

Guía de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos de Uso Humano**PARTE II****REQUISITOS BÁSICOS PARA INGREDIENTES FARMACEUTICOS
ACTIVOS (IFAs)****INDICE**

1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	INDICE
10	
11	1 Introducción
12	2 Gestión de la Calidad
13	3 Personal
14	
15	4 Edificios e instalaciones
16	
17	5 Equipos de proceso
18	
19	6 Documentación y registros
20	
21	7 Gestión de materiales
22	
23	8 Producción y controles en proceso
24	
25	9 Envasado y etiquetado de IFAs e intermediarios
26	10 Almacenamiento y distribución
27	11 Controles de laboratorio
28	12 Validación
29	13 Control de cambios
30	14 Rechazo y reutilización de materiales
31	15 Reclamos y retiros del mercado
32	16 Elaboradores contratados (incluyendo laboratorios)
33	17 Agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores,
34	reenvasadores y reetiquetadores
35	18 Consideraciones especiales para ingredientes farmacéuticos activos elaborados por
36	fermentación o cultivo celular
37	19 Glosario

38

39

40

41 1-INTRODUCCIÓN

42 1.1.- Objetivo

43 Este documento pretende proporcionar una guía sobre la aplicación de las Buenas Prácticas de
44 Fabricación (BPF) para la fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs), bajo un
45 sistema apropiado de gestión de la calidad. Su propósito incluye también asegurar que los IFAs
46 cumplan las exigencias pertinentes de calidad y pureza.

47 En esta guía, la definición de “fabricación” o “elaboración” incluye todas las operaciones de
48 recepción de materiales, producción, envasado, reenvasado, etiquetado, reetiquetado, control de
49 calidad, liberación, almacenamiento y distribución de IFAs, junto con los controles relacionados a
50 dichas operaciones.

51 En ella, el término “debe” indica las recomendaciones que se espera que se apliquen, a no ser que se
52 demuestre que no aplican, sean modificadas mediante cualquiera de los anexos relevantes de la guía
53 de BPF, o sean sustituidas por una alternativa que demuestre que proporciona un nivel de garantía
54 de calidad como mínimo equivalente.

55 La guía en su totalidad no cubre aspectos de seguridad del personal involucrado en la fabricación ni
56 aspectos de protección medioambiental. Estos controles son responsabilidad inherente del
57 fabricante y están regidos por normativas específicas.

58 1.2.- Aplicación regulatoria

59 Dentro de la comunidad mundial, los materiales pueden variar en su clasificación legal como IFA.
60 Cuando un material es clasificado como un IFA en la región o país en el cual es elaborado o usado
61 en un medicamento, debe elaborarse acorde a este documento.

62 1.3.- Alcance

63 Esta guía se aplicará a la fabricación de IFAs, a ser utilizados en medicamentos de uso humano.

64 Aplica a la fabricación de IFAs estériles sólo hasta el punto inmediatamente anterior en el que se
65 obtiene el IFA ya estéril. La esterilización y el proceso aséptico de IFAs estériles no entran dentro
66 del ámbito de aplicación de esta guía, pero deben realizarse de acuerdo con los principios y
67 directrices de la Parte I de la Guía de BPF incluyendo el Anexo 9.

68 La sección 17 establece orientación para aquellas empresas que, entre otras actividades, importen,
69 fraccionen, reenvasen, almacenen, comercialicen y distribuyan IFAs o intermediarios.

70
71 Un “Material de partida del IFA” es una materia prima, intermediario o IFA utilizado en la
72 producción de otro IFA, y que se incorpora como un fragmento estructural significativo en la
73 estructura del mismo. Puede tratarse de un producto comercial, un material adquirido a uno o más
74 proveedores bajo contrato o acuerdo comercial, o producido en la misma empresa. Los materiales
75 de partida de un IFA normalmente cuentan con estructura y propiedades químicas definidas.

76 El fabricante debe indicar y documentar las razones de la elección del punto en el cual se inicia la
77 fabricación del IFA. Para procesos de síntesis, es el paso en el cual los materiales de partida del IFA
78 entran en el proceso. Para otros procesos (p.e. fermentación, extracción, purificación, etc.) la
79 justificación debe realizarse según cada caso. La tabla 1 proporciona una orientación sobre el punto
80 en el cual el material de partida del IFA se introduce normalmente en el proceso.

81 Desde este punto en adelante, deben aplicarse a este intermediario y/o etapas de elaboración del IFA
82 los principios pertinentes de las BPF tal como se describen en esta guía. Ello incluye la validación
83 de los puntos críticos del proceso relacionados directamente con la calidad del IFA. Debe indicarse,

84 sin embargo, que el hecho de que el fabricante decida validar una etapa del proceso, no define
85 necesariamente dicha etapa como crítica.

86 Los requerimientos de BPF de este documento deben aplicarse a las etapas en gris de la tabla 1. Ello
87 no implica que deban completarse todos los pasos indicados. El nivel de exigencia de las BPF en la
88 fabricación de IFAs debe incrementarse conforme evolucione el proceso hacia las etapas finales,
89 purificación y envasado. La transformación física de los IFAs, a través de procesos como
90 granulación, recubrimiento o manipulación física del tamaño de partícula (p.ej. molienda,
91 micronización) debe llevarse a cabo como mínimo según las exigencias de esta guía.

92 Esta Guía no se aplica a los pasos anteriores a la introducción de los “materiales de partida del
93 IFA”. En el articulado de esta guía el término “Ingrediente Farmacéutico Activo” (*del inglés API,*
94 *“Active Pharmaceutical Ingredient”*), se usa repetidamente y debe considerarse intercambiable con
95 el término “sustancia activa”. El glosario de la sección 19 de esta Parte II debe aplicarse sólo en el
96 contexto de la Parte II. Algunos de los términos están ya definidos en la Parte I de la Guía de BPF y
97 estos deben aplicarse sólo en el contexto de la Parte I.

98

99

100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

113

114

115

116

117

118

119 **Tabla 1: Aplicación de esta Guía a la elaboración de IFAs**

120

Tipos de elaboración	Etapas de aplicación (señaladas en celdas color gris)				
Elaboración Química	Producción del material de partida de la IFA	Introducción del material de partida del IFA en el proceso	Producción de intermediario (s)	Aislamiento y Purificación	Procesamiento Físico y Envasado
IFA de origen animal	Recolección de órganos, fluidos y/o tejidos	Corte, mezcla y/o procesamiento inicial	Introducción del material de partida de la IFA en el proceso	Aislamiento y Purificación	Procesamiento Físico y Envasado
IFA de origen vegetal	Recolección de la planta	Corte y extracción inicial	Introducción del material de partida de la IFA en el proceso	Aislamiento y Purificación	Procesamiento Físico y Envasado
Extractos herbarios	Recolección de la planta	Corte y extracción inicial		Extracción posterior	Procesamiento Físico y Envasado
IFA proveniente de hierbas molidas o en polvo	Recolección de la planta y/o cultivo y cosecha	Corte y molienda			Procesamiento Físico y Envasado
Biotecnología Fermentación / Cultivo celular	Establecimiento del banco celular maestro y de trabajo	Mantenimiento del banco celular de trabajo	Cultivo celular y/o fermentación	Aislamiento y Purificación	Procesamiento Físico y Envasado
Fermentación clásica para producir un IFA	Establecimiento del banco celular	Mantenimiento del banco celular	Introducción de las células en la fermentación	Aislamiento y Purificación	Procesamiento Físico y Envasado

121

122

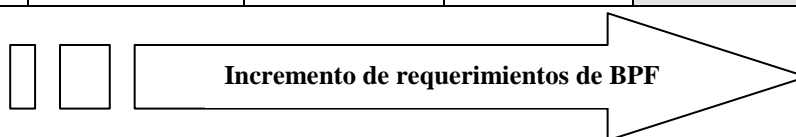
123

124

125

126

127



128 **2 GESTIÓN DE LA CALIDAD**

129 **2.1.- Principios**

130 2.10.- La calidad debe ser responsabilidad de todas las personas implicadas en la fabricación.

131 2.11.- Cada fabricante debe establecer, documentar e implantar un sistema efectivo para gestionar la
132 calidad, que incluya la participación activa de la gerencia y del personal apropiado de fabricación.

133 2.12.- El sistema para gestionar la calidad debe contemplar la estructura de la organización, los
134 procedimientos, procesos y recursos, así como las acciones necesarias para asegurar que las
135 sustancias activas cumplirán las especificaciones de calidad y pureza. Todas las actividades
136 relacionadas con la calidad deben estar definidas y documentadas.

137 2.13.- Debe haber una(s) Unidad(es) de Calidad, independiente(s) de Producción, que abarque(n)
138 las responsabilidades de Garantía de Calidad (GC) y Control de Calidad (CC). Puede existir en
139 forma de unidades separadas de GC y CC, o como único individuo o grupo, dependiendo de la
140 estructura y tamaño de la compañía.

141 2.14.- Deben especificarse las personas autorizadas para liberar intermediarios e IFAs.

142 2.15.- Todas las actividades relacionadas con la calidad deben registrarse en el momento en que se
143 llevan a cabo.

144 2.16.- Cualquier desviación de los procedimientos existentes debe justificarse y documentarse. Las
145 desviaciones críticas serán investigadas, y la investigación y sus conclusiones estarán
146 documentadas.

147 2.17.- No se deben liberar o utilizar materiales antes de que se haya completado satisfactoriamente
148 la evaluación por la Unidad de Calidad, a no ser que existan sistemas apropiados que permitan su
149 uso (por ejemplo: liberación bajo cuarentena descrita en la sección 10.20 o el uso de materiales de
150 partida e intermediarios pendientes de una evaluación completa).

151 2.18.- Deben existir procedimientos para notificar a su debido tiempo a la Autoridad Sanitaria
152 Nacional, deficiencias serias en BPF, defectos de los productos y acciones relacionadas (por
153 ejemplo: quejas relacionadas con la calidad del producto, retiros del mercado, acciones regulatorias,
154 etc.).

155 2.19.- Para conseguir de forma fiable el objetivo de calidad, debe diseñarse de manera comprensible
156 e implantar correctamente un sistema de calidad que incorpore las BPF, el control de calidad y la
157 gestión de riesgos de calidad.

158 **2.2.- Gestión de riesgos de calidad.**

159

160 2.20.- La gestión de riesgos de calidad es un proceso sistemático para evaluar, controlar, comunicar
161 y revisar los riesgos para la calidad de la sustancia activa. Se puede aplicar tanto de forma proactiva
162 como retrospectiva.

163

164 2.21.- El sistema de la gestión de riesgos debe garantizar que:

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

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

170 Los ejemplos de los procesos y la aplicación de la gestión de riesgos para la calidad pueden
171 encontrarse, entre otros, en el Anexo 8 de la Guía de BPF.

172

173 **2.3.- Responsabilidades de la Unidad(es) de Calidad**

174

175 2.30.- La(s) unidad(es) de calidad debe(n) estar involucrada(s) en todos los temas relacionados con
176 la calidad.

177

178 2.31.- La(s) unidad(es) de calidad debe(n) revisar y aprobar todos los documentos relacionados con
179 la calidad.

180

181 2.32.- Las principales responsabilidades de la(s) unidad(es) independiente(s) de calidad no pueden
182 ser delegadas. Deben describirse por escrito, incluyendo como mínimo y no necesariamente
183 limitándose a las siguientes:

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

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

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

190 4. Asegurar que las desviaciones críticas sean investigadas y resueltas.

191 5. Aprobar todas las especificaciones e instrucciones de la Orden Maestra de Producción.

192 6. Aprobar todos los procedimientos que puedan afectar a la calidad de los intermediarios e
193 IFAs.

194 7. Asegurar que se llevan a cabo auditorías internas (autoinspecciones).

195 8. Aprobar intermediarios o IFAs elaborados por contrato.

196 9. Aprobar los cambios que puedan afectar a la calidad del intermediario o IFa.

197 10. Revisar y aprobar los protocolos e informes de validación.

198 11. Asegurar que las quejas relacionadas con la calidad se investigan y resuelven.

199 12. Asegurar que existan sistemas efectivos para el mantenimiento y calibración de los equipos
200 críticos.

201 13. Asegurar que los materiales se analizan adecuadamente y se comunican y registran los
202 resultados.

203 14. Asegurar de que existan datos de estabilidad que justifiquen las fechas de reanálisis o
204 caducidad así como las condiciones de almacenamiento de IFAs e intermediarios.

205 15. Llevar a cabo las revisiones de calidad del producto (tal como se define en el apartado 2.6)

206

207 **2.4.- Responsabilidades de las actividades de Producción**

208

209 2.43.- Las responsabilidades para las actividades de producción deben describirse por escrito y
210 deben incluir como mínimo pero no necesariamente limitarse a:

211 1. Preparar, revisar, aprobar y distribuir instrucciones para la producción de intermediarios o
212 IFAs de acuerdo a procedimientos escritos.

213 2. Fabricar IFAs e intermediarios de acuerdo con instrucciones previamente aprobadas.

