo a la presente Guía cumplirán con los principios de las buenas prácticas de fabricación aceptados internacionalmente.

INDICE

PREFACIO

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 OBJETIVO Y ALCANCE	1
1.2 PRINCIPIOS ADOPTADOS.....	1
1.2.1 LA GUÍA Y SU USO.....	1
1.2.2 APLICACIÓN	2
1.2.3 ESTÁNDAR DEL SISTEMA DE CALIDAD	2
1.3 ESTRUCTURA DEL DOCUMENTO.....	2
2 DEFINICIONES	2
3 DISPOSICIONES GENERALES.....	3
3.1 EXCIPIENTES FARMACÉUTICOS	3
3.2 IMPLEMENTACIÓN DE BPF PARA EXCIPIENTES	3
4 SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD – SISTEMAS DE CALIDAD PARA EXCIPIENTES	3
4.1 REQUERIMIENTOS GENERALES.....	3
4.2 REQUERIMIENTOS DE DOCUMENTACIÓN.....	4
4.2.1 GENERALIDADES	4
4.2.2 MANUAL DE CALIDAD.....	4
4.2.3 CONTROL DE DOCUMENTOS.....	4
4.2.4 CONTROL DE REGISTROS.....	5
4.3 CONTROL DE CAMBIOS	5
5 RESPONSABILIDAD DE LA GERENCIA	5
5.1 COMPROMISO DE LA GERENCIA	5
5.2 FOCO EN EL CLIENTE	6
5.3 POLÍTICA DE CALIDAD	6
5.4 PLANIFICACIÓN.....	6
5.4.1 OBJETIVOS DE CALIDAD.....	6
5.4.2 PLANIFICACIÓN DEL SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD	6
5.5 RESPONSABILIDAD, AUTORIDAD Y COMUNICACIÓN.....	6
5.5.1 RESPONSABILIDAD Y AUTORIDAD	6
5.5.2 REPRESENTANTE DE LA GERENCIA	7
5.5.3 COMUNICACIÓN INTERNA	7
5.6 REVISIÓN DE LA GERENCIA	7
5.6.1 GENERALIDADES	7
5.6.2 BASES PARA LA REVISIÓN.....	7
5.6.3 RESULTADO DE LA REVISIÓN	8

6	GESTION DE RECURSOS	8
6.1	SUMINISTRO DE RECURSOS	8
6.2	RECURSOS HUMANOS	8
6.2.1	GENERALIDADES	8
6.2.2	COMPETENCIA, CONCIENCIA Y FORMACIÓN.....	8
6.2.3	HIGIENE DEL PERSONAL	8
6.3	INFRAESTRUCTURA	9
6.3.1	EDIFICIOS E INSTALACIONES	9
6.3.2	EQUIPOS	9
6.3.2.1	Construcción de los Equipos.....	9
6.3.2.2	Mantenimiento de Equipos	10
6.3.2.3	Sistemas Informáticos	10
6.3.3	SERVICIOS	10
6.3.4	AGUA.....	10
6.4	MEDIO AMBIENTE DE TRABAJO	11
6.4.1	MANEJO DE AIRE	11
6.4.2	MEDIO AMBIENTE CONTROLADO	11
6.4.3	LIMPIEZA Y CONDICIONES SANITARIAS.....	11
6.4.4	CONTROL DE PLAGAS.....	11
6.4.5	ILUMINACIÓN	11
6.4.6	DRENAJE.....	12
6.4.7	INSTALACIONES DE ASEO Y SANITARIOS.....	12
7	FABRICACIÓN DEL PRODUCTO	12
7.1	PLANIFICACIÓN DE LA FABRICACIÓN DEL PRODUCTO	12
7.2	PROCESOS RELACIONADOS CON EL CLIENTE	12
7.2.1	DETERMINACIÓN DE LOS REQUISITOS RELACIONADOS CON EL PRODUCTO.....	12
7.2.2	REVISIÓN DE LOS REQUISITOS RELACIONADOS CON EL PRODUCTO	12
7.2.3	COMUNICACIÓN CON EL CLIENTE.....	13
7.3	DISEÑO Y DESARROLLO	13
7.4	COMPRAS	13
7.4.1	PROCESO DE COMPRAS	13
7.4.2	INFORMACIÓN DE LAS COMPRAS	13
7.4.3	VERIFICACIÓN DE LOS PRODUCTOS COMPRADOS.....	13
7.5	PRODUCCIÓN Y PRESTACIÓN DEL SERVICIO	14
7.5.1	CONTROL DE LA PRODUCCIÓN Y PRESTACIÓN DE SERVICIOS.....	14
7.5.1.1	Instrucciones de producción y registros	14
7.5.1.2	Limpieza de los equipos.....	15
7.5.1.3	Recuperación de solventes, aguas madres y cristalizaciones de segunda cosecha.....	15
7.5.1.4	Mezclado o Combinación en proceso	15
7.5.1.5	Control en proceso	16
7.5.1.6	Acondicionamiento y etiquetado.....	16
7.5.1.7	Registros de uso de equipos	16
7.5.2	VALIDACIÓN DE LOS PROCESOS DE PRODUCCIÓN Y PRESTACIÓN DE SERVICIOS	16
7.5.3	IDENTIFICACIÓN Y TRAZABILIDAD	17
7.5.3.1	Trazabilidad.....	17
7.5.3.2	Estado de Inspección y Control.....	17
7.5.3.3	Etiquetado	17
7.5.4	PROPIEDAD DEL CLIENTE	17
7.5.5	CONSERVACIÓN DEL PRODUCTO	17

7.5.5.1	Manipulación, Almacenamiento y Conservación	17
7.5.5.2	Sistemas de Acondicionamiento	18
7.5.5.3	Entrega y Distribución	18
7.6	CONTROL DE DISPOSITIVOS DE MEDICIÓN Y MONITORIZACIÓN	18
8	MEDICIONES, ANALISIS Y MEJORAS	19
8.1	GENERALIDADES.....	19
8.2	MONITORIZACIÓN Y MEDICIÓN	19
8.2.1	SATISFACCIÓN DEL CLIENTE	19
8.2.2	AUDITORÍA INTERNA.....	19
8.2.3	MONITORIZACIÓN Y MEDICIÓN DE PROCESOS	19
8.2.4	MONITORIZACIÓN Y MEDICIÓN DE PRODUCTO.....	19
8.2.4.1	Controles de Laboratorio.....	20
8.2.4.2	Análisis y liberación de excipiente terminado	20
8.2.4.3	Resultados de análisis fuera de especificación (OOS)	21
8.2.4.4	Contramuestras (Muestras de Retención)	21
8.2.4.5	Certificados de Análisis	21
8.2.4.6	Impurezas	21
8.2.4.7	Estabilidad.....	22
8.2.4.8	Vencimiento (Caducidad) /Períodos de reanálisis (reevaluación)	22
8.3	CONTROL DE PRODUCTO NO CONFORME / CONTROL DE NO CONFORMIDADES.....	22
8.3.1	REPROCESO	23
8.3.2	RETRABAJO	23
8.3.3	DEVOLUCIÓN DE EXCIPIENTES	23
8.4	ANÁLISIS DE DATOS	24
8.5	MEJORAS	24
8.5.1	MEJORA CONTINUA	24
8.5.2	ACCIÓN CORRECTIVA.....	24
8.5.3	ACCIÓN PREVENTIVA	24
APENDICE A	CONSIDERACIONES SOBRE AUDITORÍA	25
A.1	INTRODUCCIÓN.....	25
A2.	PRINCIPIOS DE BPF	25
A2.1	CONTROL DE IMPUREZAS Y CONTAMINACIÓN	25
A2.2	PROPIEDADES Y FUNCIONALIDAD DE LOS EXCIPIENTES	25
A2.3	CONSISTENCIA DE FABRICACIÓN Y CONTROL DE CAMBIOS	26
A2.4	TRAZABILIDAD.....	26
A3.	APLICACIÓN DE LOS PRINCIPIOS DE BPF	26
A4.	CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE AUDITORÍA	26
A5.	PUNTOS DE CHEQUEO DE LAS AUDITORÍAS.....	27
A.6.	DOCUMENTACIÓN Y REVISIÓN DEL REGISTRO.....	28
APENDICE B	DEFINICIONES Y GLOSARIO.....	30
APENDICE C	BIBLIOGRAFIA	34

AGRADECIMIENTOS

Esta Guía fue preparada por el grupo de The International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC) y el Pharmaceutical Quality Group (PQG).

IPEC

IPEC es una asociación internacional de la industria creada en 1991 por productores y usuarios finales de excipientes. Es una asociación que agrupa a otras tres asociaciones regionales de la industria de excipientes farmacéuticos que comprenden los Estados Unidos, Europa y Japón (los que son conocidos respectivamente como IPEC-Américas, IPEC

Europa y JPEC). El objetivo de IPEC es contribuir al desarrollo y armonización internacional de los estándares para excipientes, la introducción de nuevos excipientes útiles para el mercado y el desarrollo de las buenas prácticas de fabricación para excipientes.

IPEC publicó primero su Guía de BPF para Excipientes Farmacéuticos a Granel en 1995 la que fue revisada en 2001 para ser alineada con ISO 9001:2000. Para mayor información ver www.ipec.org

PQG

La PQG fue creada en 1977 para promover el desarrollo de un constante acercamiento a la calidad farmacéutica y a las buenas prácticas de fabricación.

El grupo se ha expandido, y en 1990 la PQG publicó tres códigos de práctica para cubrir los materiales farmacéuticos de partida, de impresión y de materiales de empaque en contacto. En 1995 los códigos fueron revisados y fueron integrados con ISO 9002:1994. El código para materiales de partida fue revisado y reimpresso como PS 9100:2002 Excipientes farmacéuticos, una aplicación estándar y una guía de BPF para excipientes farmacéuticos. Para mayor información ver www.pqg.org

IPEC y PQG aprecian enormemente y agradecen las numerosas horas y arduo trabajo de las siguientes personas dedicadas a crear esta Guía y al generoso aporte provisto por sus empleados:

GRUPO CENTRAL DE REVISION

IPEC-AMERICAS

Sidney A. Goode, Pharm D., RPh., The Dow Chemical Company.

Rodney J. H. Gray, PhD., Hercules Incorporated.

IPEC-EUROPA

Kevin McGlue CSci, CChem, MRSC, Colorcon

Patricia Rafidison, RPh., Ph.D., Dow Corning

PQG

Stephen Moss Ph.D., MBA, CChem, FRSC, MIQA, GlaxoSmithKline

Iain Moore, Ph.D., CChem, MRSC, MIQA, Croda Chemicals Europe Ltd.

Además, IPEC-PQG desean expresar su agradecimiento a los Directivos de Colorcon y GSK por el uso de sus recursos y locales.

COMITE DE DIRECCIÓN UNIFICADO

Prof. Dr. Henk J de Jong

Adrian Bone, B Pharm, MRPharmS

Ashley McCraight, BSc, CChem, FRSC, MChem.A, MIQA

Norman Randall, Ph.D., FRSC, CChem., FIQA

Ashok V. Katdare, Ph.D

R. Christian Moreton, B.Pharm., M.Sc., Ph.D., M.R.Pharm.S., M.Inst.Pkg.(Dip.), C.Sci.

ASESORAMIENTO

Durante la preparación de este documento se consulto con miembros IPEC y PQG, compañías de excipientes farmacéuticos, asociaciones de la industria y agencias regulatorias. Los comentarios críticos y constructivos recibidos constituyeron una contribución significativa a la calidad de este documento.

IPEC y PQG desean agradecer la existencia de las publicaciones de FDA, ICH, ISO y de WHO, las que han sido consideradas en la preparación de esta Guía. (ver Bibliografía).

GRUPO DE EDICION DEL DOCUMENTO

Las siguientes personas emplearon muchas horas en la corrección y revisión del documento.

Alan Mercill Secretary-Treasurer, IPEC-Americas
Allan Whiston Sanofi-aventis, PQG, IPEC-Europe
John Sullivan Rephine Consultants Ltd, PQG,
Brian Matthews Alcon Laboratories, PQG
Robert Haslam Somerset House Consultants, PQG
Sharon Shutler Protherics UK, PQG
Irwin Silverstein, Ph.D. IPEC-Americas
Bill Hewlett Johnson & Johnson, PQG
Tim Dickinson 3M, PQG
Lyndsey Pearce Astra Zeneca, PQG
Martin Dennison Seven Seas, PQG
Kirit Sanghani NHS, PQG
John Swarbrick Borculo Domo Ingredients, IPEC-Europe
David McLean BSi, PQG
Adam Zaki Tablets2Buy, PQG
Martine Powell Genzyme, PQG

GRUPO DE TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL

Las siguientes personas integrantes de la Subcomisión de Materias Primas 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
Farm. Maria Laura Maurizio
Bioq. Farm. Flavio Freiberg
Farm. Victoria Herr
Bioq. Farm. Melina Bisio

Especial mención se debe a la revisión y sugerencias recibidas por parte de Flavia Arce de IPEC-Europa.

Guía conjunta IPEC – PQG Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos 2006

El presente documento representa una Guía voluntaria para la industria de excipientes farmacéuticos y los contenidos no deberían ser interpretados como exigencias regulatorias. Se podrían utilizar alternativas a los enfoques de esta guía para lograr un nivel equivalente de certeza sobre la calidad del excipiente.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Objetivo y alcance

Este documento es una Guía internacionalmente aceptada que define el alcance y punto de aplicación de los principios adecuados de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) para la producción de excipientes. La Guía es aplicable a la fabricación de excipientes para uso en medicamentos. Cubre el sistema de gestión de calidad y el alcance de las BPF necesarios a lo largo de la fabricación tanto por lote como de procesos continuos. Dará asistencia a ambos, auditores y fabricantes, para establecer si las instalaciones y controles utilizados para la fabricación de excipientes es la adecuada y si los excipientes poseen la calidad y pureza que pretenden poseer y son adecuados para el uso propuesto.

La fabricación de ciertos excipientes para aplicaciones especializadas presenta un desafío adicional que está fuera del alcance de esta Guía. Los ejemplos incluyen excipientes;

- Para uso parenteral, ocular, inhalatorio, heridas abiertas; y
- Que son estériles y/o libres de pirógenos.

Se recomienda consultar las guías y programas de cumplimiento que proveen instrucciones detalladas para la fabricación de medicamentos relacionados y adaptarlos según sea necesario a los excipientes en cuestión.

La Guía no abarca las BPF relacionadas a las Buenas Prácticas de Comercialización y Distribución. Para una guía adicional en BPF para distribuidores referir a las *Buenas Prácticas de Comercialización y Distribución para materias primas farmacéuticas (OMS)*. (Ver también Apéndice C).

1.2 Principios adoptados

1.2.1 La Guía y su uso

Los excipientes farmacéuticos son diversos y frecuentemente tienen otros usos además de los farmacéuticos. Cada fabricante debería considerar como podría aplicar esta Guía a sus productos y procesos (por ejemplo, producción de un lote vs. procesos continuos). Dada la diversidad de los excipientes, algunos principios de esta Guía pueden no ser aplicables a ciertos productos y procesos de fabricación.

Para los propósitos de esta Guía los términos "Buenas Prácticas de Fabricación" y "Buenas Prácticas de Fabricación vigentes" son equivalentes.

El término "debería" indica recomendaciones que se espera sean aplicables a menos que se demuestren como inaplicables o reemplazables por una alternativa que provea al menos un nivel equivalente de aseguramiento de calidad. Notar que "debería" no significa "debe" o "deberá".

1.2.2 Aplicación

El texto provee las instrucciones necesarias para la fabricación de excipientes pero no todos sus detalles. Como documento de instrucción internacional, no puede especificarse una exigencia legal nacional, o cubrir una característica particular para cada excipiente.

1.2.3 Estándar del Sistema de Calidad

El estándar del sistema de gestión de calidad elegido como marco de trabajo para esta Guía es ISO 9001, el cual es apropiado para las instalaciones de fabricación. Un fabricante podría aplicar la normativa estándar ISO con o sin certificación. Pero ésta es una decisión comercial y no una recomendación de esta Guía. De todas maneras, la certificación ISO tiene el beneficio de proveer al cliente la certeza de que el sistema de gestión de la calidad del fabricante ha sido independientemente verificado.

Los encabezados en este documento han sido alineados de acuerdo con los números de cláusula ISO 9001 porque muchos fabricantes de excipientes ya refieren a ese estándar como base para su sistema de gestión de calidad. Encabezados adicionales están incluidos cuando se requiere introducir una guía adicional sobre BPF si no está cubierta por las cláusulas vigentes de ISO 9001.

IPEC y PQG sostienen que la inclusión de los principios que surgen de las BPF aplicadas a los excipientes farmacéuticos dentro del sistema de gestión de calidad de ISO 9001 mejora, no solo la gestión de calidad, sino también los procedimientos operativos de la organización.

1.3 Estructura del Documento

Esta Guía combina conceptos de los principios de BPF de la Guía de BPF para excipientes de la OMS (Organización Mundial de la Salud), de la guía de IPEC *Good Manufacturing Practices Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients*, 2001, IQA PQG PS 9100:2002 *Pharmaceutical Excipients* y requerimientos de sistemas de gestión de calidad internacionales como fueron desarrollados por la Organización Internacional para la Estandarización (ISO). En vista de la globalización creciente de la industria farmacéutica y de la armonización de los requisitos para registros, las partes relevantes de los conceptos de fabricación detallados en esos esquemas son utilizados a lo largo de esta Guía.

La **Sección 3 Disposiciones Generales** provee una visión general de los criterios de BPF aplicables a la fabricación de excipientes y los puntos de aplicación de BPF para excipientes.

Las **Secciones 4 a 8** brindan una guía sobre los principios de BPF y la implementación de un sistema de gestión de calidad adecuado para la fabricación de excipientes. Por ejemplo, esas secciones recomiendan medidas para límites de contaminación de excipientes. No es la intención incluir detalles específicos para un excipiente en particular. Los fabricantes individualmente deberían dirigirlos como si las aplicaran a sus propios productos y procesos.

Los Apéndices cubren una guía de soporte para las BPF de excipientes, incluyendo Consideraciones sobre Auditoría (los cuales describen los criterios clave para ser considerados cuando se audita una planta de fabricación de excipientes), así como Definiciones, Glosario y Bibliografía.

2 DEFINICIONES

(Ver también Apéndice B)

3 DISPOSICIONES GENERALES

La regulación internacional que gobierna los medicamentos requiere que éstos sean producidos, procesados, envasados / acondicionados y almacenados de acuerdo con las BPF. Previamente existía muy poca información dirigida específicamente a la fabricación de excipientes farmacéuticos, a diferencia de lo que ocurre con los medicamentos y principios activos (IFAs).

3.1 Excipientes farmacéuticos

Los excipientes farmacéuticos son sustancias diferentes a los principios activos (IFAs), que han sido evaluados apropiadamente con respecto a su seguridad y son intencionalmente incluidos en un sistema de administración de drogas activas.

Por ejemplo, los excipientes pueden:

- Ayudar en el procesamiento del sistema de administración de la droga durante su fabricación;
- Proteger, apoyar o mejorar la estabilidad, biodisponibilidad o la aceptación del paciente;
- Colaborar en la identificación del producto; y
- Mejorar cualquier otro atributo relacionado con la seguridad global, efectividad o la administración de la droga durante su almacenamiento o uso.

3.2 Implementación de BPF para Excipientes

La aplicación de las BPF es relevante una vez que se determina el uso de una entidad química como componente de un medicamento. La fabricación de excipientes debería ser efectuada de acuerdo con los conceptos de BPF consistentes con esta Guía. El objetivo de las BPF para excipientes consiste en asegurar que la fabricación del mismo resulte en un material consistente con las características de calidad deseadas. El énfasis de las BPF para excipientes reside en asegurar la integridad del producto, evitando la contaminación y asegurando que son mantenidos registros.

A medida que el proceso de fabricación de excipientes avanza, el grado de seguridad relacionado con la calidad del mismo debería aumentar. El proceso de fabricación debería ser controlado y documentado. De todas maneras, en algún paso lógico del procesamiento, de acuerdo a lo determinado por el fabricante, las BPF como se describen en esta Guía deberían ser aplicadas y mantenidas.

Decisiones basadas en el análisis de riesgo y el conocimiento profundo del proceso son requisitos para determinar desde qué paso del proceso las BPF deberían ser implementadas. Esto es frecuentemente bastante antes de la última operación de acabado y por ejemplo, podría ser identificado utilizando métodos como HACCP (*Hazard Analysis and Critical Control Point* – Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control), FMEA (*Failure Mode and Effects Analysis* – Falla y análisis de los efectos) o un diagrama de flujo detallado del proceso. Deberían también considerarse otros factores como procesamiento de lote aislado vs. continuo, equipamiento dedicado vs. multipropósito, proceso abierto vs. cerrado. (Ver también Apéndice A para otros ejemplos).

4 SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD – SISTEMAS DE CALIDAD PARA EXCIPIENTES

4.1 Requerimientos Generales

Los principios desarrollados en esta Guía proveen una base exhaustiva sobre el sistema de gestión de calidad utilizado en la fabricación de excipientes de uso farmacéutico. Los fabricantes de

excipientes deberían identificar los procesos de gestión de calidad requeridos para asegurar la calidad de los excipientes.

En los casos donde la fabricación, el análisis u otras operaciones que puedan afectar la calidad de los excipientes sean tercerizados (subcontratados), el fabricante del excipiente mantiene la responsabilidad sobre la calidad del mismo y debería definir medidas de control (ver también 7.4.2).

4.2 Requerimientos de Documentación

4.2.1 Generalidades

El fabricante de excipientes debería tener implementado un sistema para controlar los documentos y datos relacionados a los requerimientos del sistema de gestión de calidad.

4.2.2 Manual de Calidad

El fabricante de excipientes debería preparar un Manual de Calidad que describa el sistema de gestión de calidad, la política de calidad y el compromiso del fabricante de excipientes de aplicar los estándares de BPF y de gestión de calidad apropiados contenidos en esta Guía. Este manual debería incluir el alcance del sistema de gestión de calidad, referencia a procedimientos de soporte y una descripción de la interacción entre los procesos de gestión de calidad.

4.2.3 Control de Documentos

El fabricante de excipientes debería establecer y mantener procedimientos para la identificación, recolección, listado, archivo, almacenamiento, mantenimiento y disposición de documentos controlados, incluyendo documentos de origen externo que son parte del sistema de gestión de calidad.

Los procedimientos utilizados en la fabricación de excipientes deberían ser documentados, implementados y mantenidos. Adicionalmente deberían existir controles formales relacionados con la aprobación, revisión y distribución de procedimientos. Estos controles deberían garantizar que la versión vigente de un procedimiento esté siendo utilizada en todas las áreas operacionales y que las revisiones previas del documento hayan sido removidas.

Los documentos y sus cambios subsecuentes deberían ser revisados y aprobados por personal calificado, designado a tal efecto antes de su emisión a las áreas apropiadas identificadas en los documentos. Los documentos que impactan en la calidad de los productos deberían ser revisados y aprobados por la unidad de calidad (ver también 5.5.1).

Los documentos controlados pueden incluir un identificador único, fecha de emisión y número de revisión para facilitar la identificación del documento más reciente. El departamento responsable de la emisión de documentos debería estar identificado. Cuando sea práctico, los cambios y las razones de los cambios deberían ser documentados.

La documentación electrónica debería cumplir los requerimientos del sistema de control de documentación descrito anteriormente. Si se utilizan firmas electrónicas en los documentos, deberían estar controladas para proveer seguridad equivalente a la proporcionada por una firma manuscrita. Adicionalmente, los documentos y las firmas electrónicas pueden tener que satisfacer requerimientos regulatorios locales.

4.2.4 Control de Registros

El fabricante de excipientes debería establecer y mantener procedimientos para la identificación, recolección, listado, archivo, almacenamiento, mantenimiento y disposición de registros.

Los registros deberían ser mantenidos para demostrar la obtención de la calidad requerida y la operación efectiva del sistema de gestión de calidad. Los registros deberían ser legibles e identificables con el producto en cuestión. Los datos de calidad pertinentes de terceros subcontratados deberían ser un elemento de estos registros.