- 214 3. Revisar todos los registros de fabricación de lotes y asegurarse de que éstos han sido
215 completados y firmados.
- 216 4. Asegurar que todas las desviaciones en producción se evalúan y se comunican, y que las
217 desviaciones críticas se investigan y las conclusiones se registran.
- 218 5. Asegurar que las instalaciones de producción están limpias y, cuando sea necesario,
219 desinfectadas.
- 220 6. Asegurar que se llevan a cabo las calibraciones necesarias y se guardan los registros.
- 221 7. Asegurar que se efectúa el mantenimiento de las instalaciones y equipos y se guardan
222 registros.
- 223 8. Asegurar que los protocolos e informes de validación se revisan y aprueban.
- 224 9. Evaluar los cambios propuestos en los productos, procesos o equipos.
- 225 10. Asegurar la calificación tanto de los nuevos equipos e instalaciones como de los
226 modificados.
227

228 **2.5.- Auditorías internas (Autoinspecciones)**

229

230 2.50.- Para verificar el cumplimiento de los principios de BPF para IFAs, deben realizarse
231 auditorías internas regulares de acuerdo con un programa previamente aprobado.
232

233 2.51.- Las observaciones encontradas y acciones correctivas deben documentarse y comunicarse a
234 la Dirección de la compañía. Las acciones correctivas acordadas deben completarse en el tiempo
235 previsto y de una manera efectiva.
236

237 **2.6.- Revisión de la calidad del producto**

238

239 2.60.- Se deben llevar a cabo revisiones periódicas de calidad de los IFAs con el objeto de verificar
240 la consistencia del proceso. Dichas revisiones deben ser llevadas a cabo y documentadas
241 anualmente y deben incluir, como mínimo:

- 242 a- Revisión de los controles críticos en proceso y resultados críticos del análisis del IFA.
- 243 b- Revisión de todos los lotes que no cumplieron las especificaciones establecidas.
- 244 c- Revisión de todas las desviaciones críticas o no conformidades así como de las
245 investigaciones relacionadas con las mismas.
- 246 d- Revisión de cualquier cambio en los procesos o métodos analíticos.
- 247 e- Revisión de resultados del programa de monitoreo de estabilidad.
- 248 f- Revisión de todas las devoluciones, quejas y retiros de producto de mercado relacionados con
249 la calidad.
- 250 g- Revisión de la adecuación de acciones correctivas.
251

252 2.61.- Los resultados de esta revisión deben evaluarse así como la necesidad de llevar a cabo
253 acciones correctivas o revalidaciones. Deben documentarse los motivos para estas acciones
254 correctivas y efectuarse dentro del plazo establecido y de una manera efectiva.
255

256 **3-PERSONAL**

257 **3.1- Calificación del personal**

258 3.10.- Debe existir un número adecuado de personal calificado mediante una adecuada formación,
259 entrenamiento y/o experiencia, para realizar y supervisar la fabricación de intermediarios e IFAs.

260 3.11.- Deben especificarse por escrito las responsabilidades de todo el personal implicado en la
261 fabricación de intermediarios e IFAs.

262 3.12.- El entrenamiento debe ser continuo, llevado a cabo por personal calificado, y debe cubrir
263 como mínimo las operaciones particulares que realiza cada trabajador y las BPF en relación con las
264 funciones de cada empleado. Se deben mantener registros de entrenamiento y periódicamente se
265 debe evaluar la formación.

266 **3.2.- Higiene del personal**

267 3.20.-El personal debe cumplir con buenas prácticas sanitarias e higiénicas.

268 3.21.-El personal debe vestir ropa limpia y adecuada para las actividades de fabricación en las que
269 esté involucrado y cambiarse siempre que sea necesario. Cuando sea necesario, debe agregar
270 indumentaria de protección adicional (para cabeza, cara, manos, brazos, etc.) de forma de proteger a
271 los IFAs e intermediarios de la contaminación.

272 3.22.-El personal debe evitar el contacto directo con intermediarios o IFAs.

273 3.23.-Fumar, comer, beber, mascar y el almacenamiento de alimentos debe restringirse a áreas
274 específicas y separadas de las áreas de fabricación.

275 3.24.-El personal que sufra enfermedades infecciosas o lesiones abiertas que estén expuestas no
276 debe participar en actividades que puedan comprometer la calidad de los IFAs. Cualquier persona
277 que en cualquier momento (por examen médico u observación de un supervisor) presente lesiones
278 abiertas o una enfermedad aparente, debe ser excluido de las actividades en las cuales las
279 condiciones de salud puedan afectar adversamente la calidad del IFA, hasta que esta circunstancia
280 sea subsanada o el personal médico competente determine que la participación de esta persona no
281 pondrá en peligro la seguridad o calidad del IFA.

282 **3.3.- Consultores**

283 3.30.- Los consultores que asesoren sobre la fabricación y control de intermediarios o IFAs deben
284 tener la suficiente educación, formación y experiencia, o una combinación de ellas, en los temas
285 para los que se les ha contratado.

286 3.31.- Deben mantenerse registros que incluyan el nombre, dirección, calificaciones y tipo de
287 servicio suministrado por estos consultores.

288 **4-EDIFICIOS E INSTALACIONES**

289 **4.1.- Diseño y construcción**

290 4.10.- Los edificios e instalaciones usados en la fabricación de intermediarios e IFAs deben estar
291 situados, diseñados y construidos para facilitar la limpieza, mantenimiento y operaciones necesarias
292 según el tipo y etapa de fabricación. Asimismo, las instalaciones deben diseñarse para minimizar
293 una posible contaminación. Cuando se hayan establecido especificaciones microbiológicas para el
294 intermediario o IFA, las instalaciones deben diseñarse para limitar la exposición a determinados
295 contaminantes microbiológicos.

296 4.11.- Los edificios e instalaciones deben disponer de espacio suficiente para ubicar ordenadamente
297 los equipos y los materiales, para evitar confusiones y contaminaciones cruzadas.

- 298 4.12.- Todo equipamiento que de por sí ofrece una protección adecuada del material (p.ej. sistemas
299 cerrados o de contención), puede instalarse al aire libre.
300
- 301 4.13.- El flujo de materiales y personal a través del edificio o instalaciones debe diseñarse para
302 evitar confusiones y contaminaciones cruzadas.
- 303 4.14.- Debe haber áreas definidas u otros sistemas de control para las siguientes actividades:
- 304 a- Recepción, identificación, muestreo y cuarentena de los materiales recibidos pendientes de
305 aprobación o rechazo.
- 306 b- Cuarentena de intermediarios e IFAs antes de la aprobación o rechazo.
- 307 c- Muestreo de intermediarios e IFAs.
- 308 d- Almacenamiento de materiales rechazados antes de su destino final (p.ej. devolución,
309 reprocesado o destrucción).
- 310 e- Almacenamiento de los materiales aprobados.
- 311 f- Operaciones de producción.
- 312 g- Operaciones de envasado y etiquetado.
- 313 h- Operaciones de laboratorio.
314
- 315 4.15.- Se facilitará al personal instalaciones adecuadas para la limpieza y aseo. Dichas instalaciones
316 estarán equipadas con agua caliente y fría, jabón o detergente apropiado, secadores de aire o
317 servicio de toallas individuales. Estas instalaciones estarán separadas de las áreas producción, pero
318 fácilmente accesibles. Cuando sea necesario, deben existir instalaciones adecuadas para cambiarse
319 y/o ducharse.
- 320 4.16.- Las operaciones/áreas del laboratorio deben estar separadas de las áreas de producción.
321 Algunas áreas del laboratorio, en particular las dedicadas a controles en proceso, pueden estar
322 situadas en las áreas de producción, siempre y cuando las operaciones del proceso de producción no
323 afecten la exactitud de las medidas y las operaciones del laboratorio no afecten a los procesos de
324 producción de intermediarios e IFAs.
- 325 **4.2.- Servicios**
- 326 4.20.- Todos los servicios que puedan afectar a la calidad del producto (por ejemplo, vapor, gases,
327 aire comprimido, calefacción, ventilación y aire acondicionado) deben estar calificados, controlados
328 de manera apropiada, y deben tomarse las medidas oportunas cuando se excedan los límites.
329 Existirán planos disponibles de estos servicios.
- 330 4.21.- Debe proveerse cuando sea necesario de adecuada ventilación, filtración de aire y extracción.
331 Estos sistemas deben ser diseñados y construidos para minimizar el riesgo de contaminación y
332 contaminación cruzada, y deben incluir equipos para el control de la presión del aire,
333 microorganismos (si corresponde), polvo, humedad y temperatura apropiados según la etapa de
334 fabricación. Se prestará especial atención en las áreas donde los IFAs se encuentran expuestos al
335 ambiente.
- 336 4.22.- En el caso que el aire sea recirculado a las áreas de producción, se tomarán las medidas
337 apropiadas para controlar el riesgo de contaminación y contaminación cruzada.
- 338 4.23.- Las cañerías fijas deben identificarse de manera apropiada (mediante identificación
339 individual de líneas, documentación, sistemas informáticos de control o medios alternativos). Deben
340 estar situadas de manera que se eviten riesgos de contaminación de intermediarios e IFAs.

341 4.24.- Los desagües deben ser de tamaño adecuado y cuando sea oportuno, estar provistos de sifón
342 de aire o un dispositivo adecuado para prevenir el reflujo de líquido residual.

343 **4.3.- Agua**

344 4.30.- Debe demostrarse que el agua utilizada en la fabricación de IFAs es adecuada para el uso
345 para el cual esté destinada.

346 4.31.- A no ser que se justifique lo contrario, el agua de proceso debe cumplir, como mínimo, las
347 directrices de la OMS para la calidad del agua potable.

348 4.32.- Cuando el agua potable es insuficiente para asegurar la calidad del IFA y se requieran
349 especificaciones químicas y microbiológicas más estrictas, deben establecerse especificaciones
350 adecuadas para las propiedades fisicoquímicas, recuento microbiológico total, determinados
351 microorganismos específicos y/o endotoxinas.

352 4.33.- Cuando el agua utilizada en el proceso es tratada para alcanzar una calidad definida, el
353 proceso de tratamiento debe ser validado y monitoreado periódicamente con los límites de acción
354 apropiados.

355 4.34.- Cuando se elabora un IFAs no estéril destinado a la producción de un medicamento estéril,
356 el agua empleada en el aislamiento final y los pasos finales de purificación debe monitorearse y
357 controlarse respecto del recuento microbiológico total, organismos objetables y endotoxinas.

358 **4.4.- Áreas dedicadas**

359 4.40.- Para la fabricación de materiales altamente sensibilizantes, como penicilinas o
360 cefalosporinas, se utilizarán áreas dedicadas, incluyendo instalaciones, unidades manejadoras de
361 aire y/o equipos producción.

362 4.41.- También debe considerarse el empleo de áreas dedicadas cuando se trate de materiales de
363 naturaleza infecciosa, de alta actividad farmacológica o toxicológica (p. ej. ciertos esteroides o
364 agentes citotóxicos anticancerosos) a no ser que se establezcan y mantengan procedimientos de
365 limpieza y/o inactivación validados.

366 4.42.- Se establecerán y aplicarán medidas adecuadas para evitar la contaminación cruzada debida
367 al personal, materiales, etc. que se trasladen de un área dedicada a otra.

368 4.43.- Cualquier actividad de fabricación (incluyendo pesada, molienda o envasado) de materiales
369 no farmacéuticos altamente tóxicos, como herbicidas y pesticidas, no debe llevarse a cabo en
370 edificios y/o en equipos utilizados en la fabricación de IFAs. Su almacenamiento y manipulación
371 deben realizarse de forma separada a los IFAs.

372 **4.5.- Iluminación**

373

374 4.50.- Debe existir iluminación adecuada en todas las áreas para facilitar la limpieza, mantenimiento
375 y las distintas operaciones.

376

377 **4.6.- Aguas residuales y residuos**

378

379 4.60.-Las aguas residuales, desechos y otros residuos (p. ej. subproductos de la fabricación, sólidos,
380 líquidos o gaseosos) deben eliminarse de los edificios y alrededores de una manera segura,
381 higiénica y a su debido tiempo. Los contenedores y/o conductos de materiales de desecho deben
382 estar claramente identificados.

383 4.7.- Sanitización y mantenimiento

384 4.70.- Los edificios utilizados en la fabricación de intermediarios e IFAs deben mantenerse,
385 repararse adecuadamente y conservarse en condiciones de limpieza adecuadas.

386 4.71.- Debe establecerse procedimientos escritos que asignen responsabilidades sobre la
387 sanitización y que describan los programas de limpieza, métodos, equipos y materiales a utilizar en
388 la limpieza de edificios y servicios.

389 4.72.- Cuando sea necesario, deben existir procedimientos escritos adecuados para el uso de
390 raticidas, insecticidas, fungicidas y agentes fumigantes, de limpieza y sanitización para prevenir la
391 contaminación de equipos, materiales de partida, materiales de envasado/etiquetado, intermediarios
392 e IFAs.

393 5-EQUIPOS DE PROCESO**394 5.1.- Diseño y construcción**

395 5.10.- Los equipos empleados en la fabricación de intermediarios e IFAs deben tener el diseño y
396 tamaño adecuados, estar correctamente ubicados para el uso previsto, su limpieza, sanitización (si
397 corresponde) y mantenimiento.

398 5.11. – Los equipos se construirán de forma que las superficies de contacto con materiales de
399 partida, intermediarios o IFAs no alteren su calidad más allá de las especificaciones oficiales u otras
400 establecidas.