El ingreso de datos en los registros debería ser claro, indeleble, hecho inmediatamente después de realizada una actividad (en el orden en el que se ha realizado), firmado y fechado por la persona que realiza la anotación. Las correcciones a los mismos deberían estar firmados y fechados, conservando legible el dato original.

Los registros deberían mantenerse por un período definido. Este período debería ser apropiado para el excipiente, su fecha de expiración (caducidad) o intervalo de reanálisis (reevaluación). Los registros deberían ser almacenados y mantenidos de forma tal que sean fácilmente recuperables, en instalaciones que provean un ambiente adecuado para minimizar el deterioro o daño.

4.3 Control de Cambios

El fabricante de excipientes debería establecer y mantener procedimientos para evaluar y aprobar cambios que puedan tener un impacto sobre la calidad de los excipientes. Por ejemplo, esto puede incluir cambios en:

- materias primas o materiales de acondicionamiento y sus orígenes
- especificaciones de los materiales
- métodos de análisis
- equipos de producción y análisis
- procesos de producción
- lugar de fabricación o acondicionamiento, etc.

Una unidad independiente de producción (tal como asuntos regulatorios, aseguramiento de calidad, etc.) debería poseer la responsabilidad y autoridad por la aprobación final de los cambios.

Los clientes, y de ser necesario, las autoridades regulatorias [por ejemplo para *Drug Master Files (DMF's)* o Certificados de Adecuación a la Farmacopea Europea (*CEPs*)], deberían ser notificados de cambios significativos en los procedimientos establecidos de fabricación y controles de procesos que puedan afectar la calidad del excipiente (ver también 7.2.3 y Apéndice C). La Guía de IPEC-Americas "*Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients*" provee criterios que el fabricante de excipientes puede utilizar para determinar cuándo involucrar al cliente farmacéutico, basado en la probabilidad de que un cambio propuesto impacte en el medicamento.

5 RESPONSABILIDAD DE LA GERENCIA

5.1 Compromiso de la Gerencia

La alta gerencia debería demostrar a la organización la importancia que le otorga a la satisfacción del cliente y al cumplimiento con las regulaciones y estándares apropiados. Esto debería ser logrado a través del desarrollo de una política de calidad y del establecimiento de objetivos de calidad. El progreso hacia la obtención de los objetivos de calidad documentados debería ser revisado a intervalos planificados.

5.2 Foco en el Cliente

La alta gerencia es responsable de asegurar que los requerimientos del cliente sean determinados y cumplidos.

El fabricante de excipientes debería permitir al cliente o a su representante realizar auditorías para revisar su sistema de gestión de calidad, procesos de fabricación, locales e instalaciones.

5.3 Política de Calidad

La alta gerencia debería demostrar su compromiso con la política de calidad de la organización y asegurar que la misma sea implementada dentro de la unidad operacional. La política de calidad debería respaldar la mejora continua del sistema de gestión de calidad. La gerencia debería participar en el desarrollo de la política de calidad de la Compañía y proveer los recursos necesarios para su desarrollo, mantenimiento y despliegue.

5.4 Planificación

5.4.1 Objetivos de Calidad

La alta gerencia debería establecer objetivos de adhesión a las BPF para asegurar que el fabricante de excipientes mantenga y mejore su desempeño. Los objetivos deberían ser desplegados a lo largo de toda la organización y deberían ser medibles y consistentes con la política de calidad.

5.4.2 Planificación del Sistema de Gestión de Calidad

La alta gerencia debería proveer recursos adecuados para asegurar la conformidad con las disposiciones de esta Guía. Debería existir un proceso para la identificación de los recursos necesarios para la adherencia a las BPF. Puede utilizarse un análisis de las deficiencias basado en auditorías internas, de clientes, de agencias regulatorias o de empresas contratadas y esta Guía podría utilizarse con el propósito de identificar los requerimientos de recursos.

La alta gerencia debería asegurar que la integridad del sistema de gestión de calidad sea mantenida cuando se planifican e implementan cambios.

5.5 Responsabilidad, Autoridad y Comunicación

5.5.1 Responsabilidad y Autoridad

La responsabilidad y autoridad deberían estar claramente definidas por la alta gerencia y deberían ser comunicadas dentro de la organización.

Debería ser responsabilidad de una unidad independiente de producción tal como la unidad de calidad:

- asegurar que las actividades críticas para la calidad sean realizadas de acuerdo a lo definido,
- aprobar proveedores de materiales y servicios críticos para la calidad,
- aprobar o rechazar materias primas, materiales de acondicionamiento, intermedios y excipientes terminados,
- asegurar que exista una revisión de los registros de producción para asegurar que no han ocurrido errores o, si han ocurrido, que han sido completamente investigados,
- participar en la revisión y autorización de cambios a procesos, especificaciones, procedimientos y métodos analíticos que potencialmente afecten la calidad (ver también 4.3) y en la investigación de fallas y reclamos,

- mantener la responsabilidad de la aprobación o rechazo del excipiente si es fabricado, procesado, acondicionado o almacenado bajo contrato por otra compañía,
- desarrollar e implementar un programa de auto-inspecciones del sistema de gestión de calidad

El fabricante de excipientes podría delegar algunas de las actividades de la unidad de calidad a otro personal si existen controles apropiados (por ejemplo, auditorías periódicas, entrenamiento y documentación).

Debería existir un organigrama por funciones que muestre las relaciones inter-departamentales así como las relaciones con la alta gerencia de la compañía. El personal que tenga algún impacto en la calidad de los excipientes debería poseer descripciones de puestos de trabajo.

5.5.2 Representante de la Gerencia

El fabricante de excipientes debería designar un representante de la gerencia con suficiente autoridad para asegurar que las disposiciones de esta Guía sean implementadas adecuadamente. El representante debería reportar periódicamente a la alta gerencia sobre la conformidad al sistema de gestión de calidad, incluyendo cambios en los requerimientos de clientes y requisitos regulatorios.

5.5.3 Comunicación Interna

El fabricante de excipientes debería asegurar que se establezcan sistemas apropiados para comunicar los requerimientos de BPF y regulatorios, políticas de calidad, objetivos de calidad y procedimientos a lo largo de toda la organización. La comunicación también debería proveer información sobre la efectividad del sistema de gestión de calidad.

La alta gerencia debería ser notificada en un tiempo adecuado de situaciones críticas para la calidad, tales como retiro de producto del mercado, de acuerdo a un procedimiento escrito.

5.6 Revisión de la Gerencia

5.6.1 Generalidades

La alta gerencia de la Compañía debería mantener revisiones periódicas del sistema de gestión de calidad para confirmar la continua conformidad de la organización con esta Guía.

La revisión debería ser registrada y debería incluir la evaluación de oportunidades de mejora y la necesidad de cambios al sistema de gestión de calidad.

5.6.2 Bases para la Revisión

La revisión gerencial debería estar basada, por ejemplo, en:

- resultados de auditorías internas y externas,
- comentarios de los clientes sobre el desempeño de la compañía,
- conformidad de los productos y desempeño de los procesos,
- aspectos pendientes de las revisiones gerenciales previas,
- reclamos de clientes,
- estado de las acciones correctivas y preventivas,
- cambios que pueden afectar el sistema de gestión de calidad,

5.6.3 Resultado de la Revisión

La revisión gerencial debería identificar los recursos necesarios y las oportunidades de mejora presentadas del sistema de gestión de calidad y de mejora de la conformidad de los productos a los requerimientos de los clientes y regulatorios. Debería existir un registro de las acciones recomendadas y ejecutadas.

6 GESTION DE RECURSOS

6.1 Suministro de Recursos

Debería haber suficiente personal calificado y recursos (por ejemplo, equipos, materiales, edificios e instalaciones) para implementar, mantener y mejorar el sistema de gestión de calidad y para producir, acondicionar, analizar, almacenar y liberar cada excipiente de forma coherente con esta Guía.

6.2 Recursos Humanos

6.2.1 Generalidades

El personal que lleve a cabo un trabajo que afecte la calidad de los excipientes debería tener la educación, formación y experiencia adecuadas para las tareas asignadas. Los consultores que asesoren en el diseño, producción, acondicionamiento, análisis o almacenamiento de excipientes debería tener suficiente educación, formación y experiencia o cualquier combinación de las mismas para asesorar sobre el tema para el que son consultados. Se deberían mantener registros listando los nombres, direcciones y calificaciones de los consultores y el tipo de servicio que prestan.

6.2.2 Competencia, Conciencia y Formación

El fabricante de excipientes debería establecer y mantener procedimientos para identificar necesidades de formación y proporcionar la formación necesaria para el personal que realiza actividades que afecten a la calidad del excipiente. Se deberían mantener registros apropiados de dicha formación.

La formación debería abordar las distintas operaciones que realizan el empleado y las BPF en lo que se refiere a las funciones del empleado. Personas calificadas deberían conducir la formación en BPF con frecuencia suficiente para asegurar que los trabajadores sigan familiarizados con los principios aplicables de BPF. La gerencia debería establecer la formación adecuada y continua en higiene personal de modo que el personal que manipule materiales entienda las precauciones necesarias para evitar la contaminación de los excipientes. El programa de formación debería asegurar que el personal entienda que los desvíos de los procedimientos pueden tener un impacto en la calidad del producto del cliente.

6.2.3 Higiene del personal

Para proteger a los excipientes de la contaminación se debería usar protección apropiada para la cabeza, cara, manos y brazos según corresponda, de acuerdo a las tareas desempeñadas. Las joyas y otros artículos sueltos, incluidos los de los bolsillos, deberían ser retirados o cubiertos. Sólo personal autorizado debería entrar en las zonas de los edificios e instalaciones designadas como zonas de acceso limitado.

El personal debería practicar buenos hábitos de higiene y de salud. Cualquier persona que demuestre tener enfermedad aparente o lesiones abiertas (ya sea por examen médico u observación de la supervisión) que puedan afectar negativamente a la seguridad o la calidad del excipiente debería ser excluida del contacto directo con las materias primas, material de

acondicionamiento, productos intermedios y excipientes terminados hasta que la condición sea corregida o sea determinado por personal competente que la misma no pone en peligro la seguridad o la calidad del excipiente. El personal debería estar instruido para informar al personal de supervisión sobre cualquier condición de salud que pueda tener un efecto adverso sobre los excipientes.

El almacenamiento y la utilización de alimentos, bebidas, medicamentos personales, productos de tabaco o artículos similares deberían limitarse a determinados lugares designados, separados de las áreas de fabricación.

6.3 Infraestructura

La infraestructura debería ser administrada, operada, limpiada y mantenida de acuerdo con los principios de BPF para garantizar la calidad del excipiente y evitar la contaminación (incluida, cuando sea crítico para la calidad del excipiente, el control de partículas, control microbiológico y control de la calidad del agua).

6.3.1 Edificios e Instalaciones

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.

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.

Debería haber instalaciones adecuadas para el análisis de materias primas, materiales de acondicionamiento, productos intermedios y excipientes terminados.

6.3.2 Equipos

Los equipos utilizados en la producción, procesamiento, acondicionamiento, 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 que está funcionando según lo previsto.

Si los equipos se encuentran fuera 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).

6.3.2.1 Construcción de los Equipos

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 las materias primas, materiales de acondicionamiento primario, productos intermedios o excipientes terminados. En caso de que

el contacto sea posible, deberían utilizarse sustancias adecuadas para su uso en aplicaciones alimenticias.

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.

6.3.2.2 Mantenimiento de Equipos

Deberían establecerse y seguirse procedimientos documentados para el mantenimiento de los equipos críticos utilizados en la producción, procesamiento, acondicionamiento, 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 de un registro de actividades, base de datos informática u otra documentación apropiada.

6.3.2.3 Sistemas Informáticos

Aquellos sistemas informáticos que puedan afectar en la calidad del excipiente deberían tener controles suficientes para la operación y mantenimiento y para prevenir el acceso no autorizado o cambios en software, hardware o datos, incluyendo:

- sistemas y procedimientos que muestren que los equipos y el software se desempeñan según lo previsto,
- procedimientos para verificar los equipos a intervalos apropiados,
- la conservación de copias de seguridad apropiadas o sistemas de archivo, tales como copias de programas y de los archivos,
- garantía de que los cambios son verificados, documentados y realizados únicamente por personal autorizado.

6.3.3 Servicios

Los servicios (por ejemplo, nitrógeno, aire comprimido, vapor, etc.) utilizados en la producción, almacenamiento o transferencia de materiales que pudieran afectar a la calidad de los excipientes deberían ser evaluados, adoptándose las medidas apropiadas para controlar el riesgo de contaminación y la contaminación cruzada.

6.3.4 Agua

Debería demostrarse que el agua utilizada en la fabricación de excipientes es de una calidad adecuada para el uso previsto. A menos que se justifique de otro modo, el agua de proceso debería, como mínimo, cumplir las guías de la OMS para calidad de agua potable.

Si el agua potable es insuficiente para asegurar la calidad o se requieren especificaciones de calidad química y / o microbiológica más estrictas, se deberían fijar los controles y especificaciones adecuados, por ejemplo, atributos físicos y químicos, carga microbiana total, límite de organismos objetables y / o endotoxinas.

Cuando el agua utilizada en el proceso es tratada por el fabricante para lograr una calidad definida, el proceso de tratamiento debería ser especificado y monitorizado con límites de acción apropiados.

El agua que entra en contacto con el excipiente debería ser suministrada bajo continua presión positiva (u otros medios de prevenir el reflujos) en un sistema libre de defectos para controlar el riesgo de contaminación para el excipiente.

6.4 Medio Ambiente de Trabajo

Cuando el excipiente esté expuesto durante la fabricación debería ser en un entorno adecuado para minimizar la contaminación. El fabricante debería aplicar controles adecuados para mantener ese medio ambiente.

6.4.1 Manejo de aire

Cuando un sistema de tratamiento de aire se instala para ofrecer una protección al excipiente, el fabricante de excipientes debería demostrar su eficacia.

Los sistemas de manejo de aire de la unidad de producción de excipientes deberían estar diseñados para evitar contaminación cruzada.

En zonas dedicadas procesando el mismo excipiente, está permitido reciclar una parte del aire de salida de nuevo a la misma zona. En el caso de emplearse el mismo sistema a las áreas de uso múltiple, especialmente si se procesan varios productos simultáneamente, se debería evaluar la posible contaminación cruzada.

6.4.2 Medio Ambiente Controlado

Un ambiente controlado puede ser necesario para evitar la contaminación o la degradación causadas por la exposición al calor, al aire o a la luz. El grado de protección necesario puede variar dependiendo de la etapa del proceso.

Los ambientes especiales requeridos por algunos procesos deberían ser monitorizados para asegurar la calidad del producto (por ejemplo, atmósfera inerte o protección de la luz). Cuando se requiera una atmósfera inerte, el gas debería ser tratado como materia prima. Si se producen interrupciones en el entorno especial debería documentarse evidencia suficiente y un fundamento apropiado para demostrar que estas interrupciones no han comprometido la calidad del excipiente. Tales preocupaciones del medio ambiente incrementan su importancia luego de la purificación del excipiente.

6.4.3 Limpieza y Condiciones Sanitarias

La limpieza adecuada es una consideración importante en el diseño de las instalaciones de fabricación de excipientes. Los edificios utilizados en la producción, procesamiento, acondicionamiento o almacenamiento de un excipiente deberían mantenerse en una condición apropiada de sanidad y limpieza, de acuerdo con el tipo de tratamiento realizado (por ejemplo, sistemas abiertos / cerrados).

En caso de que el mantenimiento de las condiciones de sanidad y limpieza sea crítico para la calidad del excipiente, los procedimientos documentados deberían asignar la responsabilidad de la limpieza y saneamiento, describiendo con suficiente detalle los programas de limpieza, métodos, equipos y materiales que se utilizarán en la limpieza de los edificios e instalaciones. Estos procedimientos se deberían seguir y la limpieza debería ser documentada.

Los residuos deberían ser separados y eliminados de una manera oportuna y adecuada. Si los residuos no pudieran ser dispuestos de inmediato, deberían estar debidamente identificados.

6.4.4 Control de Plagas

Los edificios deberían estar libres de infestación por roedores, aves, insectos y otras alimañas. Algunas materias primas, especialmente botánicos, 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.

6.4.5 Iluminación

Se debería proporcionar una iluminación adecuada para facilitar la limpieza, el mantenimiento y las operaciones apropiadas.

6.4.6 Drenaje

En las zonas donde el excipiente está expuesto al medio ambiente, los drenajes deberían ser de suficiente tamaño y si están conectados directamente a una alcantarilla, deberían contar con un sello de aire u otro dispositivo mecánico para evitar el efecto sifón hacia atrás.

6.4.7 Instalaciones de aseo y sanitarios

Deberían proporcionarse adecuadas instalaciones de aseo para el personal, incluyendo agua caliente y fría, jabón o detergente, secadores de aire o toallas de un solo uso e instalaciones sanitarias fácilmente accesibles desde las áreas de trabajo. Cuando sea apropiado, deberían proveerse instalaciones adecuadas para ducharse y / o cambiarse de ropa.

7 FABRICACIÓN DEL PRODUCTO

7.1 Planificación de la fabricación del producto

El fabricante del excipiente debería planificar y desarrollar los procesos y controles necesarios para su fabricación.

Estos planes y controles deberían ser apropiados para el proceso de producción, especificación del excipiente, equipos e instalaciones utilizadas en la fabricación.

Los aspectos clave de la planificación de un proceso adecuado y sus controles deberían incluir, según el caso:

- Programas de control documentados para materiales críticos para la calidad, incluyendo excipientes con especificaciones adecuadas, planes de muestreo, procedimientos de análisis y liberación,
- La generación y mantenimiento de registros (ver también 4.2.4) que proporcionen evidencias de que estos planes han sido realizados según lo previsto y que permiten demostrar la trazabilidad (ver también 7.5.3.1),
- Suministro de recursos para implementar estos planes,
- Programas de control ambiental y de higiene para minimizar la contaminación.

7.2 Procesos relacionados con el cliente

7.2.1 Determinación de los requisitos relacionados con el producto

El fabricante del excipiente debería determinar la calidad del excipiente, el etiquetado y requisitos de entrega del cliente. Los requerimientos adicionales, ya sean específicos del cliente, requisitos legales o regulatorios (por ejemplo, material de farmacopea y monografías generales), deberían ser acordados por ambas partes. Los requisitos que no hayan sido indicados por el cliente pero que sean necesarios para el uso especificado o previsto, si se conocen, deberían ser considerados.

7.2.2 Revisión de los requisitos relacionados con el producto

El fabricante del excipiente y el cliente deberían acordar los requisitos identificados en el punto 7.2.1 antes de iniciar el suministro. El fabricante debería tener la instalación y capacidad del proceso para cumplir consistentemente con las especificaciones previamente acordadas. Cuando los requisitos determinados en el punto 7.2.1 sean cambiados, esta revisión debería ser repetida antes de que se reanude el suministro.

7.2.3 Comunicación con el cliente

Deberían existir disposiciones para proporcionar una comunicación precisa y pertinente hacia el cliente.

Los originales de documentos tales como informes técnicos y especificaciones deberían ser documentos controlados. Deberían existir disposiciones escritas para responder a los clientes las consultas, contratos y requisitos de gestión de órdenes. Los comentarios de clientes y reclamos deberían ser documentados. Los clientes deberían ser informados de los cambios significativos (ver también 4.3). Para obtener información adicional sobre notificación de cambios referirse a IPEC-Américas "*Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients*".

7.3 Diseño y Desarrollo

La norma ISO 9001 incluye requisitos para garantizar el control sobre las actividades de diseño y desarrollo. Se recomienda a las empresas involucradas en estas actividades seguir los requisitos de la norma ISO 9001. Las BPF no siempre son aplicables en forma total durante el diseño y desarrollo de nuevos excipientes y / o procesos de fabricación. Sin embargo, los lotes de excipientes en escala desarrollo que están destinados para el uso en medicamentos, deberían fabricarse en conformidad con las disposiciones de la presente Guía.

7.4 Compras

7.4.1 Proceso de Compras

Los fabricantes del excipiente deberían tener un sistema para seleccionar y aprobar a los proveedores de materiales y servicios críticos para la calidad (por ejemplo, plantas de fabricación y laboratorios terceristas). La aprobación de proveedores por parte de la unidad de calidad debería exigir una evaluación del sistema de gestión de calidad del proveedor, incluyendo evidencias suficientes que demuestren que ellos pueden cumplir consistentemente con los requisitos acordados. Esto puede requerir auditorías periódicas de las instalaciones de fabricación del proveedor. Deberían ser mantenidos registros de estas actividades.

Los materiales deberían ser comprados a proveedores aprobados de acuerdo a una especificación acordada.

7.4.2 Información de las Compras

Los acuerdos de compra deberían describir el material o servicio solicitado, incluyendo lo siguiente cuando sea crítico para la calidad del excipiente:

- El nombre, tipo, clase, estilo, grado, número de código del artículo u otra identificación precisa trazable a la materia prima y especificaciones del envase acondicionamiento.
- Planos, requerimientos de proceso, instrucciones de inspección y otros datos técnicos relevantes, incluidos los requisitos para la aprobación o calificación del producto, los procedimientos, equipos empleados en el proceso y del personal.
- La adhesión a las secciones pertinentes de la presente Guía por parte de fabricantes o laboratorios terceristas.
- Una declaración para notificar al fabricante del excipiente de cambios significativos en las materias primas críticas para la calidad.

7.4.3 Verificación de los Productos Comprados

Deberían existir procedimientos para la aprobación y liberación de material crítico para la calidad.

Posterior a la recepción, los materiales críticos para la calidad deberían ser colocados en cuarentena y no deberían utilizarse antes de su aprobación. Una cuarentena efectiva puede ser establecida con etiquetas de identificación adecuadas, firmas y otros sistemas de documentación manual. Cuando la cuarentena y el control de existencias se manejan con sistemas informáticos en lugar de un control de inventario físico, los controles del sistema deberían prevenir el uso de material no liberado.

El estado de cuarentena puede no ser viable para los materiales suministrados a través de tuberías. En estos casos, el fabricante del excipiente debería establecer un acuerdo con el proveedor para que se le informe sobre el material que no cumple con la especificación.

Las actividades de muestreo deberían llevarse a cabo en condiciones definidas, de acuerdo con un método de muestreo definido y mediante procedimientos diseñados para prevenir la contaminación y la contaminación cruzada.

Los materiales críticos para la calidad utilizados en la fabricación de un excipiente deberían ser analizados o de lo contrario, verificados antes de su uso. La verificación debería incluir la disponibilidad y una verificación del certificado de análisis del proveedor y siempre que sea posible, al menos una prueba de identidad. Los cronogramas de control deberían estar organizados para separar los controles de rutina de aquellos que se llevan a cabo con poca frecuencia o sólo para nuevos proveedores.

Las entregas a granel deberían tener controles adicionales para asegurar la pureza del material y que están libres de contaminación (por ejemplo, uso de tanques dedicados, precintos de seguridad (sello inviolable), certificado de limpieza, control analítico y auditoría del proveedor).

Estos procedimientos, actividades y resultados deberían documentarse.

7.5 Producción y prestación del servicio

7.5.1 Control de la Producción y Prestación de servicios

Las actividades de producción deberían llevarse a cabo en condiciones controladas (ver también la sección 7.1).

Ejemplos específicos de controles importantes, algunos de los cuales pueden no ser aplicables a todos los fabricantes de excipientes, están ilustrados en las siguientes secciones.

7.5.1.1 Instrucciones de producción y registros

Las instrucciones de la producción y los registros son necesarios, pero podrían diferir según el tipo de operación, por ejemplo, procesos por lote frente a procesos continuos.

Debería haber un documento controlado que describa cómo se produce el excipiente (por ejemplo, instrucciones maestras de producción, maestro de registros de producción y control, definiciones de proceso, etc.).

Para procesos por lote debería emitirse una reproducción exacta de las instrucciones maestras de producción apropiadas. Para procesos continuos, el registro de procesamiento vigente debería estar disponible.