401 5.12.- Los equipos de producción deben utilizarse solamente dentro del rango de operación
402 calificado.

403 5.13.- Los equipos principales (por ejemplo, reactores, contenedores) y las líneas de proceso
404 permanentes, empleadas en la fabricación de un intermediario o IFA, deben identificarse de manera
405 apropiada.

406 5.14.- Toda sustancia asociada al funcionamiento de equipos, como lubricantes, fluidos calefactores
407 o refrigerantes, no debe estar en contacto con intermediarios o IFAs de manera que pueda alterar la
408 calidad de los mismos más allá de sus especificaciones oficiales u otras establecidas. Cualquier
409 desviación en este sentido, debe ser evaluada, para asegurar que no se produce un detrimento en la
410 idoneidad del fin al que está destinado el material. Se deben utilizar lubricantes y aceites de grado
411 alimentario siempre que sea posible.

412 5.15.- Se deben utilizar equipos cerrados o de contención siempre que sea apropiado. Cuando se
413 abran los equipos, o se utilicen equipos abiertos, deben tener tomarse las precauciones adecuadas
414 para minimizar el riesgo de contaminación.

415 5.16.- Se debe disponer de esquemas actualizados del equipamiento e instalaciones críticas (p. ej.
416 instrumentación y servicios).

417 5.2.- Mantenimiento y limpieza de equipos

418

419 5.20.- Se deben establecer programas y procedimientos para el mantenimiento preventivo de los
420 equipos, incluyendo la asignación de responsabilidades.

421

422 5.21.- Se deben establecer procedimientos escritos para la limpieza de equipos, y su posterior
423 aprobación para su utilización en la fabricación de intermediarios o IFAs. Los procedimientos de
424 limpieza deben ser suficientemente detallados para permitir a los operarios limpiar cada tipo de
425 equipo de una manera reproducible y efectiva. Deben incluir como mínimo:

- 426 a- asignación de responsabilidades para la limpieza de equipos,
427 b- programas de limpieza, incluyendo, cuando sea necesario, programas de sanitización,
428 c- descripción completa de métodos y materiales, incluyendo la dilución de los agentes de
429 limpieza utilizados para limpiar los equipos,
430 d- cuando sea necesario, instrucciones para desarmar y rearmar cada parte del equipo, para
431 asegurar la adecuada limpieza,
432 e- instrucciones para la eliminación o anulación de la identificación del lote anterior,
433 f- instrucciones para la protección del equipo una vez limpio, y para prevenirlo de
434 contaminación previo a su uso,
435 g- si es necesario, inspección del equipo limpio antes de usarlo, y
436 h- cuando corresponda establecer el tiempo máximo que puede transcurrir entre el final del
437 proceso y la limpieza de equipos.
438

439 5.22.- Los equipos y utensilios deben limpiarse, guardarse, y cuando sea necesario, sanitizarse o
440 esterilizarse para prevenir la contaminación o arrastre de material que pueda alterar la calidad del
441 intermediario o IFA, más allá de las especificaciones oficiales u otras establecidas.

442 5.23.- Cuando los equipos se destinan a producción continua o en campaña de lotes sucesivos del
443 mismo intermediario o IFA, deben limpiarse a intervalos apropiados para impedir el desarrollo o
444 arrastre de contaminantes (p.ej. productos de degradación, niveles inaceptables de
445 microorganismos, etc.).

446 5.24.- Los equipos no dedicados deben limpiarse entre la fabricación de diferentes productos para
447 evitar contaminación cruzada.

448 5.25.- Se definirán y justificarán los criterios de aceptación para los residuos y la selección de
449 métodos y agentes de limpieza.

450 5.26.- Los equipos deben estar identificados por medios adecuados en cuanto a su contenido y
451 estadio de limpieza.

452 **5.3.- Calibración**

453 5.30.- Los equipos de control, pesada, medida, monitoreo y ensayo que sean críticos para garantizar
454 la calidad de intermedios y sustancias activas se calibrarán de acuerdo a procedimientos escritos y
455 según un programa establecido.

456 5.31.- En las calibraciones de dichos equipos se deben utilizar patrones trazables a patrones
457 certificados, si existen.

458 5.32.- Se deben mantener registros de las calibraciones efectuadas.

459 5.33.- Debe conocerse y verificarse el estado de calibración de los equipos críticos.

460 5.34.- No se deben utilizar los instrumentos que no cumplan los criterios de calibración.

461 5.35.- Las desviaciones de las especificaciones de calibración aprobadas de los equipos críticos se
462 deben investigar para determinar si han afectado a la calidad de los intermediarios o IFAs
463 elaborados en ese equipo desde la última calibración satisfactoria.

464 **5.4.- Sistemas informáticos**

- 465 5.40.- Los sistemas informáticos relacionados con las BPF deben estar validados. La profundidad y
466 extensión de la validación depende de la diversidad, complejidad y criticidad de la aplicación
467 informática. (Anexo 6 de la Guía de BPF)
- 468 5.41.- Una calificación de la instalación (IQ) y una calificación de la operación (OQ) apropiadas,
469 deben demostrar la idoneidad del sistema informático (hardware y software) para realizar las tareas
470 asignadas.
- 471 5.42.- El software disponible comercialmente, que ha sido calificado, no requiere el mismo nivel de
472 análisis. Si un sistema existente no ha sido validado durante la instalación, puede hacerse una
473 validación retrospectiva si se dispone de la información adecuada.
- 474 5.43.- Deben existir suficientes controles para prevenir accesos no autorizados o cambios en los
475 datos. Existirán controles para impedir la pérdida de datos (p. ej. si el sistema se apaga y los datos
476 no se recuperan). Debe llevarse un registro de cualquier cambio efectuado en los datos, de la
477 entrada anterior, de quien y cuando hizo el cambio.
- 478 5.44.- Deben disponerse de procedimientos escritos para el funcionamiento y mantenimiento de los
479 sistemas informatizados.
- 480 5.45.- Cuando se ingresen datos críticos en forma manual, debe existir una comprobación adicional
481 de la exactitud de los datos. Esta comprobación puede realizarla una segunda persona o el mismo
482 sistema informático.
- 483 5.46.- Se registrarán e investigarán los incidentes relacionados con los sistemas informáticos, que
484 puedan afectar la calidad de los intermediarios o IFAs, o a la fiabilidad de los registros o resultados
485 analíticos.
- 486 5.47.- Todos los cambios hechos a un sistema informático deben realizarse de acuerdo a un
487 procedimiento de control de cambios y ser formalmente autorizados, documentados y analizados.
488 Se deben mantener registros de todos los cambios, incluyendo modificaciones y mejoras efectuadas
489 en el hardware, software y otros componentes críticos del sistema. Estos registros demostrarán que
490 el sistema se mantiene validado.
- 491 5.48.- Si se produce una caída del sistema informático o el mismo falla, lo cual pudiese causar la
492 pérdida permanente de registros, debe disponerse de un sistema de copias de seguridad. Debe
493 establecerse un procedimiento para asegurar la protección de los datos en todos los sistemas
494 informatizados.
- 495 5.49.- Los datos pueden registrarse por un segundo medio adicional, además del sistema
496 informático.

497 **6-DOCUMENTACION Y REGISTROS**

498 **6.1.- Sistema de documentación y especificaciones**

- 499 6.10.- Todos los documentos empleados en la elaboración de intermediarios e IFAs deben ser
500 preparados, revisados, aprobados y distribuidos de acuerdo a procedimientos escritos. Estos
501 documentos pueden estar en papel o en soporte electrónico.
- 502 6.11.- Debe controlarse la emisión, revisión, reemplazo y retiro de todos los documentos, guardando
503 los historiales de revisión.
- 504 6.12.- Debe establecerse un procedimiento para la retención de todos los documentos apropiados
505 (p.ej. informes del historial de desarrollo, de escalado, de transferencia técnica, de validación de

506 procesos, y registros de entrenamiento, producción, control y distribución). Deben definirse los
507 periodos de conservación de estos documentos.

508 6.13.- Todos los registros de producción, control y distribución deben mantenerse como mínimo
509 hasta un año después de la fecha de vencimiento del lote. Para IFAs con fecha de reanálisis éstos se
510 mantendrán por lo menos hasta tres años posteriores a la distribución completa del lote.

511 6.14.- Las entradas en los registros deben ser indelebles y en los espacios destinados a tal efecto,
512 efectuadas inmediatamente después de realizar la actividad y deben identificar a la persona que
513 realiza tal entrada. Las correcciones deben fecharse, firmarse y mantener legible la entrada original.

514 6.15.- Los originales o copias de registros deben estar fácilmente disponibles, durante el periodo de
515 retención, en el sitio donde se desarrollaron las actividades descritas en tales documentos. Se
516 aceptan registros que se puedan recuperar inmediatamente desde otro lugar, por medios electrónicos
517 u otros medios.

518 6.16.- Las especificaciones, instrucciones, procedimientos y registros se pueden guardar como
519 originales o como fotocopias, microfilms, microfichas u otras reproducciones exactas de los
520 documentos originales. Cuando se utilicen técnicas de reducción, como microfilms o registros
521 electrónicos, debe disponerse del equipo adecuado para recuperar la información y el medio para
522 hacer una copia en papel.

523 6.17.- Se deben establecer y documentar especificaciones para materiales de partida, intermediarios
524 cuando se requiera, IFAs, y material de etiquetado y acondicionamiento. Además, podrían ser
525 también necesarias, para otros materiales, tales como coadyuvantes de proceso, empaçado y otros,
526 usados durante la producción de intermediarios o IFAs que puedan impactar de forma crítica en la
527 calidad del producto. Para los controles en proceso se establecerán y documentarán criterios de
528 aceptación.

529 6.18.- Si se emplean firmas electrónicas en los documentos, éstas estarán autenticadas y aseguradas.

530 **6.2.- Registros de uso y limpieza de equipos**

531 6.20.- Los registros de uso, limpieza, sanitización y/o esterilización y mantenimiento de los equipos
532 principales, contendrán la fecha, hora (si es apropiado), producto y número de lote de cada lote
533 procesado en ese equipo, y de la persona que ha realizado la limpieza y mantenimiento.

534 6.21.- En equipos dedicados a la elaboración de un intermediario o IFA, no será necesario el
535 registro individual en cada equipo, si los lotes siguen una secuencia trazable. En estos casos, los
536 registros de limpieza, mantenimiento y uso pueden formar parte del registro de lote o guardarse
537 aparte.

538 **6.3.- Registros de materiales de partida, intermediarios, materiales de acondicionamiento y** 539 **etiquetado de IFAs**

540
541 6.30.- Se deben mantener registros que incluyan:

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

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

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

- 548 d- Documentación del examen y revisión de material de acondicionamiento y etiquetado del
549 IFA, para comprobar su conformidad con las especificaciones establecidas, y
- 550 e- La decisión final sobre el rechazo de materiales de partida, intermediarios, materiales de
551 etiquetado y acondicionamiento.

552
553 6.31.- Debe disponerse de etiquetas maestras, aprobadas, para compararlas con las etiquetas
554 emitidas.

555 **6.4.- Instrucciones Maestras de Producción (Registros Maestros de Producción y Control)**

556
557 6.40.- Para asegurar uniformidad de lote a lote, las instrucciones maestras de producción para cada
558 intermediario e IFA deben ser preparadas, firmadas y fechadas por una persona e
559 independientemente revisada, fechada y firmada por otra persona de la unidad de calidad.

560
561 6.41.- Las instrucciones maestras de producción deben incluir:

- 562 a- El nombre del intermediario o IFA que se va a elaborar, y un código de referencia
563 identificativo del documento, si aplica;
- 564 b- Lista completa de materiales de partida e intermediarios designados con nombres o códigos lo
565 suficientemente específicos como para identificar cualquier característica especial de calidad;
- 566 c- Una descripción exacta de la cantidad o proporción de cada material de partida o
567 intermediario a utilizar, con la unidad de medida. Si la cantidad no es fija, se debe incluir el
568 cálculo para cada tamaño de lote o índice de producción. Las variaciones en las cantidades
569 deberán estar justificadas;
- 570 d- El área de elaboración y equipamiento principal a utilizar;
- 571 e- Instrucciones detalladas de producción, incluyendo:
- 572 f- secuencias a seguir,
- 573 g- rangos de parámetros de proceso a usarse,
- 574 h- instrucciones de muestreo y controles en proceso con sus límites de aceptación, cuando
575 corresponda,
- 576 i- tiempos límites para completar cada paso del proceso y/o el proceso total, donde corresponda,
577 y
- 578 j- rangos de rendimiento esperados en determinadas fases o instantes del proceso
- 579 k- cuando corresponda, notas especiales o precauciones a seguir, o referencias cruzadas a éstas
- 580 l- instrucciones de almacenamiento del intermediario o IFA para asegurar su aptitud de uso,
581 incluyendo materiales de acondicionamiento y etiquetado, y condiciones especiales de
582 almacenamiento con sus tiempos límites, cuando corresponda

584 **6.5.-Registros de Lote de Producción y Control**

585
586 6.50.- Los registros de lote de producción deben prepararse para cada intermediario e IFA, y deben
587 incluir información completa relativa a la producción y control de cada lote. Se revisarán antes de
588 su emisión, para asegurar que se trata de la versión correcta, y de una reproducción exacta y legible
589 de las instrucciones maestras de producción. Si el protocolo de producción del lote, se extrae de una
590 parte separada del documento maestro, este documento deberá incluir una referencia a la instrucción
591 maestra de producción vigente.