Los registros deberían estar disponibles para cada lote de excipiente producido y deberían incluir información completa relativa a la producción y el control de cada lote. Para procesos continuos debería definirse el lote y sus registros (por ejemplo, basado en el tiempo de proceso o definido por cantidad). Los registros pueden estar en diferentes ubicaciones, pero deberían ser fácilmente recuperables.

Los registros de proceso, tanto por lote como en proceso continuo, cuando sea crítico para la calidad del excipiente, deberían incluir:

- Registro de fecha y hora para cada paso o registro de fecha y hora de parámetros clave.
- Identificación de las personas que ejecutan y directamente supervisan o controlan cada paso significativo, operación o parámetro de control.
- Identificación de equipo principal y líneas utilizadas,
- Registros del material utilizado para permitir la trazabilidad, por ejemplo, número de lote y las cantidades de materias primas/intermedio, fecha y hora de cada agregado, etc.,

- Registros de resultados de controles de procesos y de laboratorio,
- La cantidad producida para un lote definido y una declaración del porcentaje de rendimiento teórico, a menos que no sea cuantificable (por ejemplo, como en algunos procesos continuos),
- Inspección de área de acondicionamiento y etiquetado antes y después de cada uso,
- Registro de control de etiquetado,
- Descripción de los contenedores y cierres,
- Descripción del muestreo realizado,
- Fallas, desvíos y sus investigaciones,
- Resultados de la inspección del producto final.

7.5.1.2 Limpieza de los equipos

El fabricante debería diseñar y justificar los procedimientos de limpieza y sanitización y aportar evidencias de su eficacia. En plantas multipropósito el uso del "enfoque del producto modelo" (grupos de producto de similares características) puede utilizarse para justificar un procedimiento adecuado.

Los procedimientos de limpieza y sanitización deberían ser documentados y contener suficiente detalle de instrucción como para permitir a los operadores limpiar cada tipo de equipo de una manera eficaz y reproducible. Debería existir un registro confirmando que estos procedimientos han sido seguidos.

Los equipos y utensilios deberían ser limpiados y sanitizados siempre que su uso sea crítico para la calidad del excipiente, realizándose en intervalos apropiados de modo de prevenir la contaminación y la contaminación cruzada del excipiente. El estado de limpieza del equipo debería ser registrado apropiadamente.

Cuando un equipo multipropósito está en uso es importante poder determinar el uso previo cuando se investigue la contaminación cruzada o la posibilidad de tal contaminación (ver también 7.5.1.7).

Durante una producción en campaña con frecuencia ocurre un arrastre y es aceptable dado que una limpieza entre lotes sucesivos del mismo excipiente no es requerida normalmente para mantener los niveles de calidad del mismo. Los productos que dejan residuos que no pueden eliminarse de manera efectiva deberían elaborarse en equipos dedicados.

Para procesos continuos, la frecuencia de la limpieza de los equipos debería ser determinada y justificada por el fabricante.

7.5.1.3 Recuperación de solventes, aguas madres y cristalizaciones de segunda cosecha

Cuando los solventes son recuperados y reutilizados en el mismo proceso o procesos diferentes, ellos deberían cumplir estándares apropiados antes de su reutilización o mezclado con otros materiales aprobados.

Las aguas madres o filtrados que contengan cantidades recuperables del excipiente, reactivos o intermedios son frecuentemente reutilizados. Tales procesos deberían documentarse en los registros de producción de modo que permitan su trazabilidad.

7.5.1.4 Mezclado o Combinación en proceso

La mezcla o combinación en proceso para asegurar la uniformidad del lote o para facilitar el procesamiento debería estar controlada y documentada. Si la intención de la operación es garantizar la uniformidad de lote, ésta debería realizarse de modo que asegure una mezcla homogénea de materiales en la medida en que sea posible, y debería ser reproducible de un lote a otro.

7.5.1.5 Control en proceso

La inspección y el control en proceso deberían realizarse basándose en la monitorización del proceso o el análisis de las muestras reales en lugares y tiempos definidos.

Los métodos de muestreo deberían documentarse para asegurar que la muestra es representativa y está claramente identificada.

Las muestras de control en proceso no deberían ser retornadas (devueltas) al proceso de producción para su incorporación en el lote final.

Los resultados de los controles en proceso deberían ser registrados, y deberían cumplir con los parámetros de proceso establecidos o límites de aceptación. Las instrucciones de trabajo deberían definir el procedimiento a seguir, y cómo utilizar los datos de inspección y análisis para controlar el proceso. Deberían definirse acciones a ser tomadas en caso que los resultados estén fuera de los límites especificados.

Cuando la autorización para continuar con el proceso sea expedida por el departamento de producción, los análisis especificados deberían ser llevados a cabo por personal entrenado en las mismas, registrando sus resultados.

7.5.1.6 Acondicionamiento y etiquetado

Deberían ser empleados procedimientos para proteger la calidad y la pureza del excipiente cuando se esté acondicionando, y asegurar que la etiqueta correcta se aplica a todos los envases. Las operaciones de acondicionamiento y etiquetado deberían diseñarse para prevenir mezclas.

Deberían aplicarse procedimientos para asegurar que las etiquetas impresas y emitidas son correctas y que las mismas contienen la información correcta. El procedimiento también debería especificar que el remanente de etiquetas será inmediatamente destruido o devuelto a un depósito controlado. Debería ser destruido el remanente de etiquetas que contengan números de lote. Las instalaciones de acondicionamiento y etiquetado deberían inspeccionarse inmediatamente antes de su uso para asegurar que han sido eliminados materiales que no sean necesarios para la siguiente operación de acondicionamiento.

Cuando los excipientes sean etiquetados en la línea de acondicionamiento, envasados en bolsas preimpresas o despachadas a granel en tanques, debería haber documentación del sistema utilizado del modo de satisfacer la intención de los procedimientos anteriores.

7.5.1.7 Registros de uso de equipos

Deberían mantenerse registros de uso de equipos críticos para la calidad. Estos registros deberían permitir determinar la secuencia de limpieza, actividades de producción y mantenimiento.

7.5.2 Validación de los Procesos de Producción y Prestación de Servicios

En el aseguramiento de la calidad del producto es importante incluir el adecuado diseño y control del proceso de fabricación, ya que el análisis del producto por sí solo no es suficiente para revelar las variaciones que podrían haberse producido. Cada paso del proceso de fabricación debería ser controlado en la medida necesaria para garantizar que el excipiente cumple con las especificaciones establecidas.

El concepto de validación de proceso es un elemento clave para garantizar que se cumplan estas metas de aseguramiento de la calidad. Deberían ser documentadas las reacciones del proceso, los parámetros de operación, los pasos de purificación, las impurezas y los ensayos claves necesarios para el control de los procesos, proporcionando así la base para la validación.

El programa de validación completa que se lleva a cabo normalmente en la industria farmacéutica, no siempre puede ser llevado a cabo por el fabricante de excipientes. Sin

embargo, el fabricante de excipientes debería demostrar la consistencia de cada proceso de fabricación, por ejemplo, a través de estudios de capacidad de proceso, desarrollo, informes de cambio de escala, etc.

7.5.3 Identificación y Trazabilidad

7.5.3.1 Trazabilidad

Los elementos críticos para la calidad, por ejemplo, materias primas, materiales de acondicionamiento, productos intermedios y excipientes terminados deberían estar claramente identificados y ser trazables a través de registros. Estos registros deberían permitir la trazabilidad del excipiente hacia adelante y atrás del ciclo de vida. Las materias primas utilizadas en los procesos de producción por lote deberían estar identificadas, y ser trazables a través de un sistema de números de lote u otro sistema apropiado. La identificación de materias primas utilizadas en excipientes obtenidos por proceso continuo, deberían indicar el periodo durante el cual se procesó un determinado lote de materia prima a través de la planta.

Las materias primas, incluyendo solventes, son algunas veces almacenadas en tanques o en otros grandes contenedores, dificultando la separación precisa de los lotes. No obstante, el uso de dichos materiales debería documentarse en los registros de producción.

7.5.3.2 Estado de Inspección y Control

Debería haber un sistema para identificar el estado de inspección de elementos críticos para la calidad que consideren materias primas, materiales de acondicionamiento, y excipientes intermedios y finales. Aunque es preferible almacenar los materiales en lugares identificados, cualquier medio que identifique claramente el estado de inspección, es satisfactorio. Para materiales que sean introducidos al proceso en forma continua, es necesario tomar algunas consideraciones especiales para satisfacer este requerimiento.

7.5.3.3 Etiquetado

El etiquetado de contenedores del excipiente está sujeto a los requerimientos regulatorios nacionales e internacionales, que pueden incluir las medidas de seguridad y transporte. Como mínimo, las etiquetas deberían incluir la siguiente información:

- El nombre del excipiente y grado, si procede,
- El nombre del fabricante del excipiente y/o del distribuidor
- El número de lote, a partir del cual puede determinarse la historia completa del mismo,
- Las condiciones de almacenamiento especiales, si es aplicable.

7.5.4 Propiedad del cliente

El fabricante del excipiente debería establecer y mantener procedimientos de verificación, almacenamiento y mantenimiento de los materiales provistos por el cliente, cuyo destino sea ser incorporados al excipiente. La verificación por parte del fabricante no exime al cliente de la responsabilidad de proporcionar un material aceptable. El material que se ha perdido, dañado o considerado no apto para el uso debería ser registrado y el cliente informado. En este caso, deberían existir procedimientos para una disposición apropiada y el reemplazo de dicho material. El fabricante también debería tomar provisiones para proteger toda propiedad intelectual o real que sea proporcionada por el cliente (por ejemplo, un equipo de prueba, métodos de ensayo y especificaciones).

7.5.5 Conservación del producto

7.5.5.1 Manipulación, Almacenamiento y Conservación

Los excipientes, productos intermedios y las materias primas deberían ser manipulados y almacenados en condiciones adecuadas de temperatura, humedad y luz, de modo que no se vean afectadas su identidad, calidad y pureza. El almacenamiento al aire libre de materias primas (por ejemplo, ácidos, sustancias corrosivas o materiales explosivos) o excipientes es

aceptable siempre que los contenedores den protección adecuada contra el deterioro o contaminación de su contenido, las etiquetas de identificación sigan siendo legibles y los contenedores sean adecuadamente limpiados antes de su apertura y uso.

Deberían ser mantenidos registros de las condiciones de almacenamiento cuando éstas sean críticas para el cumplimiento continuo de la especificación del material.

7.5.5.2 Sistemas de Acondicionamiento

Un sistema de acondicionamiento de excipientes debería incluir las siguientes características:

- Especificaciones y métodos de ensayo e inspección documentados,
- Procedimientos de limpieza para envases que sean re-utilizados,
- Precintos de seguridad (sello inviolable),
- Envases que proporcionen una adecuada protección contra el deterioro o contaminación del excipiente durante su transporte y almacenamiento recomendado,
- Envases que no interactúen con el excipiente o lo contaminen,
- Procedimientos de manipulación y almacenamiento que protejan los envases y los cierres de modo que minimicen el riesgo de contaminación, daño o deterioro, y que eviten mezclas (por ejemplo, entre contenedores que tienen diferentes especificaciones, pero son similares en apariencia).

Si los envases de excipientes retornables son reutilizados, el etiquetado anterior debería ser eliminado o transformado en ilegible. Si los contenedores se reutilizan exclusivamente para el mismo excipiente, los números de lote anterior o la etiqueta completa debería ser removida o estar completamente ilegible.

7.5.5.3 Entrega y Distribución

Se requiere de los fabricantes de excipientes la identificación y trazabilidad de los aspectos críticos de la calidad. Deberían mantenerse registros de distribución de los envíos de excipientes. Estos registros deberían identificar, por lote de excipiente, dónde y a quién fue enviado el mismo, la cantidad y la fecha de envío de modo que faciliten la recuperación si es necesario. Cuando los excipientes son manejados por una serie de distribuidores diferentes, debería ser posible rastrear hasta el fabricante original y no sólo al proveedor anterior.

El fabricante debería mantener la integridad y la calidad del producto después del control e inspección final. Cuando esté especificado contractualmente, esta protección debería extenderse para incluir la entrega al destino final. Los excipientes sólo deberían ser provistos dentro del período de vigencia de fechas de reanálisis y de vencimiento.