592 6.51.- Los registros deben numerarse con un número único de lote o de identificación, y deben
593 emitirse con fecha y firma. En producción continua, el código del producto, junto con la fecha y
594 hora, pueden servir como identificativo único hasta que se le asigne un número definitivo.

595

596 6.52.- La documentación de cada etapa significativa del proceso en el registro de lote (producción y
597 control) debe incluir:

598 a- Fechas y tiempos.

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

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

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

604 e- Cualquier muestreo realizado.

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

607 g- Resultados de laboratorio y de controles en proceso.

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

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

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

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

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

614

615 6.53.- Deben establecerse y seguirse procedimientos escritos para la investigación de las
616 desviaciones críticas o el no cumplimiento de especificaciones de un lote de intermediario o IFA.
617 La investigación debe extenderse a otros lotes que pudieran estar afectados por la misma falla o
618 desviación.

619

620 **6.6.- Registros del laboratorio de control**

621

622 6.60.- Los registros de laboratorio deben incluir datos completos de todos los análisis llevados a
623 cabo, para asegurar que el producto cumple con los criterios y especificaciones establecidos,
624 incluyendo ensayos y valoraciones según se detalla:

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

628 b- Declaración o referencia de cada método analítico utilizado.

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

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

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

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

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

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

642

643 6.61.- También deben conservarse registros completos de:

644 a- Cualquier modificación de un método analítico establecido.

645 b- Calibración periódica de los instrumentos del laboratorio, aparatos, indicadores y dispositivos
646 de registro.

647 c- Todos los ensayos de estabilidad realizados a los IFAs

648 d- Investigaciones de resultados fuera de especificaciones.

649

650 **6.7.- Revisión de registros de lote de producción**

651

652 6.70.- Se establecerán y seguirán procedimientos escritos para la revisión y aprobación del
653 protocolo de registros de lote de producción y control de cada lote, incluyendo el envasado y
654 rotulado, para determinar el cumplimiento del intermediario o IFA con las especificaciones
655 establecidas, antes de que el lote sea liberado o distribuido.

656

657 6.71.- Antes de la liberación o distribución del lote de un IFA, la unidad de calidad deberá revisar y
658 aprobar los protocolos de producción y registros de control del lote para las etapas críticas del
659 proceso. Los registros de control y producción para los pasos no críticos pueden ser revisados por
660 personal de producción calificado o de otras unidades siguiendo procedimientos aprobados por la/s
661 unidad/es de calidad.

662

663 6.72.- Todos los informes de desviaciones, investigaciones y de resultados fuera de especificación
664 deben considerarse como parte de la revisión del protocolo de producción y registros de control
665 antes de la liberación del lote.

666

667 6.73.- La/s unidad/es de calidad puede/n delegar en la unidad de producción la responsabilidad y
668 autoridad para la liberación de intermediarios, excepto para aquellos enviados y transportados fuera
669 del control del fabricante.

670

671 **7-GESTIÓN DE MATERIALES**

672

673 **7.1.- Controles generales**

674

675 7.10.- Debe disponerse de procedimientos escritos que describan la recepción, identificación,
676 cuarentena, almacenamiento, manipulación, muestreo, análisis y aprobación o rechazo de
677 materiales.

678

679 7.11.- Los fabricantes de intermediarios y/o IFAs dispondrán de un sistema para la evaluación de
680 proveedores de materiales críticos.

681

682 7.12.- Los materiales deben ser adquiridos de acuerdo a especificaciones establecidas a
683 proveedores aprobados por la unidad de calidad.

684

685 7.13.- Si el proveedor de un material crítico no es a su vez el elaborador de dicho material, el
686 fabricante del IFA y/o intermediario debe disponer del nombre y la dirección del mismo. 7.14.- Los

687 cambios de proveedor de materiales de partida críticos deben ser tratados de acuerdo a la sección
688 13, "Control de Cambios".

689

690 **7.2.- Recepción y cuarentena**

691

692 7.20.- En la recepción y antes de su aceptación, debe realizarse un examen visual de cada
693 contenedor o grupo de contenedores de materiales para verificar un correcto rotulado (incluyendo la
694 correlación entre el nombre utilizado por el proveedor y el asignado por la empresa si éstos fueran
695 diferentes), que no hayan sido dañados, presenten cierres rotos o evidencia de manipulación o
696 contaminación. Los materiales se mantendrán en cuarentena hasta que hayan sido muestreados,
697 examinados o analizados, según corresponda, y aprobados.

698

699 7.21.- Antes de que los materiales recibidos sean mezclados con el stock existente (p. ej. solventes o
700 stocks en silos), deben ser correctamente identificados, analizados si corresponde, y liberados. Debe
701 disponerse de procedimientos para evitar descargas erróneas de material recibido junto con stocks
702 existentes.

703

704 7.22.- Si los graneles recibidos se disponen en contenedores no dedicados, debe asegurarse que se
705 evita la contaminación cruzada a partir de los mismos. Las medidas para asegurar que esto no
706 ocurra pueden incluir una o varias de las que se indican a continuación:

707 a- certificado de limpieza

708 b- análisis de trazas de impurezas

709 c- auditorías al proveedor.

710

711 7.23.- Deben identificarse correctamente los tanques de almacenamiento de gran volumen,
712 incluyendo sus colectores y líneas de carga y descarga.

713 7.24.- Cada contenedor o grupo de contenedores (lotes) de materiales debe asignarse e identificarse
714 mediante un código distintivo, número de lote o número de recepción. Este número debe ser
715 utilizado en el registro de disposición de cada lote. Debe existir un procedimiento que permita
716 identificar el estado de cada lote.

717 **7.3.- Muestreo y análisis de los materiales recibidos para producción**

718

719 7.30.- Se debe realizar al menos un ensayo para verificar la identidad de cada lote de material, con
720 la excepción de los materiales descritos en 7.32. Puede utilizarse un certificado de análisis del
721 proveedor en lugar de realizar otros ensayos, siempre que el elaborador disponga de un sistema para
722 la evaluación de sus proveedores.

723

724 7.31.- La aprobación de un proveedor incluye una evaluación que aporte evidencia adecuada de que
725 el mismo puede proveer el material según especificaciones y con un nivel de calidad constante (por
726 ejemplo, históricos de calidad). Como mínimo se deben realizar 3 análisis completos antes de
727 reducir los ensayos internos. Sin embargo, se debe realizar como mínimo un análisis completo a
728 intervalos adecuados y ser comparado con el Certificado de Análisis. La confiabilidad de los
729 Certificados de Análisis debe chequearse regularmente.

730 7.32.- Los coadyuvantes de proceso, materiales peligrosos o altamente tóxicos, otros materiales
731 especiales, o materiales transferidos de una unidad a otra dentro de la misma empresa, no precisarán
732 ser analizados, siempre que un Certificado de Análisis del fabricante demuestre que los materiales
733 cumplen con las especificaciones establecidas. La inspección visual de contenedores y rótulos, así
734 como el registro de los números de lote, deben ayudar en la identificación de estos materiales. La
735 ausencia de análisis propios para estos materiales, por parte del elaborador, debe justificarse y
736 documentarse.

737 7.33.- Las muestras deben ser representativas del lote de material de donde son tomadas. Los
738 métodos de muestreo deben especificar el número de envases a muestrear, que parte del envase es
739 muestreada y la cantidad de material a tomar de cada envase. El número de envases a muestrear y el
740 tamaño de muestra, deben basarse en un plan de muestreo que tenga en cuenta la criticidad del
741 material, su variabilidad, el histórico de calidad del proveedor y la cantidad necesaria para el
742 análisis.

743 7.34.- El muestreo se realizará en un área definida al efecto, y con procedimientos que eviten la
744 contaminación del material muestreado y de otros materiales.

745 7.35.- Los envases de donde se extraen las muestras, deben abrirse con cuidado y posteriormente
746 cerrarse. Se marcarán indicando que se ha tomado una muestra.

747 **7.4.- Almacenamiento**

748 7.40.- Los materiales deben almacenarse y manipularse de manera de prevenir su degradación,
749 contaminación y contaminación cruzada.

750 7.41.- Los materiales almacenados en tambores, cajas y bolsas, deben almacenarse sin tocar el piso
751 y, cuando sea conveniente, adecuadamente separados para permitir su limpieza e inspección.

752 7.42.- Los materiales deben almacenarse bajo condiciones y durante un periodo de tiempo, de tal
753 manera que no afecte de manera adversa su calidad, y deberá controlarse que se utilice primero el
754 stock más antiguo.

755 7.43.- Ciertos materiales pueden almacenarse al aire libre en contenedores adecuados, siempre y
756 cuando las etiquetas identificativas se mantengan legibles y los mismos se limpien antes de su
757 apertura y uso.

758 7.44.- Los materiales rechazados deben identificarse y controlarse bajo un sistema de cuarentena
759 diseñado para evitar su uso no autorizado en producción.

760 **7.5.- Re-evaluación**

761 7.50.- Los materiales deben re-evaluarse, cuando sea oportuno, para determinar que son adecuados
762 para su uso (p. ej. después de un almacenamiento prolongado o de una exposición al calor o
763 humedad).

764 **8- PRODUCCIÓN Y CONTROLES EN PROCESO**

765

766 **8.1.- Operaciones de producción**

767

768 8.10.- Los materiales de partida para la fabricación de intermediarios e IFAs deben pesarse o
769 medirse en las condiciones apropiadas, de manera que no se vean afectados de manera adversa para
770 su uso. Los instrumentos de pesada y medida, deben ser de la precisión y exactitud adecuada para el
771 uso al que estén destinados.

772

773 8.11.- Si se produce una subdivisión de un material para su utilización posterior en operaciones de
774 producción, el nuevo contenedor que recibe el material debe ser adecuado y debe ser identificado de
775 manera que se tenga la siguiente información disponible:

776 a- el nombre del material y/o código del artículo,

777 b- el número de control o de recepción,

778 c- el peso o medida del material en el nuevo contenedor, y

779 d- la fecha de reevaluación o reanálisis, si corresponde.

- 780
781 8.12.- Las operaciones críticas de pesada, medida o subdivisión deben supervisarse o someterse a
782 un control equivalente. Antes de su empleo, el personal de producción debe verificar que los
783 materiales son los especificados en el registro de lote de producción del IFA o intermediario en
784 cuestión.
- 785 8.13.- Otras actividades críticas deben ser supervisadas o sujetas a un control equivalente.
- 786 8.14.- Los rendimientos obtenidos se deben comparar con los esperados para cada etapa designada
787 del proceso. Los rendimientos esperados y sus respectivos rangos, deben establecerse basados en
788 datos previos de laboratorio, de escalas de planta piloto o de fabricación. Deben investigarse las
789 desviaciones de rendimiento asociadas a procesos críticos, para evaluar su impacto o potencial
790 impacto en la calidad resultante de los lotes afectados.
- 791 8.15.- Cualquier desviación debe documentarse y explicarse. Cualquier desviación crítica debe
792 investigarse.
- 793 8.16.- El estado de las unidades principales de equipamiento debe indicarse ya sea en las unidades
794 individuales, o bien mediante la documentación apropiada, sistemas de control computarizados o
795 medios alternativos.
- 796 8.17.- Los materiales a ser reprocesados o retrabajados deben ser adecuadamente controlados para
797 prevenir su uso no autorizado.
- 798 **8.2.- Tiempos límites**
- 799 8.20.- Si se especifican tiempos límites en las instrucciones maestras de producción (ver 6.41), éstos
800 deben respetarse para asegurar la calidad de los intermediarios e IFAs. Las desviaciones deben
801 documentarse y evaluarse. Los tiempos límites pueden resultar inapropiados cuando durante el
802 proceso se deba alcanzar un valor previsto para determinado parámetro (p. ej. ajustes de pH,
803 hidrogenación, secado hasta un valor predeterminado) ya que la finalización de las reacciones o de
804 las etapas del proceso se determinan por muestreo y análisis en proceso.
- 805 8.21.- Los intermediarios necesarios para futuras operaciones deben almacenarse bajo condiciones
806 apropiadas para asegurar su conservación.
- 807 **8.3.- Muestreo y controles en proceso**
- 808 8.30.- Deben establecerse procedimientos escritos para el monitoreo del progreso y el control de la
809 efectividad de las etapas del proceso que puedan causar variabilidad en las características de calidad
810 de los intermediarios e IFAs. Los controles en proceso y los criterios de aceptación deben definirse
811 basándose en la información obtenida durante la etapa de desarrollo o por datos históricos.
- 812 8.31.- Los criterios de aceptación y el tipo y alcance de los controles dependerán de la naturaleza
813 del intermediario o IFA que se esté elaborando, etapa del proceso o reacción que se efectúa y del
814 grado de variabilidad que el proceso introduce en la calidad del producto. En las etapas iniciales del
815 proceso pueden ser adecuados controles en proceso menos estrictos, mientras que éstos serán más
816 estrictos en las etapas finales (p. ej. etapas de aislamiento y purificación).
- 817 8.32.- Los controles en proceso críticos (y el seguimiento del proceso crítico), incluyendo los
818 puntos y métodos de control, deben constar por escrito y estar aprobados por la/s unidad/es de
819 calidad.
- 820 8.33.- Los controles en proceso, pueden ser realizados por el personal calificado del departamento
821 de producción, ajustando los parámetros del proceso sin aprobación de la unidad de calidad,
822 siempre que los ajustes se hagan dentro de límites preestablecidos y aprobados por la/s unidad/es de

823 calidad. Todos los ensayos y resultados deben quedar completamente documentados en los registros
824 de producción del lote.

825 8.34.- Deben existir procedimientos escritos describiendo los métodos de muestreo para materiales
826 en proceso, intermediarios e IFAs. Los planes y procedimientos de muestreo deben efectuarse
827 conforme a prácticas de muestreo con una base científica sólida.

828 8.35.- El muestreo en proceso debe realizarse según procedimientos diseñados para evitar la
829 contaminación del material muestreado y otros intermediarios o IFAs. Se deben establecer
830 procedimientos que aseguren la integridad de las muestras después de su recolección.

831 8.36.- Normalmente no son necesarias investigaciones de resultados fuera de especificación para los
832 controles en proceso destinados al seguimiento y/o ajuste del proceso.

833 **8.4.- Mezcla de lotes de intermediarios o IFAs**

834 8.40.- Para el propósito de este documento, se entiende por “mezcla” el proceso de combinar
835 materiales dentro de una misma especificación para producir un intermediario o IFA homogéneo.
836 La mezcla en proceso de fracciones de un lote individual (p.ej. diferentes cargas de centrífuga
837 obtenidas de una única cristalización), o la combinación de fracciones de distintos lotes para
838 continuar el procesamiento, se considera parte del proceso de producción y no una mezcla.

839 8.41.- La mezcla de lotes fuera de especificaciones con otros lotes con el objetivo de que cumplan
840 especificaciones, no está permitida. Cada lote incorporado a la mezcla debe haberse fabricado según
841 un proceso aprobado analizado individualmente y comprobando que cumple las especificaciones
842 antes del mezclado.

843 8.42.- Las operaciones aceptables de mezclado incluyen, pero no están necesariamente limitadas a:
844 - mezcla de lotes pequeños para aumentar el tamaño del lote,
845 - mezcla de remanentes (es decir, cantidades relativamente pequeñas de material aislado) de lotes
846 del mismo intermediario o IFA para formar un único lote.
847

848 8.43.- Los procesos de mezclado deben ser controlados y documentados adecuadamente y el lote de
849 la mezcla debe analizarse para verificar el cumplimiento de las especificaciones establecidas cuando
850 corresponda.

851 8.44.- El registro de lote del proceso de mezclado debe permitir la trazabilidad retrospectiva a los
852 lotes individuales que constituyen la mezcla.

853 8.45.- Cuando los parámetros físicos del IFA son críticos (p. ej. IFAs destinados a suspensiones o
854 formas sólidas orales), las operaciones de mezclado deben validarse para demostrar la
855 homogeneidad del lote mezclado. La validación debe incluir el análisis de los parámetros críticos
856 (p. ej. distribución de tamaño de partícula, densidad del granel, densidades aparentes) que puedan
857 verse afectados por el proceso de mezcla.

858 8.46.- Si el proceso de mezcla puede afectar de manera adversa la estabilidad, deben llevarse a
859 cabo estudios de estabilidad del producto obtenido.

860 8.47.- La fecha de vencimiento o de reanálisis del lote mezcla debe basarse en la fecha de
861 elaboración del remanente o lote más antiguo utilizado en la mezcla.

862 **8.5.- Control de la contaminación**

863 8.50.- Los restos de materiales pueden unirse a lotes sucesivos del mismo intermediario o IFA si
864 existe un control adecuado. Los ejemplos incluyen residuos adheridos a las paredes de un
865 micronizador, capa residual de cristales húmedos que quedan en centrifugas tras una descarga,

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

870 8.51.- Las operaciones de producción se deben llevar a cabo de manera que impidan la
871 contaminación de los intermediarios o IFAs por otros materiales.

872 8.52.- Se deben tomar precauciones para evitar la contaminación cuando se manipulen IFAs
873 después de la purificación.

874 **9- ENVASADO Y ETIQUETADO DE IFAs E INTERMEDIARIOS**

875 **9.1.- Generalidades**

876 9.10.- Deben existir procedimientos escritos que describan la recepción, identificación, cuarentena,
877 muestreo, examen y/o análisis, liberación, manipulación y almacenamiento de material de
878 acondicionamiento y etiquetado.

879 9.11.- El material de etiquetado y acondicionamiento debe cumplir las especificaciones
880 establecidas. Los materiales que no las cumplan, deben rechazarse para evitar su utilización en
881 operaciones para las que no son adecuados.

882 9.12.- Se deben mantener registros de cada recepción de etiquetas y material de acondicionamiento,
883 indicando su recepción, examen o análisis, y si ha sido aceptado o rechazado.

884 **9.2.- Materiales de empaque/acondicionamiento**

885 9.20.- Los envases deben proporcionar la protección adecuada al intermediario o IFA contra el
886 deterioro o contaminación que pudiera ocurrir durante su transporte o almacenamiento.

887 9.21.- Los envases deben estar limpios y, cuando la naturaleza del intermediario o IFA lo requiera,
888 sanitizados para asegurar que son adecuados para el uso al que estén destinados. Los envases no
889 deben ser reactivos, absorbentes o adicionarse al producto, de manera de alterar la calidad del
890 intermediario o IFA más allá de los límites especificados.

891 9.22.- Si se reutilizan envases, éstos deben limpiarse siguiendo procedimientos documentados, y
892 todas las etiquetas previas deben eliminarse o tacharse.

893 **9.3.- Emisión y control de etiquetas**

894 9.30.- El acceso a las áreas de almacenamiento de etiquetas estará restringido al personal
895 autorizado.

896 9.31.- Deberán emplearse procedimientos para la reconciliación de la cantidad de etiquetas
897 emitidas, utilizadas y devueltas, y evaluar las discrepancias encontradas entre el número de
898 etiquetas emitidas y el número de envases etiquetados. Cualquier discrepancia debe investigarse, y
899 la investigación será aprobada por la/s unidad/es de calidad.

900 9.32.- Cualquier exceso de etiquetas impresas con información del número de lote o cualquier
901 impresión relativa a un lote debe ser destruido. Las etiquetas devueltas deben almacenarse de tal
902 manera que se eviten errores y se proporcione una fácil identificación.

903 9.33.- Las etiquetas obsoletas y anticuadas deben destruirse.

904 9.34.- Las impresoras empleadas en la emisión de etiquetas para las operaciones de
905 acondicionamiento deben controlarse para asegurar que la impresión se corresponde con lo
906 especificado en el registro de producción del lote.

907 9.35.- Las etiquetas impresas para un lote debe examinarse cuidadosamente afin de verificar su
908 conformidad con las especificaciones del registro maestro de producción. Deben documentarse los
909 resultados de este examen.

910 9.36.- El registro de producción de cada lote debe incluir una etiqueta impresa representativa de las
911 utilizadas.

912 **9.4.- Operaciones de acondicionamiento y etiquetado**

913

914 9.40.- Deben existir procedimientos documentados para asegurar el uso del material de
915 acondicionamiento y etiquetado apropiado.

916

917 9.41.- Las operaciones de etiquetado deben diseñarse de manera que se eviten confusiones. Deberá
918 haber una separación física o espacial entre aquellas operaciones donde estén implicados otros
919 intermediarios o IFAs.

920

921 9.42.- Las etiquetas utilizadas en los envases de intermediarios o IFAs deben indicar el nombre o
922 código identificatorio del producto, el número de lote y las condiciones de almacenamiento.

923

924 9.43.- Si se pretende llevar al intermediario o IFA fuera del sistema de control de materiales del
925 fabricante, la etiqueta también deberá incluir el nombre y dirección del elaborador, cantidad de
926 producto contenido, condiciones especiales de transporte y cualquier requisito legal especial. Para
927 intermediarios e IFAs con fecha de vencimiento, ésta debe estar indicada en la etiqueta y en el
928 certificado de análisis. Para intermediarios e IFAs que dispongan de fecha de reanálisis, ésta debe
929 indicarse en la etiqueta y/o certificado de análisis.

930

931 9.44.- Las áreas de acondicionamiento y etiquetado deben inspeccionarse inmediatamente antes de
932 su uso a fin de asegurar que se han retirado los materiales no necesarios para la próxima operación
933 de acondicionamiento. El resultado de esta comprobación, debe documentarse en los registros de
934 producción de lote, en la bitácora de uso del área o mediante otro sistema de documentación.

935

936 9.45.- Los intermediarios e IFAs etiquetados y acondicionados, deben inspeccionarse para asegurar
937 que los envases cuentan con la etiqueta correcta. El resultado de esta inspección debe formar parte
938 de la operación de acondicionamiento. Sus resultados deben registrarse en el registro de producción
939 del lote o en registros de control.

940

941 9.46.- Los envases de intermediarios e IFAs transportados fuera del control del elaborador, se deben
942 precintar de tal manera que si el precinto falta o ha sido forzado, el envase se pondrá en alerta por
943 parte del receptor considerando la posibilidad de que el contenido haya sido alterado.

944

945 **10-ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN**

946

947 **10.1.- Procedimientos de almacenamiento**

948

949 10.10.- Debe haber instalaciones disponibles para almacenar los materiales en las condiciones
950 adecuadas (p. ej. temperatura y humedad controladas, cuando sean necesarios). Deben llevarse
951 registros de estas condiciones si éstas fueran críticas para el mantenimiento de las características del
952 material.

953

954 10.11.- Deben asignarse áreas de almacenamiento separadas para el almacenamiento temporario de
955 materiales en cuarentena, rechazados, devueltos o retirados, a menos que exista un sistema
956 alternativo para prevenir su uso no intencional o no autorizado, antes de que se haya tomado una
957 decisión sobre su destino final.

958

959 **10.2.- Procedimientos de distribución**

960

961 10.20.- Los IFAs e intermediarios sólo pueden ser liberados para su distribución a terceras partes
962 luego de que hayan sido aprobados por la/s unidad/es de calidad. Los IFAs e intermediarios pueden
963 transferirse bajo cuarentena a otra unidad bajo el control de la misma compañía, cuando la/s
964 unidad/es de calidad lo haya/n autorizado, y siempre que existan los controles y documentación
965 apropiados.

966

967 10.21.- Los intermediarios e IFAs deben transportarse de manera de no afectar negativamente su
968 calidad.

969

970 10.22.- Las condiciones especiales de almacenamiento o transporte para un IFA o intermediario
971 deberán constar en la etiqueta.

972

973 10.23.- El elaborador debe asegurarse de que el transportista contratado para el envío de
974 intermediarios o IFAs conoce y sigue las condiciones para un transporte y almacenamiento
975 adecuados.

976

977 10.24.- Debe existir un sistema mediante el cual pueda determinarse fácilmente la distribución de
978 cada lote de intermediario y/o IFA para permitir su retiro en caso necesario.

979

980 **11-CONTROLES DE LABORATORIO**

981

982 **11.1.- Controles generales**

983

984 11.10.- La/s unidad/es de calidad independiente/s debe/n tener a su disposición instalaciones y
985 laboratorios adecuados.

986

987 11.11.- Deben existir procedimientos que describan el muestreo, análisis, aprobación o rechazo de
988 materiales, y el registro y almacenamiento de datos de laboratorio. Los registros de laboratorio se
989 deben llevarse de acuerdo a la Sección 6.6.

990

991 11.12.- Todas las especificaciones, planes de muestreo y procedimientos de análisis deben tener
992 base científica y ser apropiados para asegurar que los materiales de partida, intermediarios, IFAs,
993 etiquetas y material de acondicionamiento cumplen con los estándares de calidad y/o pureza
994 establecidos. Las especificaciones y métodos de análisis deben ser consistentes con los incluidos en
995 la documentación de Registro y archivo. Pueden existir especificaciones adicionales a las del
996 Registro/archivo. Las especificaciones, planes de muestreo y procedimientos de análisis, así como
997 sus modificaciones, deben ser redactadas por la unidad apropiada de la compañía y estar revisados y
998 aprobados por la/s unidad/es de calidad.

999

1000 11.13.- Se deben establecer especificaciones apropiadas para IFAs de acuerdo con los estándares
1001 aceptados y consistentes con el proceso de elaboración. Las especificaciones deben incluir un
1002 control de impurezas (p. ej. impurezas orgánicas, inorgánicas y de solventes residuales). Si el IFA
1003 tiene una especificación para pureza microbiológica, se deben establecer y cumplir los límites de
1004 acción pertinentes para el recuento microbiológico total y de microorganismos objetables. Si el IFA
1005 tiene una especificación para endotoxinas, se deben establecer y cumplir los límites de acción
1006 apropiados.