7.6 Control de Dispositivos de Medición y Monitorización

Los equipos de medición y análisis, incluidos los sistemas informáticos, identificados como críticos para la calidad del excipiente deberían estar calibrados y ser mantenidos. Esto incluye los instrumentos de proceso así como también los equipos de análisis utilizados en el laboratorio. El programa de control debería incluir la calibración o estandarización de instrumentos y equipos a intervalos apropiados, de conformidad con un programa establecido y documentado. Este programa debería contener instrucciones específicas, cronogramas, límites de exactitud y precisión y las disposiciones para tomar medidas correctivas en caso de que los mismos no sean alcanzados. Los estándares de calibración deberían ser trazables a estándares nacionales reconocidos o de compendio, según proceda.

Los instrumentos y equipos que no cumplan las especificaciones establecidas no deberían ser utilizados y debería realizarse una investigación con el fin de determinar la validez de los resultados previos desde la última calibración exitosa realizada. El estado de la calibración vigente de los equipos críticos para la calidad debería ser conocido y verificable por parte de los usuarios.

8 MEDICIONES, ANALISIS Y MEJORAS

8.1 Generalidades

La organización debería planear e implementar actividades de monitorización, medición y mejoras requeridas para demostrar la conformidad del excipiente con los requerimientos de los clientes, como así también asegurar la conformidad con el sistema de gestión de calidad de esta Guía.

La organización debería evaluar oportunidades de mejora a través de las mediciones y análisis de las tendencias de producto y de proceso.

8.2 Monitorización y Medición

8.2.1 Satisfacción del cliente

Los fabricantes de excipientes deberían establecer actividades de medición para evaluar la satisfacción del cliente. Tales mediciones pueden incluir reclamos, devoluciones de excipientes y comentarios de clientes. Esta información debería impulsar actividades que promuevan la mejora continua de satisfacción del cliente.

8.2.2 Auditoría interna

Los fabricantes de excipientes deberían implementar un sistema exhaustivo de auditorías internas de calidad, las cuales deberían estar planificadas y documentadas. Estas deberían determinar si las actividades de calidad cumplen con los acuerdos planificados y la efectividad del sistema de gestión de la calidad. Las auditorías deberían ser programadas sobre la base del estado e importancia de la actividad. Las auditorías y las acciones de seguimiento deberían ser realizadas de acuerdo con procedimientos escritos.

Los resultados de las auditorías deberían ser documentados y discutidos con el personal de gerencia con responsabilidad sobre el área auditada. El personal gerencial responsable por el área auditada debería tomar acciones correctivas sobre las no conformidades encontradas.

El Apéndice A, "Consideraciones sobre auditorías" será de ayuda en el establecimiento de un programa de auditorías internas.

8.2.3 Monitorización y Medición de procesos

Los fabricantes de excipientes deberían identificar los ensayos y mediciones necesarias para controlar adecuadamente el proceso de fabricación y el sistema de gestión de calidad. Cuando sea crítico para la calidad del excipiente, deberían ser establecidas las técnicas de control a ser usadas para verificar que el proceso de fabricación se encuentra bajo control.

Se deberían tomar acciones correctivas para asegurar que el excipiente cumpla los requerimientos en el caso que sean observados desvíos de los resultados respecto de lo planificado.

Deberían llevarse a cabo revisiones periódicas de indicadores clave tales como atributos de calidad y fallas de proceso para evaluar la necesidad de realizar mejoras.

8.2.4 Monitorización y Medición de Producto

Los fabricantes de excipientes deberían establecer los métodos de análisis y procedimientos para asegurar que el producto cumple consistentemente con las especificaciones.

Los métodos analíticos deberían ser adecuados para este propósito. Los métodos analíticos deberían ser aquellos incluidos en la versión vigente de una farmacopea adecuada u otro estándar aceptado. Sin embargo, los métodos podrían también ser no compendiados.

Si el fabricante del excipiente declara que su producto cumple los requerimientos de una farmacopea o un compendio oficial, entonces:

- Se debería demostrar que los ensayos analíticos que no son de compendio son equivalentes a aquellos que si lo son.
- Debería cumplir con lo descrito en los capítulos generales de farmacopea y en las actualizaciones.

8.2.4.1 Controles de Laboratorio

Los controles de laboratorio deberían incluir datos completos obtenidos a partir de los ensayos necesarios para asegurar el cumplimiento de especificaciones y estándares, incluyendo:

- Descripción de la muestra recibida para análisis junto con el nombre del material, número de lote u otro código distintivo y fecha en que fue tomada la muestra.
- Una declaración que haga referencia a cada método del ensayo utilizado.
- Documentación que garantice los datos crudos obtenidos durante cada ensayo realizado en el laboratorio de instrumentación, incluyendo gráficos, cromatogramas, planillas (cartas de control) y espectros identificando claramente el lote de material en estudio.
- Registro de los cálculos realizados en cada ensayo.
- Los resultados de cada ensayo y su comparación contra las especificaciones.
- Registro de la persona que realizó cada ensayo y la fecha en que los análisis fueron realizados.

Debería existir un procedimiento escrito para la preparación de los reactivos y soluciones de laboratorio. Los reactivos y soluciones compradas deberían estar rotulados con el nombre apropiado, concentración y fecha de vencimiento. Deberían ser mantenidos registros para la preparación de soluciones incluyendo el nombre de la solución, día de la preparación y cantidad del material usado. Las soluciones volumétricas deberían ser estandarizadas de acuerdo a un método interno o por empleo de un estándar reconocido. Deberían ser mantenidos registros de la estandarización.

Cuando se empleen reactivos de referencia primarios y estándares estos deberían ser almacenados de forma apropiada, y no necesitan ser analizados siempre que un certificado de análisis del proveedor esté disponible. Los estándares de referencia secundarios deberían ser apropiadamente preparados, identificados, analizados, aprobados y almacenados. Debería existir un procedimiento escrito para la calificación de estándares de referencia secundarios contra los estándares de referencia primarios. Un período de reanálisis (reevaluación) debería ser definido para estándares de referencia secundarios y cada lote debería ser periódicamente re-calificado de acuerdo con un protocolo o procedimiento escrito.

8.2.4.2 Análisis y liberación de excipiente terminado

El análisis del excipiente terminado debería ser realizado sobre cada lote para asegurar que el excipiente cumple con las especificaciones establecidas. Debería existir un procedimiento que asegure que la documentación del proceso de fabricación es apropiado, además de los

resultados de los análisis, siendo evaluados previo a la liberación del excipiente terminado. La unidad de calidad debería ser responsable de la liberación del excipiente terminado.

Para excipientes producidos por procesos continuos, el aseguramiento de que el excipiente cumple con las especificaciones escritas podría ser logrado a través de los resultados de los controles realizados dentro del proceso u otro registro de controles de proceso.

8.2.4.3 Resultados de análisis fuera de especificación (OOS)

Los resultados de análisis fuera de especificación deberían ser investigados y documentados de acuerdo a un procedimiento escrito.

Los resultados del reanálisis de una muestra podrían ser utilizados para reemplazar los resultados originales, sólo si se demuestra que el resultado original es erróneo sobre la base de una investigación documentada.

Cuando se emplea el análisis estadístico, deben ser incluidos en el cálculo los resultados originales y los provenientes del reanálisis. El procedimiento de OOS debería definir cuáles técnicas estadísticas deben ser usadas y bajo qué circunstancias.

Los mismos principios aplicarían cuando se sospeche que la muestra no ha sido representativa del material del cual fue tomada.

8.2.4.4 Contramuestras (Muestras de Retención)

Como práctica, una muestra representativa de cada lote de excipiente debería ser reservada. El período de retención debería ser adecuado en base a la fecha de vencimiento o de reanálisis (reevaluación) del lote. Las contramuestras (muestras de retención) deberían ser almacenadas y mantenidas en un ambiente adecuado y de manera que puedan ser recuperadas fácilmente. La cantidad de muestra debería ser por lo menos el doble de la cantidad necesaria para realizar un análisis completo de acuerdo a las especificaciones del producto.

8.2.4.5 Certificados de Análisis

La organización debería proveer certificados de análisis, de acuerdo a la especificación requerida para cada lote de excipiente. Más detalles sobre el contenido adecuado de un certificado de análisis puede ser encontrado en las siguientes guías: *IPEC-Americas Certificate of Analysis Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients*, *UK Guidance on Certificates of Analysis*, *The Rules and Guidance for Pharmaceutical Manufacturers and Distributors*.

8.2.4.6 Impurezas

Cuando sea posible, el fabricante de excipientes debería identificar y establecer límites apropiados para las impurezas. Los límites deberían estar basados en datos de seguridad adecuados, límites como los establecidos en los compendios oficiales u otros requerimientos, y consideraciones razonables de buenas prácticas de fabricación. El proceso de fabricación debería estar adecuadamente controlado de manera que el contenido de impurezas no exceda los límites establecidos.

Muchos excipientes son extraídos empleando solventes orgánicos o son purificados por medio de solventes orgánicos. Estos solventes son normalmente removidos por un proceso de secado. Por ello, es importante que las especificaciones de excipientes incluyan los ensayos y límites para los solventes residuales.

8.2.4.7 Estabilidad

Si bien muchos productos que se emplean como excipientes son estables y no requerirían un análisis exhaustivo para asegurar su estabilidad, un factor importante que contribuye a la calidad total del medicamento es la estabilidad de los excipientes. Para aquellos excipientes que han estado en el mercado durante mucho tiempo, el historial de resultados puede ser utilizado como indicador de estabilidad.

Cuando no existe un historial de resultados, debería tenerse en cuenta realizar un análisis documentado y/o diseñar un programa de evaluación para investigar las características de estabilidad del excipiente. Los resultados de los análisis y/o de la evaluación de la estabilidad, deberían ser usados para determinar las condiciones de almacenamiento adecuadas y las fechas de reanálisis (reevaluación) y/o vencimiento. El programa de análisis debería incluir lo siguiente:

- Número de lote, tamaño de muestra e intervalos de análisis
- Condiciones de almacenamiento para las muestras a ser analizadas
- Métodos de análisis indicadores de estabilidad
- Almacenamiento del excipiente en contenedores que simulen el acondicionamiento de comercialización, cuando sea posible.

La estabilidad de los excipientes podría ser afectada por cambios no detectados en las materias primas o sutiles cambios en los procedimientos de fabricación o condiciones de almacenamiento. Los excipientes también pueden ser entregados en una variedad de materiales de acondicionamiento los cuales pueden afectar su estabilidad (por ejemplo: botellas plásticas o de vidrio, tambores plásticos o de metal, bolsas, camiones cisternas, u otro contenedor a granel, etc.).

Algunos excipientes podrían estar disponibles en diferentes grados (por ejemplo: varios pesos moleculares de un polímero o diferente proporción de un monómero, diferentes tamaños de partícula, diferentes densidades, etc.) o podrían ser mezclas de otros excipientes. Estos excipientes podrían ser muy similares a otros dentro de un grupo de productos. Diferencias cuantitativas menores de alguno de los componentes podría ser la única variación significativa entre un producto y otro. Para este tipo de excipientes, el enfoque de un "producto modelo" podría ser apropiado para evaluar la estabilidad de excipientes similares. Estudios de estabilidad de este tipo, deberían incluir la selección de varios "productos modelo" a partir de los cuales se podría estimar la estabilidad del grupo de productos que está siendo evaluado. La selección de los "productos modelo" debería estar basada científicamente y ser documentada. Los resultados obtenidos a partir de los estudios de estabilidad de estos "productos modelo" podrían ser usados para determinar la estabilidad teórica de productos similares.

8.2.4.8 Vencimiento (Caducidad) /Períodos de reanálisis (reevaluación)

Un vencimiento y/o período de reanálisis debería ser asignado a cada excipiente y comunicado a los clientes. La práctica común es usar un período de reanálisis más que un período de vencimiento.

8.3 Control de producto no conforme / Control de no conformidades

Materias primas, intermedios o excipientes finales que no cumplan sus especificaciones deberían ser claramente identificados y controlados para prevenir el uso inadvertido o la liberación para venta.

Debería mantenerse un registro de producto no conforme. La incidencia de no conformidades debería ser investigada a fin de identificar la causa. La investigación debería ser documentada y deberían tomarse acciones para prevenir su recurrencia.

Debería existir un procedimiento escrito que defina cómo debe ser realizado y registrado el retiro de un excipiente de la cadena de distribución.

Debería existir un procedimiento para la evaluación y posterior disposición de los productos no conformes. Estos deberían ser revisados de acuerdo a un procedimiento escrito que determine si el producto podría ser:

- reprocesado o sometido a retrabajo para cumplir los requerimientos de especificación,
- aceptado por el cliente con su acuerdo,
- cambiado de grado con el fin de ser destinado a otras aplicaciones,
- destruido.

8.3.1 Reproceso

La repetición de una actividad que forma parte del proceso de fabricación normal (reproceso) debería ocurrir solamente cuando se ha documentado previamente que el excipiente puede ser fabricado de esta manera. En todos los otros casos, debería seguirse la guía de retrabajo.

8.3.2 Retrabajo

Una actividad que no forma parte del proceso normal de fabricación (retrabajo), debería solo ser realizado después de una revisión documentada del riesgo para la calidad del excipiente y después de haber sido aprobado por la unidad de calidad. Cuando corresponda, al realizar el análisis de riesgo, se deberían tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Nuevas impurezas que podrían ser introducidas como resultado del retrabajo,
- Análisis adicionales para controlar el retrabajo,
- Registros y trazabilidad al lote original,
- Criterios de aceptación adecuados para el excipiente que fue sometido a retrabajo,
- Impacto sobre la estabilidad o la validez del período de reanálisis (reevaluación),
- Desempeño del excipiente.

Cuando se identifica la necesidad de realizar un retrabajo, se requiere investigar y evaluar la causa.

La equivalencia entre la calidad del material obtenido por un proceso de retrabajo y el material original debería también ser evaluada y documentada, para asegurar que el lote cumplirá con las características y especificaciones establecidas.

Los lotes de excipientes que no cumplan con las especificaciones individualmente no deben ser mezclados con otros lotes que si las cumplan, en un intento de ocultar material adulterado o de calidad inferior a la estándar.

8.3.3 Devolución de excipientes

Los excipientes devueltos deberían ser identificados y colocados en cuarentena hasta que la unidad de calidad haya realizado una evaluación completa de su calidad. Deberían existir

procedimientos para la retención, análisis del reproceso o retrabajo de excipientes devueltos. Se deberían mantener registros de los productos devueltos, en el que se debería consignar el nombre del excipiente y el número de lote, motivo de la devolución, cantidad devuelta y la disposición final del excipiente devuelto.

8.4 Análisis de datos

El fabricante de excipientes debería desarrollar métodos para la evaluación de la efectividad de su sistema de gestión de calidad y usar aquellos datos para identificar oportunidades de mejora. Estos datos pueden derivarse de los reclamos de los clientes, revisiones de producto, estudios de capacidad de proceso, auditorías internas y de clientes. El análisis de los datos podría ser utilizado como parte de la revisión gerencial (ver también 5.6).

La revisión periódica de los indicadores claves como los atributos de calidad del producto, reclamos de clientes y no conformidades de producto podría ser conducida para evaluar la necesidad de realizar mejoras.

8.5 Mejoras

8.5.1 Mejora continua

El fabricante de excipientes debería tomar medidas proactivas para mejorar continuamente los procesos de fabricación y del sistema de gestión de calidad. Para identificar las oportunidades de mejora continua, podrían ser considerados los siguientes indicadores de desempeño:

- Causas de productos no conformes,
- Resultados de las auditorías internas y externas,
- Devoluciones y reclamos de clientes
- Fallas de proceso y operacionales.

8.5.2 Acción correctiva

Los fabricantes de excipientes deberían establecer, documentar y mantener procedimientos para:

- Determinar la causa raíz de las no conformidades,
- Asegurar que las acciones correctivas son implementadas y efectivas,
- Implementar y registrar cambios en los procedimientos, como consecuencia de la acción correctiva.

8.5.3 Acción preventiva

Los fabricantes de excipientes deberían establecer, documentar y mantener procedimientos para:

- Iniciar acciones preventivas para tratar los problemas a un nivel que se corresponda con el riesgo existente,
- Implementar y registrar cambios en los procedimientos, como consecuencia de la acción preventiva.

APENDICE A CONSIDERACIONES SOBRE AUDITORÍA

A.1 Introducción

Muchos excipientes son utilizados en alimentos, cosméticos o productos industriales así como en la industria farmacéutica. Así, las condiciones medioambientales, equipamiento y técnicas operacionales empleadas en la fabricación de excipientes son a menudo aquéllos de la industria química y no los de la industria farmacéutica. Los procesos químicos pueden producir impurezas por reacciones secundarias. El control cuidadoso del proceso es por consiguiente esencial para minimizar los niveles de impurezas y contaminación.

A menudo se fabrican excipientes a gran escala utilizando un proceso continuo y controles de proceso automatizados. El equipamiento de producción y los procesos varían dependiendo del tipo de excipiente que se produce, la escala de producción y el tipo de operación (por ejemplo proceso por lote versus el proceso continuo).

La intención de este anexo es ayudar al fabricante de excipientes en la preparación para una auditoría. Ambos, auditores, externos e internos (ver también 8.2.2), encontrarán a este anexo útil para identificar los problemas significativos con respecto a BPF y calidad que requieren evaluación. Esta sección ayudará a los fabricantes de excipientes a identificar los resultados clave al adoptar las normas de BPF listadas en las otras secciones de esta Guía, y ayudará a planear una auditoría para verificar la calidad del proceso de fabricación del excipiente y el sistema de gestión de calidad del fabricante.

Para información adicional sobre auditoría refiérase a la *Guía de IPEC-Americas Good Manufacturing Practices Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients*. También para guía sobre el proceso de auditoría refiérase a la *IQA PQG Monograph N°5 Pharmaceutical Auditing*.

A2. Principios de BPF

A2.1 Control de impurezas y contaminación

En general, los clientes farmacéuticos no realizan mayores procesamientos químicos o pasos de purificación sobre los excipientes, y estos son usados tal y como se adquieren. Consecuentemente, es probable que las impurezas presentes en los excipientes estén presentes en el medicamento. Aunque los fabricantes de medicamentos tienen cierto control sobre la calidad del excipiente a través de las especificaciones, el fabricante de excipientes tiene mayor control sobre las características físicas, calidad y presencia de impurezas en los excipientes que produce.

La contaminación externa de los excipientes puede deberse al ambiente de fabricación. Sin embargo, el proceso químico usado para fabricar los excipientes es usualmente realizado en sistemas cerrados, y eso permite la protección contra dicha contaminación, incluso cuando los reactores no estén localizados en un edificio. El medioambiente externo puede requerir controles apropiados para evitar la contaminación potencial dondequiera que el excipiente o el material en proceso sean expuestos.

A2.2 Propiedades y funcionalidad de los excipientes

Los excipientes son utilizados en diferentes tipos de medicamentos, donde las características físicas como el tamaño de partícula, pueden ser importantes. Mientras que el fabricante de la forma farmacéutica terminada es principalmente responsable de la identificación de las características físicas particulares necesarias, es también responsabilidad del fabricante de excipientes controlar adecuadamente el proceso de fabricación de los excipientes para asegurar la conformidad consistente con las especificaciones del mismo. Donde quiera que sea posible, se debería considerar cuál es el

uso final del excipiente. Esto es particularmente importante si el excipiente es un componente directo de un medicamento estéril o uno que declara ser libre de pirógenos.

A2.3 Consistencia de fabricación y control de cambios

Un conocimiento profundo del proceso de fabricación y la efectividad del control de cambios son la mejor manera de asegurar la consistencia de la calidad del excipiente de lote a lote. La aplicación de los cambios también puede tener consecuencias en los registros ante las agencias regulatorias.

Los cambios en el proceso de producción de excipientes pueden resultar en cambios en las propiedades físicas o químicas del excipiente, que solo se evidencian durante el procesamiento subsiguiente o en la forma farmacéutica terminada. Esto es particularmente importante en el contexto del proceso de aprobación de productos farmacéuticos, donde la comparación de la bioequivalencia se realiza entre lotes pilotos de ensayos clínicos ("bio-lote"), lotes de producción y lotes de cambio de escala. Los cambios realizados a los excipientes suministrados para un producto comercial con respecto a los excipientes suministrados para el bio-lote deben ser tales que no impacten en la calidad y desempeño del medicamento comercial. El cambio de escala de los excipientes para producción comercial puede involucrar diferentes estadios, y se pueden requerir datos para demostrar consistencia entre los lotes a través del proceso de cambio de escala.

A2.4 Trazabilidad

Un requisito clave de las BPF es también la trazabilidad de los registros relacionados con los lotes, para facilitar investigaciones y retiros de producto.

A3. Aplicación de los principios de BPF

Es responsabilidad del fabricante de excipientes designar y documentar la lógica de la selección del punto en el proceso de fabricación en donde se aplicarán las BPF. Las BPF apropiadas deberían ser aplicadas desde este punto en adelante. El fabricante debería aplicar un nivel de BPF para cada etapa de la fabricación proporcional con la importancia de cada paso en el aseguramiento de la integridad del producto. Esto se puede demostrar por medio del uso de procedimientos de evaluación de riesgo (por ejemplo, HACCP, FMEA).

El rigor de las BPF en la fabricación de excipientes se debería incrementar a medida que avanza el proceso desde el principio de la fabricación hasta las etapas finales, purificación y acondicionamiento. El procesamiento físico (por ejemplo, granulación, recubrimiento o manipulación física del tamaño de la partícula como molienda, micronización) así como procesamiento químico de los excipientes debería ser llevado a cabo al menos bajo las normas sugeridas en esta Guía.

Se debería reconocer que no todos los intermedios pueden requerir ensayos. Un fabricante de excipientes, debería, de todos modos, ser capaz de identificar puntos clave o críticos en el proceso de fabricación donde es necesario tomar y analizar muestras selectivas de intermedios para poder monitorizar el desempeño del proceso.

A4. Consideraciones generales sobre auditoría

Las auditorías de operaciones de excipientes serán influenciadas por el propósito de la auditoría y del uso pretendido para el excipiente. Los pasos clave de un proceso de producción deberían ser examinados para determinar si el fabricante controla adecuadamente esos pasos, y si el proceso se desempeña de forma consistente. En términos generales, una auditoría debería evaluar la capacidad del fabricante de entregar un producto que cumpla consistentemente las especificaciones establecidas.

El equipo de auditores debería estar conformado por ingenieros, analistas de laboratorio, compradores, expertos en informática, mantenimiento y otro personal apropiado para el alcance y propósito de la auditoría.

Los auditores externos deben respetar la confidencialidad de los procesos del fabricante y otros temas revelados.

Una auditoría debería enfocarse en los pasos del proceso críticos para la calidad, que son necesarios para producir un excipiente que cumpla con los criterios físicos y químicos establecidos. Estos pasos deberían ser identificados y controlados por el fabricante del excipiente. Los pasos del proceso críticos para la calidad pueden involucrar un número de operaciones unitarias o procesos unitarios.