- 1007 11.14.- Los controles de laboratorio deben seguirse y documentarse en el momento de efectuarse.
1008 Cualquier desviación de los procedimientos existentes debe documentarse y justificarse.
- 1009 11.15.- Cualquier resultado fuera de especificación (OOS) debe ser investigado y documentado de
1010 acuerdo a un procedimiento. El procedimiento debe requerir un análisis de los datos, la evaluación
1011 de la existencia de un problema significativo, asignación de acciones correctivas y conclusiones.
1012 Cualquier nuevo muestreo y/o análisis después de un resultado fuera de especificación debe
1013 realizarse de acuerdo a un procedimiento documentado.
- 1014 11.16.- Los reactivos y soluciones estándar deben prepararse y etiquetarse según procedimientos
1015 escritos. Deberán establecerse fechas límites de uso cuando corresponda.
- 1016 11.17.- El elaborador de IFAs debe disponer de estándares de referencia primarios, cuando
1017 corresponda. El origen de cada uno de ellos debe estar documentado. Deben mantenerse registros
1018 del uso y almacenamiento de cada estándar de referencia primario según las recomendaciones del
1019 proveedor. Los estándares de referencia primarios obtenidos de un proveedor oficialmente
1020 reconocido se emplean normalmente sin analizar si han sido almacenados bajo las condiciones
1021 recomendadas por el proveedor.
- 1022 11.18.- Cuando no se dispone de un estándar de referencia primario proveniente de un proveedor
1023 oficialmente reconocido, se deberá establecer un estándar primario dentro de la compañía. Se
1024 deberán realizar los análisis adecuados para establecer por completo su identidad y pureza. Se debe
1025 mantenerse la documentación de estos ensayos.
- 1026 11.19.- Los estándares de referencia secundarios deben ser preparados, identificados, analizados,
1027 aprobados y almacenados apropiadamente. La idoneidad de cada lote de estándar secundario debe
1028 determinarse antes de utilizarse por primera vez por comparación con un estándar de referencia
1029 primario. Cada lote de estándar de referencia secundario debe reevaluarse periódicamente de
1030 acuerdo a un protocolo escrito.
- 1031 **11.2.- Análisis de intermediarios e IFAs**
- 1032 11.20.- Para cada lote de intermediario o IFA se realizarán los análisis de laboratorio pertinentes
1033 para determinar su conformidad con las especificaciones.
- 1034 11.21.- Se debe establecer para cada IFA un perfil de impurezas que describa las impurezas
1035 presentes (identificadas y no identificadas) en un lote fabricado por un proceso de producción
1036 específico. Debe incluir la identificación o alguna propiedad analítica cualitativa (p. ej. tiempo de
1037 retención), el rango y la clasificación de cada impureza identificada (p. ej. orgánica, inorgánica,
1038 solvente) de cada impureza identificada. Normalmente los perfiles de impurezas dependen del
1039 proceso de elaboración y del origen del IFA. En general, no es necesario para sustancias activas de
1040 origen vegetal o de tejidos animales. Las consideraciones para productos biotecnológicos están
1041 contempladas en la guía Q6B de la ICH.
- 1042 11.22.- El perfil de impurezas debe compararse, a intervalos regulares, con datos históricos para
1043 detectar cambios en el IFA como resultado de modificaciones en materiales de partida, parámetros
1044 de operación de equipos, o en el proceso de elaboración.
- 1045 11.23.- Cuando existan especificaciones de calidad microbiológica, deben realizarse los análisis
1046 microbiológicos correspondientes para cada lote de intermediario o IFA.
- 1047 **11.3.- Validación de procedimientos analíticos** – Véase sección 12.
- 1048 **11.4.- Certificados de análisis**
1049

- 1050 11.40.- Deben emitirse certificados de análisis originales para cada intermediario o IFA cuando se
1051 solicite.
1052
- 1053 11.41.- Los certificados de análisis deben proveer información sobre el nombre del IFA o
1054 intermediario, su grado, el número de lote y la fecha de liberación. Para intermediarios o IFAs con
1055 fecha de vencimiento, ésta constará en la etiqueta y en el certificado de análisis. Para intermediarios
1056 o IFAs con fecha de reanálisis, la fecha constará en la etiqueta y /o en el certificado de análisis.
1057
- 1058 11.42.- El certificado de análisis debe incluir cada ensayo realizado de acuerdo con las
1059 especificaciones compendiadas o del cliente, incluyendo los límites de aceptación y los resultados
1060 numéricos obtenidos (si los resultados del ensayo son numéricos).
1061
- 1062 11.43.- Los certificados de análisis deberán ser fechados y firmados por una persona autorizada de
1063 la/s unidad/es de calidad y deben incluir el nombre, dirección y teléfono del elaborador original. Si
1064 el análisis se lleva a cabo por un reacondicionador o reprocesador, el certificado deberá mostrar el
1065 nombre, dirección y teléfono del mismo y una referencia al nombre del elaborador original.
1066
- 1067 11.44.- Si se emiten nuevos certificados de análisis por o en nombre de un reacondicionador o
1068 reprocesador, agente o comercializador, éstos deben indicar el nombre, dirección y teléfono del
1069 laboratorio que ha efectuado el análisis. Deben contener también una referencia al nombre y
1070 dirección del elaborador original y al certificado de análisis original del lote, adjuntando una copia
1071 del mismo.
- 1072 **11.5.- Monitoreo de la estabilidad de IFAs**
- 1073 11.50.- Debe diseñarse y documentarse un programa de monitoreo para el seguimiento de las
1074 características de estabilidad de los IFAs y los resultados deben utilizarse para confirmar las
1075 condiciones apropiadas de almacenamiento y fechas de reanálisis o vencimiento.
- 1076 11.51.- Los métodos de análisis empleados en ensayos de estabilidad deben estar validados y ser
1077 indicadores de estabilidad.
- 1078 11.52.- Las muestras de estabilidad deben almacenarse en envases que simulen a los que están en el
1079 mercado. Por ejemplo, si la sustancia activa se comercializa en bolsas dentro de envases de cartón,
1080 las muestras de estabilidad se envasarán en bolsas del mismo material y envases pequeños u otros
1081 embalajes cuya composición sea idéntica o similar a la del envase en el mercado.
- 1082 11.53.- Normalmente se someterán al programa de estabilidad los tres primeros lotes comerciales
1083 para confirmar la fecha de vencimiento o reanálisis. Sin embargo, si los datos de estudios previos
1084 demuestran que se puede esperar que la sustancia activa permanezca estable como mínimo durante
1085 dos años, pueden utilizarse menos de tres lotes.
- 1086 11.54.- En lo sucesivo, debe incluirse como mínimo un lote de IFA elaborado por año en el
1087 programa de estabilidad (salvo que no se haya elaborado ninguno ese año), y analizarse como
1088 mínimo anualmente para confirmar la estabilidad.
- 1089 11.55.- Para IFAs con cortos períodos de vida útil, el análisis debe hacerse más frecuentemente.
1090 Por ejemplo, para IFAs de origen biotecnológico o biológico y otros IFAs con una vida útil de un
1091 año o menos, las muestras de estabilidad deben obtenerse y analizarse mensualmente durante los
1092 tres primeros meses y, a partir de ahí, con intervalos de tres meses. Cuando existan datos que
1093 confirmen que la estabilidad del IFA no se ve afectada, podría considerarse la eliminación de algún
1094 punto del programa (p. ej. el control a los nueve meses).
- 1095 11.56.- Cuando corresponda, las condiciones de almacenamiento de las muestras deberán ajustarse
1096 a las indicadas en las directrices de ICH sobre estabilidad.

1097 11.6.- Fechas de vencimiento y de reanálisis

1098 11.60.- Cuando se pretenda enviar un intermediario fuera del control del sistema de gestión de
1099 materiales del elaborador y se asigne una fecha de vencimiento o de reanálisis, deberá disponerse de
1100 información que justifique la estabilidad asignada, por ejemplo: resultados analíticos, datos
1101 publicados.

1102 11.61.- La fecha de vencimiento o de reanálisis de un IFA debe basarse en una evaluación de los
1103 datos derivados de los estudios de estabilidad. La práctica común es emplear fechas de reanálisis en
1104 lugar de vencimiento.

1105 11.62.- Las fechas preliminares de reanálisis o de vencimiento para IFAs pueden estar basadas en
1106 lotes piloto si: (1) el método de elaboración que se ha utilizado con los lotes piloto simula el
1107 proceso de elaboración a escala industrial, y (2) la calidad del IFA obtenido representa el material a
1108 producir a escala industrial.

1109 11.63.-Se debe tomar una muestra representativa del IFA a los efectos de llevar a cabo un reanálisis.

1110 11.7.- Muestras de retención

1111 11.70.- La toma de muestras de retención tiene como finalidad las posibles evaluaciones futuras de
1112 la calidad de los lotes de IFAs. No deben utilizarse para futuros análisis de estabilidad.

1113 11.71.- Las muestras de retención de cada lote de IFA, debidamente identificadas, se deben guardar
1114 hasta un año después de la fecha de vencimiento del lote asignada por el elaborador, o bien, hasta
1115 tres años después de la distribución del lote, la que sea más larga. Para IFAs con fecha de reanálisis,
1116 deberán guardarse durante tres años después de la completa distribución del lote por parte del
1117 elaborador.

1118 11.72.- Las muestras de retención deben almacenarse en el mismo sistema de acondicionamiento
1119 en el cual se almacena el IFA a comercializar, en uno que sea equivalente o que lo proteja aún
1120 mejor. La cantidad de muestra retenida será suficiente como para realizar como mínimo Se
1121 guardarán las cantidades suficientes para realizar como mínimo, dos análisis completos según se
1122 describa en farmacopeas vigentes o, cuando no exista la monografía correspondiente codificada, dos
1123 análisis completos según las especificaciones.

1124 12- VALIDACIÓN**1125 12.1.- Política de validación**

1126 12.10.- Debe documentarse la política general, los propósitos y el enfoque de las validaciones de la
1127 compañía, incluyendo la validación de procesos, procedimientos de limpieza, métodos de análisis,
1128 procedimientos de los controles en proceso, sistemas informatizados y las personas responsables de
1129 diseñar, revisar, aprobar y documentar cada etapa de validación.

1130

1131 12.11.- Los parámetros/atributos críticos deben identificarse durante la etapa de desarrollo o a partir
1132 de los datos históricos y deben definirse los rangos adecuados para que la operación sea
1133 reproducible. Esto incluirá:

1134 a- Definición del IFA en términos de atributos críticos del producto.

1135 b- Identificación de los parámetros del proceso que pueden afectar los atributos críticos de
1136 calidad del IFA.

1137 c- Determinación del intervalo de aceptación de cada parámetro crítico del proceso de
1138 fabricación de rutina y de los controles en proceso.

1139

1140 12.12.- La validación debe extenderse a aquellas operaciones que se han determinado como críticas
1141 para la calidad y pureza del IFA.

1142 **12.2.- Documentación**

1143 12.20.- Debe establecerse por escrito un protocolo de validación que especifique como se llevará a
1144 cabo la validación de un proceso concreto. El protocolo debe ser revisado y aprobado por la/s
1145 unidad/es de calidad y otras unidades afectadas.

1146 12.21.- El protocolo de validación debe especificar los puntos críticos del proceso y los criterios de
1147 aceptación, así como el tipo de validación a llevar a cabo (p. ej. retrospectiva, prospectiva o
1148 concurrente) y el número de repeticiones del proceso necesarias.

1149 12.22.- Se preparará un informe de validación con referencia al protocolo de validación que
1150 resumirá los resultados obtenidos, comentará las desviaciones observadas y extraerá las
1151 conclusiones pertinentes, incluidas las recomendaciones sobre cambios necesarios para corregir las
1152 deficiencias.

1153 12.23.- Se documentará cualquier cambio al protocolo de validación, aportando la justificación
1154 correspondiente.

1155 **12.3.- Calificación**

1156

1157 12.30.- Antes de comenzar con las actividades de validación de proceso se deben efectuar las
1158 calificaciones de los equipos críticos y servicios auxiliares. Normalmente, la calificación se lleva a
1159 cabo mediante la realización de las siguientes actividades, individual o conjuntamente:

1160 a- "Calificación del Diseño (DQ): verificación documentada de que el diseño propuesto de
1161 instalaciones, equipos o sistemas es adecuado para el uso propuesto.

1162 b- "Calificación de Instalación" (IQ): verificación documentada de que los equipos o sistemas
1163 instalados o modificados cumplen con el diseño aprobado, las recomendaciones del
1164 fabricante y/o los requerimientos del usuario.

1165 c- "Calificación operacional o de funcionamiento" (OQ): verificación documentada de que los
1166 equipos o sistemas instalados o modificados funcionan correctamente dentro de los rangos
1167 operacionales esperados.

1168 d- "Calificación de desempeño" (PQ): evidencia documentada de que el equipo y sistemas
1169 auxiliares, conectados entre sí, pueden funcionar de manera efectiva y reproducible según el
1170 método de proceso y especificaciones aprobadas.

1171

1172 **12.4.- Enfoques en la validación de procesos**

1173 12.40.- La validación de un proceso consiste en obtener una evidencia documentada de que el
1174 proceso, operando dentro de los parámetros definidos, es capaz de funcionar de manera eficaz y
1175 reproducible de forma de obtener un intermediario o IFA que cumple con los atributos y
1176 especificaciones de calidad preestablecidos.

1177 12.41.- Existen tres maneras de abordar la validación. La validación prospectiva es la preferida,
1178 pero existen excepciones donde otros enfoques pueden emplearse. Estos enfoques y su aplicabilidad
1179 se describen a continuación.

1180 12.42.- Normalmente se debe realizar una validación prospectiva para todos los procesos de IFAs,
1181 según se describe en el punto 12.12. Debe completarse la validación prospectiva del proceso de un
1182 IFA antes de la distribución comercial del producto medicinal elaborado a partir de ese IFA.

1183 12.43.- La validación concurrente puede aplicarse cuando no existan datos de procesos repetidos de
1184 producción, a causa de la elaboración de un número limitado de lotes del IFA, o de la baja
1185 frecuencia de producción del IFA o porque los lotes de IFA se han elaborado mediante un proceso
1186 validado que ha sido modificado. Se puede realizar la distribución comercial del producto medicinal
1187 elaborado a partir de ese IFA antes de que se concluya la validación concurrente, basándose en un
1188 análisis exhaustivo y en un monitoreo completo de los lotes del IFA involucrados.

1189 12.44.- La validación retrospectiva es aceptable, como excepción, para procesos bien establecidos,
1190 donde no se hayan observado variaciones significativas en la calidad del IFA debido a cambios en
1191 los materiales de partida, equipos, sistemas, instalaciones o en el proceso de producción. La
1192 validación retrospectiva puede utilizarse cuando:

1193 (1) - Se han identificado los atributos críticos de calidad y los parámetros críticos del proceso.

1194 (2) - Se han establecido criterios de aceptación y controles en proceso apropiados.

1195 (3)- No se han producido fallas significativas en el producto/proceso atribuibles a causas
1196 diferentes a errores del operador o fallas del equipo, no relacionadas con la adecuabilidad del
1197 mismo.

1198 (4)- Se ha establecido el perfil de impurezas para el IFA en cuestión.

1199 12.45.- Los lotes seleccionados para validación retrospectiva deben ser representativos de todos los
1200 lotes fabricados durante el período de revisión, incluyendo los lotes que no cumplieron
1201 especificaciones. El número de lotes debe ser suficiente para demostrar la consistencia del proceso.
1202 Pueden analizarse muestras de retención para obtener los datos necesarios para realizar la
1203 validación retrospectiva.

1204 **12.5.- Programa de validación del proceso**

1205 12.50.- El número de lotes necesarios para la validación dependerá de la complejidad del proceso o
1206 de la magnitud del cambio en el proceso que se esté considerando. Para validaciones concurrentes y
1207 prospectivas, se usará como guía tres lotes de producción consecutivos y satisfactorios, sin
1208 embargo, pueden darse situaciones donde deba garantizarse un mayor número de lotes para
1209 demostrar la reproducibilidad del proceso (p. ej. procesos complejos de producción de IFAs o
1210 procesos de fabricación de larga duración). Para la validación retrospectiva deben evaluarse datos
1211 de entre diez y treinta lotes consecutivos, para establecer la reproducibilidad del proceso,
1212 pudiéndose reducir esta cifra si se justifica debidamente.

1213 12.51.- Debe haber un control y seguimiento de los parámetros críticos del proceso durante los
1214 estudios de validación del mismo. No es necesario incluir en la validación del proceso aquellos
1215 parámetros no relacionados con la calidad, como por ejemplo, variables que se controlan para
1216 minimizar el consumo de energía o el uso de los equipos.

1217 12.52.- La validación del proceso debe confirmar que el perfil de impurezas de cada IFA se
1218 encuentra dentro de los límites especificados. El perfil de impurezas debe ser comparable o mejor
1219 que los correspondientes a datos del histórico, al perfil determinado durante el desarrollo o al de los
1220 lotes utilizados en ensayos clínicos y toxicológicos, cuando corresponda.

1221 **12.6.- Revisión periódica de los sistemas validados**

1222 12.60.- Los procesos y sistemas deben ser evaluados periódicamente para verificar que siguen
1223 operando de manera validada. Normalmente, no será necesaria una revalidación cuando no se hayan
1224 hecho cambios significativos en el proceso o sistema, y una revisión de calidad confirme que el
1225 proceso o sistema produce de manera consistente material que cumple sus especificaciones.

12.7.- Validación de limpieza

1226

1227

1228

1229

1230

1231

1232

1233

1234

1235

1236

1237

1238

1239

1240

1241

1242

1243

1244

1245

1246

1247

1248

1249

1250

1251

1252

1253

1254

1255

1256

1257

1258

1259

1260

1261

1262

1263

1264

1265

1266

1267

1268

1269

1270

1271

1272

1273

1274

1275

1276

1277

1278

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

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

12.72.- El protocolo de validación de limpieza debe describir los equipos a limpiar, procedimientos de limpieza, materiales, niveles de limpieza aceptables, parámetros a monitorear y controlar, así como los métodos analíticos a emplear. El protocolo indicará también el tipo de muestras a tomar y como éstas deben recolectarse y etiquetarse.

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

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

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

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

12.8.- Validación de métodos analíticos

12.80.- Los métodos analíticos deben validarse a no ser que estén incluidos en la edición actual de una farmacopea oficial u otras referencias oficialmente reconocidas. No obstante, deberá

1279 comprobarse y documentarse que todos los métodos de análisis son adecuados en las condiciones
1280 reales de uso.

1281 12.81.- Los métodos deben validarse teniendo en cuenta las directrices ICH de validación de
1282 métodos analíticos. El grado de validación analítica realizada deberá reflejar el propósito del
1283 análisis y la etapa del proceso de producción del IFA.

1284
1285 12.82.- Antes de comenzar una validación de los métodos analíticos, deberá disponerse de la
1286 adecuada calificación de los equipos analíticos a emplear.

1287
1288 12.83.- Se deben mantener registros completos de cualquier modificación de un método analítico
1289 validado. Estos registros deben incluir las razones de dicha modificación así como los datos
1290 pertinentes para verificar que la modificación da resultados tan exactos y fiables como el método
1291 anteriormente establecido.

1292

1293 **13-CONTROL DE CAMBIOS**

1294 **13.- Control de cambios**

1295 13.10.- Debe establecerse un sistema formal de control de cambios para evaluar todos los cambios
1296 que puedan afectar a la producción o control de intermediarios o IFAs.

1297 13.11.- Los procedimientos escritos deben contemplar la identificación, documentación, revisión y
1298 aprobación de cambios en materiales de partida, especificaciones, métodos analíticos, instalaciones,
1299 sistemas auxiliares, equipos (incluyendo hardware informático), etapas del proceso, material de
1300 acondicionamiento y etiquetado, y en los software informáticos.

1301 13.12.- Cualquier propuesta de cambio que afecte a las BPF deberá redactarse, revisarse y aprobarse
1302 por los departamentos adecuados, y revisarse y aprobarse por la/s unidad/es de calidad.

1303 13.13.- Se deberá evaluar el impacto potencial del cambio propuesto sobre la calidad del
1304 intermediario o IFA. Un sistema de clasificación puede ayudar a determinar el nivel de análisis,
1305 validación y documentación requerida para justificar los cambios en un proceso validado. Los
1306 cambios pueden clasificarse (p. ej. como mayores o menores) según la naturaleza y extensión de los
1307 mismos y según los efectos que estos cambios puedan provocar en el proceso. Se decidirán en base
1308 a un criterio científico los análisis y estudios de validación adicionales necesarios para la
1309 justificación de un cambio en un proceso validado.

1310 13.14.- Cuando se implementan los cambios aprobados deberán tomarse medidas para asegurar
1311 que todos los documentos afectados han sido revisados.

1312 13.15.- Deberá realizarse una evaluación sobre los primeros lotes elaborados o analizados tras la
1313 implementación del cambio aprobado.

1314 13.16.- En el caso de cambios críticos deben evaluarse los posibles efectos sobre las fechas de
1315 vencimiento o reanálisis. Si es necesario deberán someterse muestras de intermediarios y/o IFAs,
1316 elaborados por el proceso modificado, a un programa de estabilidad acelerada y/o al programa de
1317 seguimiento de la estabilidad.

1318 13.17.- Se debe informar a los elaboradores de formas farmacéuticas de los cambios establecidos en
1319 el proceso de producción y en los procedimientos de control que pudieran afectar la calidad del
1320 IFA.

1321 **14-RECHAZO Y REUTILIZACIÓN DE MATERIALES**

1322 **14.1- Rechazo**

1323 14.10.- Los intermediarios e IFAs que no cumplan las especificaciones establecidas deben
1324 identificarse como tales y colocarse en cuarentena. Estos intermediarios e IFAs pueden ser
1325 reprocesados o retrabajados según se describe a continuación. Debe registrarse el destino final de
1326 los materiales rechazados.

1327 **14.2.- Reprocesamiento**

1328 14.20.- Generalmente se considera una práctica aceptable la reincorporación en el proceso de un
1329 intermediario o IFA, (incluyendo aquellos que no cumplen especificaciones), y su reprocesado
1330 mediante la repetición de una etapa de cristalización u otras etapas de manipulación física o química
1331 que forman parte del proceso establecido (p. ej. destilación, filtración, cromatografía, molienda). No
1332 obstante, si se emplea el reprocesado en la mayoría de los lotes, dicho reprocesado deberá incluirse
1333 como parte del proceso de elaboración estándar.

1334 14.21.- Se considera parte del procedimiento habitual el continuar con una etapa del proceso
1335 después de que algún control en proceso demuestre que ésta ha sido incompleta. Esta práctica no se
1336 considera un reproceso.

1337 14.22.- Se considera reproceso, la reincorporación en el proceso de un material que no haya
1338 reaccionado y la repetición de una reacción química, a no ser que sea parte del proceso establecido.
1339 Este tipo de reproceso deberá previamente ser cuidadosamente evaluado para asegurar que la
1340 calidad del intermediario o IFA no se vea afectada negativamente debido a la formación de
1341 subproductos o materiales que hayan reaccionado en exceso.

1342 **14.3.- Retrabajo**

1343 14.30.- Antes de tomar la decisión de una reelaboración de lotes que no cumplen con los estándares
1344 y las especificaciones establecidos, se debe llevar a cabo una investigación de las razones de la no-
1345 conformidad.

1346 14.31.- Los lotes que han sido reelaborados deberán someterse a evaluación, análisis y test de
1347 estabilidad (si así se justifica) junto con la documentación apropiada para demostrar que el producto
1348 obtenido es de calidad equivalente a la de los lotes elaborados por el proceso original.
1349 Frecuentemente, para los retrabajos, el enfoque de validación apropiado es la validación
1350 concurrente. Mediante un protocolo debe definirse el método de retrabajo, cómo va a realizarse y
1351 los resultados esperados. Así, aun cuando solamente exista un lote para retrabajar, se puede elaborar
1352 un informe que permita liberar el lote una vez hallado conforme en todos sus aspectos.

1353 14.32.- Los procedimientos deben incluir una comparación entre el perfil de impurezas de cada lote
1354 reelaborado con el de los lotes elaborados por el proceso establecido. Si los métodos analíticos de
1355 rutina no resultan adecuados para caracterizar el lote retrabajado, deberán utilizarse métodos
1356 adicionales.

1357 **14.4.- Recuperación de materiales y solventes**

1358 14.40.- La recuperación (p. ej. de aguas madres o de filtrados) de reactivos, intermediarios o IFAs
1359 se considera aceptable, siempre y cuando existan procedimientos aprobados y los materiales
1360 recuperados cumplan con las especificaciones adecuadas para el uso al que estén destinados.

1361 14.41.- Los solventes pueden recuperarse y reutilizarse en el mismo proceso o en procesos
1362 diferentes, siempre que los métodos de recuperación incluyan controles que aseguren que cumplen
1363 los niveles de calidad pertinentes antes de reutilizarse o mezclarse con otros materiales aprobados.

1364 14.42.- Los solventes y reactivos nuevos y recuperados se pueden mezclar si el análisis apropiado
1365 demuestra que son adecuados para los procesos en los cuales vayan a utilizarse.

1366 14.43.- El uso de solventes recuperados, aguas madres u otros materiales recuperados debe
1367 documentarse de manera adecuada.

1368 **14.5.- Devoluciones**

1369
1370 14.50.- Los intermediarios o IFAs devueltos deben ser identificados como tales y colocados en
1371 cuarentena.

1372
1373 14.51.- Si las condiciones bajo las cuales los intermediarios o IFAs fueron devueltos o almacenados
1374 (antes o durante su devolución), o el estado de los contenedores hacen dudar de su calidad, los
1375 intermediarios o IFAs devueltos deberán reprocesarse, reelaborarse o destruirse, según convenga.

1376
1377 14.52.- Se deben mantener registros de los intermediarios o IFAs devueltos, incluyendo:

1378 a- Nombre y dirección del consignatario.

1379 b- Nombre del intermediario o IFA, número de lote y cantidad devuelta.

1380 c- Motivo de la devolución.

1381 d- Uso o disposición del intermediario o IFA devuelto.

1382

1383 **15-RECLAMOS Y RETIROS DEL MERCADO**

1384

1385 15.10.- Todos los reclamos relacionados con la calidad, ya se reciban de forma verbal o escrita,
1386 deben ser registrados e investigados de acuerdo a un procedimiento escrito.

1387

1388 15.11.- Los registros de reclamos deben incluir:

1389 a- Nombre y dirección del reclamante.

1390 b- Nombre (y, cuando corresponda, título) y número de teléfono de la persona que efectúa el
1391 reclamo.