Los pasos críticos para la calidad pueden incluir, pero no están limitados a lo siguiente:

- Cambios de fase que involucren la molécula deseada, solvente, carrier, vehículo inerte o vehículo (por ejemplo, disolución, cristalización, evaporación, secado, sublimación, destilación o absorción),
- Separación de fases (por ejemplo filtración o centrifugación),
- Cambios químicos que involucren la molécula deseada (por ejemplo, eliminación o agregado de agua de hidratación, acetilación o formación de una sal),
- Ajustes de la solución que contiene la molécula (por ejemplo, ajuste de pH)
- Medición precisa de excipientes agregados, soluciones en procesos, materiales reciclados (por ejemplo, pesada o medidas volumétricas),
- Mezcla de componentes múltiples,
- Cambios que ocurran en el área superficial, tamaño de partícula o uniformidad de lote (por ejemplo, molienda, aglomeración o mezclado)

A5. Puntos de chequeo de las auditorías

Un enfoque adecuado para una auditoría de una planta de excipientes es una revisión de las siguientes áreas:

- No conformidades, como el rechazo de un lote que no cumple con las especificaciones, reclamos de clientes, devolución de un producto por parte de un cliente o retiro de un producto. El fabricante debería haber determinado la causa de la no conformidad, preparado un reporte de la investigación e iniciado y documentado la subsiguiente acción correctiva. Los registros y documentos deberían ser revisados para asegurar que las no conformidades no sean el resultado de un proceso pobremente desarrollado o inconsistente,
- Los archivos de reclamos de clientes, como reportes de que algún aspecto del producto no es totalmente adecuado para su uso, dado que estos pueden ser causados por impurezas o inconsistencias en el proceso de la fabricación del excipiente,
- El registro de control de cambios para establecer si la compañía evalúa sus cambios significativos para decidir si el cliente y/o las autoridades regulatorias deberían ser notificados,
- Documentos y/o registros equivalentes de la reunión de productos no conformes o del Comité de Revisión de Materiales que demuestren que la disposición del producto no conforme es manejada en un modo apropiado por personas responsables,
- Revisiones frecuentes de la fórmula maestra y los registros de producción que pueden revelar problemas en el proceso de producción del excipiente,
- Evidencia de la presencia de intermedios que no han reaccionado y solventes residuales en el excipiente final,
- Sistemas de gestión de materiales para asegurar el control adecuado sobre materiales no conformes, de modo que no puedan ser vendidos a clientes o utilizados en la fabricación sin autorización,
- Revisión de un diagrama de flujo de proceso para ayudar al entendimiento de los varios estadios de procesamiento. Los estadios críticos y los puntos de muestreo deberían ser identificados como parte de la revisión de los registros de procesamiento,
- Revisión de medidas de control de contaminación.

Durante la evaluación de la adecuación de las medidas tomadas para prevenir contaminación y contaminación cruzada para los materiales en proceso, es apropiado considerar los siguientes factores de riesgo:

- El tipo de sistema (por ejemplo, abierto o cerrado). Los sistemas cerrados en plantas químicas frecuentemente no son cerrados cuando están siendo cargados y/o cuando el producto final es descargado. Además, los mismos recipientes de reacción a veces son utilizados en diferentes reacciones,
- La forma del material (por ejemplo, húmedo o seco)
- El estadio de procesamiento y el uso de equipos y/o áreas (por ejemplo, multipropósito o dedicados),
- Producción continua vs. por lote.

A.6. Documentación y Revisión del Registro

La documentación requerida para los primeros pasos en el proceso no necesita ser tan exhaustiva como en los últimos pasos del proceso. Es importante que exista una cadena de documentación y que esté completa cuando:

- El excipiente pueda ser identificado y cuantificado para aquellos procesos donde la molécula es producida durante el curso del proceso. Para producción por lotes puede establecerse también un balance de masa teórico con límites apropiados, dado que desvíos de la tolerancia son buenos indicadores de una pérdida de control,
- Una impureza u otra sustancia que potencialmente pueda afectar en forma adversa el perfil de impurezas, o la forma de la molécula es identificada y se realizan intentos subsecuentes para removerla.

A medida que avanza el procesamiento químico, se debería establecer una cadena de documentación que incluya:

- Un proceso documentado,
- La identificación de los pasos críticos del proceso,
- Registros apropiados de la producción,
- Registro de los números de lote inicial y subsiguiente,
- Registro de las materias primas utilizadas,
- Comparación de los resultados de los análisis contra estándares significativos.

Si se registran desvíos significativos del proceso normal de fabricación, debería existir evidencia de investigaciones adecuadas y una revisión de la calidad del excipiente.

Se debería continuar con una documentación completa a través del remanente del proceso para los pasos de procesamiento críticos para la calidad hasta que el excipiente es acondicionado y entregado al usuario final. El lote debería ser homogéneo dentro de las especificaciones del fabricante. Esto no requiere el mezclado final del material del proceso continuo, siempre que los controles de proceso puedan demostrar el cumplimiento de las especificaciones a lo largo de todo el lote.

Con el objetivo de promover la uniformidad en las inspecciones de BPF de excipientes se deberían establecer los siguientes requisitos básicos:

- Que se asigne al excipiente un único número de lote, el cual permita la trazabilidad desde la fabricación hasta la liberación y certificación,
- Que estén implementados controles adecuados para la preparación de un registro de lote para el procesamiento por lote y/o un registro de producción, hoja de vida u otra documentación apropiada para el procesamiento continuo,
- Demostración de que el lote ha sido preparado utilizando las guías de BPF desde el punto de procesamiento en el cual se han determinado que apliquen las BPF para excipientes,
- Confirmación de que el lote no está combinado con material de otros lotes con el propósito ya sea de esconder o diluir un lote adulterado,
- Registros mostrando que se ha tomado muestra del lote de acuerdo con un plan de muestreo que asegure una muestra representativa del lote,
- Registros de que el lote fue analizado utilizando métodos de análisis científicamente establecidos diseñados para asegurar que el producto cumple con los estándares, las especificaciones y características establecidos ,

- Datos de estabilidad adecuados para fundamentar el período de uso propuesto del excipiente. Esos datos pueden ser obtenidos de datos históricos, estudios reales sobre el excipiente específico, o a partir de estudios de "producto modelo" aplicables que se espera razonablemente puedan simular la el desempeño del excipiente específico.

APENDICE B DEFINICIONES Y GLOSARIO

Los términos detallados abajo tienen el significado dado a continuación, en la forma en que son utilizados a lo largo de esta Guía. Siempre que ha sido posible se ha utilizado como base las definiciones de *International Conference on Harmonization (ICH)*.

Aguas madres

Líquido residual que permanece después del proceso de cristalización o aislamiento.

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.

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.

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.

CEP (Certificado de adecuación a la Farmacopea Europea)

Es la certificación otorgada a fabricantes individuales por la Dirección Europea para la Calidad de Medicamentos (EDQM) cuando un excipiente específico o un ingrediente activo es considerado en cumplimiento con una monografía de Farmacopea Europea.

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.

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.

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, acondicionamiento o reacondicionamiento, almacenamiento o transporte.

Contaminación cruzada

Contaminación de un material o producto con otro material o producto.

Control / Prueba en Proceso

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

Control de Calidad

Chequeo o comprobación de que las especificaciones son cumplidas.

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.

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 criterios predeterminados, de modo que asegure que el excipiente cumple con la especificación.

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.

Cuarentena

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

Desvío

Desviación de una instrucción aprobada o de una norma establecida.

Medicamento

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

Drug Master File (DMF) Archivo maestro de la droga

Es la información detallada de la fabricación de un excipiente que es presentada a la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA).

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.

Estabilidad

Conformidad continúa del excipiente con su especificación en el tiempo.

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.

Fabricación / Proceso de fabricación

Comprende todas las operaciones de recepción de materiales, producción, acondicionamiento, reacondicionamiento, etiquetado, re-etiquetado, control de calidad, liberación y almacenamiento de excipientes y controles relacionados.

Fecha de reanálisis (Fecha de re-evaluación)

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

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 después del cual, el excipiente no debería ser utilizado.

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.

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.

Instrucciones maestras de producción (Registro maestro de producción y control)

Documentación que describe la fabricación de excipientes desde la materia prima hasta el excipiente final.

Intermedio

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

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.

Materia Prima

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

Material

Término general usado para describir materias primas (materiales de partida, reactivos y solventes), materiales auxiliares, intermedios, excipientes, materiales de acondicionamiento y etiquetado.

Material adulterado

Es el material que ha sido contaminado con un material extraño o un material que no ha sido fabricado utilizando Buenas Prácticas de Fabricación. Esto no se refiere a un material que simplemente no cumple las especificaciones físicas o químicas.

Material de acondicionamiento

Material destinado a proteger un intermedio o excipiente durante el almacenamiento y transporte.

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 distribución.

Proceso continuo

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

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.

Producción

Operaciones involucradas en la preparación de un excipiente desde la recepción de materiales a través del proceso y acondicionamiento del excipiente.

Producto modelo

Un producto que representa a un grupo de productos similares con respecto a composición, funcionalidad o especificación.

Puesta en marcha (comisionado)

Es la introducción de equipos para su uso de manera controlada.

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.

Registro de lote (Batch Record)

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

Reproceso

Repetición de una actividad que forma parte del proceso normal de fabricación y que ha sido documentado previamente.

Retiro

Proceso para retirar un excipiente de la cadena de distribución.

Retrabajo

Someter material previamente procesado que no cumplía con los estándares o especificaciones a pasos de procesamiento que difieren del proceso normal.

Trazabilidad

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

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.

APENDICE C BIBLIOGRAFIA

Bulk Pharmaceutical Chemicals (BPCs), Drug Quality Assurance, Chapter 56, program 7356.002F, FDA Compliance Program Guidance Manual, October 2000.

Code of Federal Regulations Title 21 Food and Drugs Parts 210 and 211, US Food and Drugs Administration (FDA) Washington DC, USA.

Codex Alimentarius – Food Hygiene – Basic Texts – Second Edition, Food Hygiene, Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization, Rome, 2001.

European Commission, Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP/QWP/1529/04 *Guideline on Control of Impurities of Pharmacopoeial Substances*, April 2004.

Rules and Guidance for Pharmaceutical Manufacturers and Distributors, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 2002.

UK Guidance on Certificates of Analysis in Rules and Guidance for Pharmaceutical Manufacturers and Distributors, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 2002, page 32.

European Commission, Committee for Proprietary Medicinal Products, *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*, Volume 4, Good Manufacturing Practices.

European Commission Guidelines on Dossier Notification Requirements for Part 1A, March 2005 and Part 1B, July 2003.

European Union, Commission Directive, 2004/27/EC, amending Directive 2001/83/EC on the community code relating to medical products for human use.

European Union, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Notice to Applicants, Volume 2B CTD (June 2004).

European Union, Council Directive, 93/43/EEC, on the hygiene of foodstuffs.

Guide to Inspection of Bulk Pharmaceutical Chemicals, (reference Materials and Training Aids for Investigators), Food and Drug Administration, Div. of Field Investigations (IBC-130), Division of Manufacturing and Product Quality (HFD320) Rev. Sept. 1991.

Hazard Analysis and Critical Control Point Principles and Application Guidelines, FDA – August 1997.

International Conference on Harmonization (ICH), Stability Testing Data, Q1 series, 1996 – 2003.

International Conference on Harmonization (ICH), Validation of Analytical Methods, Q2 series, 1994 - 1998.

International Conference on Harmonization (ICH), Note for Guidance on Impurities: Residual Solvents Q3C, 1997.

International Conference on Harmonization (ICH), Note for Guidance on Good Manufacturing Practices for Active Pharmaceutical Ingredients Q7A, 2001.

International Conference on Harmonization (ICH), Quality Risk Management Q9 (Consultation), 2005.

International Organization for Standardization, Quality Management Systems-Requirements, ISO 9001:2000, American National Standards Institute ANSI/ISO/ASQC Q9001-2000.

International Organization for Standardization, Quality Management Systems – Fundamentals and Vocabulary, ISO 9000:2000.

International Organization for Standardization, Food safety management systems – Requirements for organizations throughout the food chain, Draft International Standard ISO/DIS 22000

International Pharmaceutical Excipients Council Good Manufacturing Practices Guide For Bulk Pharmaceutical Excipients, 2001.

International Pharmaceutical Excipients Council of the Americas Good Manufacturing Practices Audit Guideline for Bulk Pharmaceutical Excipients, 2004.

International Pharmaceutical Excipients Council of the Americas Certificate of Analysis Guide Bulk Pharmaceutical Excipients, 2000.

International Pharmaceutical Excipients Council of the Americas Significant Change Guide Bulk Pharmaceutical Excipients, 2005.

Institute of Quality Assurance, Pharmaceutical Quality Group PS 9100:2002 Pharmaceutical excipients, an application standard and GMP guide for pharmaceutical excipients, 2002.

Institute of Quality Assurance, Pharmaceutical Quality Group, Monograph No 5, Pharmaceutical Auditing, 2001

WHO Technical Report Series No. 917, 2003 Annex 2, Good trade and distribution practices for pharmaceutical starting materials.