1392 c- Naturaleza del reclamo (incluyendo nombre y número de lote del IFA).

1393 d- Fecha de recepción del reclamo.

1394 e- Acción tomada inicialmente (incluyendo fechas e identificación de la persona que tomó la
1395 acción).

1396 f- Cualquier acción de seguimiento emprendida.

1397 g- Respuesta dada al reclamante (incluyendo la fecha en que se envió).

1398 h- Decisión final con respecto al intermediario o IFA.

1399

1400 15.12.- Se deberán mantener registros de los reclamos para evaluar tendencias, frecuencias
1401 relacionadas con el producto y severidad, con el objeto de tomar medidas adicionales y, si
1402 corresponde, medidas correctivas inmediatas.

1403

1404 15.13.- Debe existir un procedimiento escrito que defina las circunstancias bajo las cuales debería
1405 considerarse un retiro del mercado de un intermediario o IFA.

1406

1407 15.14.- El procedimiento de retiro del mercado debe designar quién será responsable de evaluar la
1408 información, cómo se debe iniciar un retiro, quién debe ser informado sobre el mismo y cómo debe
1409 tratarse el producto retirado.

1410

1411 15.15.- En caso de una situación seria o con potencial riesgo de vida, se debe informar a las
1412 autoridades sanitarias locales, nacionales y/o internacionales, y solicitar sus recomendaciones.

1413

1414

1415 16-ELABORADORES CONTRATADOS (INCLUYENDO LABORATORIOS)

1416

1417 16.10.- Todos los elaboradores y laboratorios contratados deben cumplir los requisitos de BPF
1418 definidos en esta guía. Se debe prestar especial atención a la prevención de la contaminación
1419 cruzada y al mantenimiento de la trazabilidad.

1420

1421 16.11.- Los laboratorios y elaboradores contratados deben ser evaluados por el agente contratante
1422 para asegurar que las operaciones que tienen lugar en las instalaciones del agente contratado
1423 cumplen BPF.

1424

1425 16.12.- Debe existir un contrato o acuerdo formal escrito y aprobado entre contratante y contratado
1426 que defina en detalle las responsabilidades de cada parte en cuanto a BPF, incluyendo las medidas
1427 de calidad.

1428

1429 16.13.- El contrato debe permitir al agente contratante auditar las instalaciones del agente
1430 contratado respecto al cumplimiento de BPF.

1431

1432 16.14.- Cuando se permita la subcontratación, el contratado no pasará a un tercero ninguna parte del
1433 trabajo que le haya sido confiado con arreglo al contrato sin que el contratante lo haya evaluado y
1434 aprobado previamente.

1435

1436 16.15.- Los registros de elaboración y análisis deben mantenerse en el lugar donde se realiza la
1437 actividad y estar fácilmente disponibles.

1438

1439 16.16.- No deben realizarse cambios en el proceso, equipos, métodos analíticos, especificaciones u
1440 otros requisitos contractuales a no ser que el contratante esté informado y apruebe los cambios.

1441

**1442 17- AGENTES INTERMEDIARIOS, COMERCIALIZADORES, DISTRIBUIDORES,
1443 FRACCIONADORES, REENVASADORES Y REETIQUETADORES**

1444

1445 17.1.- Ámbito de aplicación

1446

1447 17.10.- Esta sección aplica a cualquier parte que, no tratándose del elaborador original, pueda
1448 comercializar y/o adquirir, fraccionar, reenvasar, reetiquetar, distribuir o almacenar un
1449 intermediario o IFA.

1450

1451 17.11.- Todos los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores,
1452 reenvasadores y reetiquetadores cumplirán las BPF según se definen en esta guía.

1453

1454 17.2.- Trazabilidad de los IFAs e intermediarios distribuidos

1455

1456 17.20.- Los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores,
1457 reenvasadores y reetiquetadores dispondrán de la trazabilidad completa de los IFAs o
1458 intermediarios que distribuyan. Los documentos que deben mantenerse y estar disponibles incluyen:

1459

a- Identidad del elaborador original.

1460

b- Dirección del elaborador original.

1461

c- Órdenes de compra o pedidos.

1462

d- Documentos relacionados al transporte.

1463

e- Documentos de recepción.

- 1464 f- Nombre o designación del IFA o intermediario.
1465 g- Número de lote del elaborador.
1466 h- Registros de transporte y distribución.
1467 i- Todos los Certificados de Análisis originales, incluyendo los del elaborador original.
1468 j- Fecha de vencimiento o reanálisis.

1469

1470 **17.3.- Gestión de la Calidad**

1471

1472 17.30.- Los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores,
1473 reenvasadores y reetiquetadores deben establecer, documentar e implementar un sistema efectivo de
1474 gestión de la calidad tal como se especifica en la Sección 2.

1475

1476 **17.4.- Fraccionamiento, reenvasado, reetiquetado y almacenamiento de IFAs e intermediarios**

1477

1478 17.40.- El fraccionamiento, reenvasado, reetiquetado y almacenamiento del IFA o del intermediario
1479 debe realizarse bajo adecuadas normas de BPF, tal como se estipula en esta guía, para evitar
1480 confusiones y pérdidas de identidad o pureza del intermediario o IFA.

1481

1482 17.41.- El fraccionamiento y reenvasado se realizará bajo condiciones ambientales apropiadas para
1483 evitar la contaminación o contaminación cruzada.

1484

1485 **17.5.- Estabilidad**

1486

1487 17.50.- Si el IFA o intermediario es reenvasado en un tipo de envase diferente al utilizado por el
1488 elaborador, se llevarán a cabo estudios de estabilidad para justificar las fechas de vencimiento o
1489 reanálisis asignadas.

1490

1491 **17.6.- Transferencia de la información**

1492

1493 17.60.- Los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores,
1494 reenvasadores y reetiquetadores deberán transferir toda la información de calidad y la
1495 documentación de registro recibida del elaborador del IFA o intermediario, al cliente y viceversa.

1496

1497 17.61.- El agente intermediario, comercializador, distribuidor, fraccionador, reenvasador o
1498 reetiquetador que suministra el intermediario o IFA debe proporcionar al cliente el nombre del
1499 elaborador original y el/los número/s de lote suministrados.

1500

1501 17.62.- El agente debe proveer también la identidad del elaborador original a las autoridades
1502 regulatorias, incluyendo la autorización de funcionamiento emitida por la Autoridad Sanitaria del
1503 país de origen, cuando así lo requieran. El elaborador original puede responder a las autoridades
1504 regulatorias directamente o a través de sus agentes autorizados, dependiendo de la relación legal
1505 entre éstos y el elaborador original del IFA o intermediario (en este contexto "autorizado" significa
1506 autorizado por el elaborador).

1507

1508 17.63.- Deben cumplirse los requisitos especificados para los certificados de análisis incluidos en la
1509 Sección 11.4.

1510

1511 **17.7.- Tratamiento de reclamos y retiros del mercado**

1512

1513 17.70.- Los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores,
1514 reenvasadores o reetiquetadores deben mantener registros de los reclamos y retiros del mercado, tal

1515 como se especifica en la Sección 15, para todos aquellos reclamos y retiros de mercado que lleguen
1516 a su conocimiento.

1517

1518 17.71.- Si la situación lo exige, los agentes intermediarios, comercializadores, distribuidores,
1519 fraccionadores, reenvasadores o reetiquetadores deberán revisar los reclamos junto con el
1520 elaborador original del IFA o del intermediario para determinar si debe iniciarse alguna acción
1521 adicional, o bien con otros clientes que puedan haber recibido el intermediario o IFA, o bien con las
1522 autoridades regulatorias. La investigación de la causa del reclamo o del retiro del mercado debe ser
1523 efectuada y documentada por la parte correspondiente.

1524

1525 17.72.- Cuando un reclamo esté referido al elaborador original del IFA o del intermediario, el
1526 registro mantenido por los agentes, intermediarios, comercializadores, distribuidores,
1527 fraccionadores, reenvasadores o reetiquetadores debe incluir cualquier respuesta recibida del
1528 elaborador original (incluyendo la fecha e información proporcionada).

1529

1530 **17.8.- Tratamiento de las devoluciones**

1531

1532 17.80.- Las devoluciones deben tratarse tal como se especifica en la Sección 14.52. Los agentes
1533 intermediarios, comercializadores, distribuidores, fraccionadores, reenvasadores y reetiquetadores
1534 deben mantener la documentación relativa a los IFAs o intermediarios devueltos.

1535

1536 **18- CONSIDERACIONES ESPECIALES PARA INGREDIENTES** 1537 **FARMACÉUTICOS ACTIVOS ELABORADOS POR FERMENTACIÓN O** 1538 **CULTIVO CELULAR**

1539

1540 **18.1.- Generalidades**

1541

1542 18.10.- Este capítulo está destinado para abordar los controles específicos de los intermediarios y
1543 las sustancias activas fabricados por cultivo celular o fermentación empleando organismos naturales
1544 o recombinantes, que no se hayan tratado detalladamente en los capítulos anteriores. No se pretende
1545 que ésta sea una sección independiente. En general, serán de aplicación los principios de BPF de los
1546 otros capítulos de este documento. Adviértase que los principios de fermentación para procesos
1547 "clásicos" de producción de moléculas pequeñas y para procesos que utilizan microorganismos
1548 recombinantes o no recombinantes para la producción de proteínas y/o polipéptidos son los mismos,
1549 aún cuando el nivel de control pueda diferir. Donde aplique, en esta sección se tratarán estas
1550 diferencias. En general, el nivel de control de los procesos biotecnológicos empleados en la
1551 producción de proteínas y polipéptidos es mayor que el de los procesos clásicos de fermentación.

1552

1553 18.11.- El término "proceso biotecnológico" se refiere al empleo de células o de organismos, que se
1554 han creado o modificado por técnicas de ADN recombinante, hibridoma u otras tecnologías para
1555 producir sustancias activas. Los IFAs producidos por procesos biotecnológicos consisten
1556 normalmente en sustancias de elevado peso molecular, como proteínas o polipéptidos, para los que
1557 esta sección proporciona una guía específica. Ciertas sustancias activas de bajo peso molecular,
1558 tales como antibióticos, aminoácidos, vitaminas e hidratos de carbono también pueden prepararse
1559 por técnicas de ADN recombinante. El nivel de control de estos tipos de sustancias activas es
1560 similar al empleado en los procesos de fermentación clásica.

1561

1562 18.12.- El término "fermentación clásica" se refiere a los procesos que emplean microorganismos
1563 existentes en la naturaleza y/o modificados por métodos convencionales (p. ej. irradiación o
1564 mutagénesis química) para producir sustancias activas. Las sustancias activas preparadas por
1565 fermentación clásica son normalmente productos de bajo peso molecular como los antibióticos,
1566 aminoácidos, vitaminas e hidratos de carbono.

1567

1568 18.13.- La producción de IFAs o de intermediarios por cultivos celulares o fermentación implica
1569 procesos biológicos como cultivos celulares o de extracción y purificación de materiales procedente
1570 de organismos vivos. Nótese que pueden existir etapas de proceso adicionales, tales como una
1571 modificación físico-química, que son parte del proceso de fabricación. Los materiales de partida
1572 empleados (p.ej. medios de cultivo, buffers) pueden ser una fuente potencial de contaminantes
1573 biológicos. Según su origen, método de preparación y el uso al que se destine el intermediario o el
1574 IFA, puede ser necesario un control de la carga biológica, de contaminación viral y/o de
1575 endotoxinas durante la fabricación y monitoreo del proceso en determinadas etapas.
1576

1577 18.14.- Deben establecerse controles apropiados en todas las etapas de fabricación para garantizar la
1578 calidad de los intermediarios y/o de los IFAs. Aun cuando esta guía comienza en la etapa de cultivo
1579 celular/fermentación, las etapas previas (p. ej. generación, caracterización y mantenimiento de
1580 bancos celulares) deben realizarse bajo los controles adecuados. Esta guía tendrá aplicación a partir
1581 del momento en que un vial de células es retirado del banco celular para ser utilizado en
1582 elaboración.
1583

1584 18.15.- Para minimizar la contaminación, los equipos y el entorno dispondrán de controles
1585 apropiados. Los criterios de aceptación para la calidad del ambiente, y la frecuencia de
1586 control o seguimiento dependerán de la etapa del proceso y las condiciones de producción
1587 (equipos cerrados, abiertos o confinados).
1588

1589 18.16.- En general, los controles en proceso deben tener en cuenta:

1590 - el mantenimiento del banco celular de trabajo,

1591 - una apropiada inoculación y expansión del cultivo,

1592 - el control de los parámetros críticos de operación durante el cultivo celular o la
1593 fermentación,

1594 - el seguimiento del proceso de crecimiento celular, de la viabilidad (para la mayoría de los
1595 procesos de cultivo celular) y de la productividad, de corresponder,

1596 - procedimientos de recolección (cosecha) y purificación que eliminen células, residuos
1597 celulares y componentes de los medios de cultivo protegiendo a su vez al intermediario o al
1598 IFA de la contaminación (en particular de naturaleza microbiológica) y de la pérdida de
1599 calidad,

1600 - seguimiento de la carga biológica y si es necesario, de los niveles de endotoxinas en las
1601 etapas adecuadas del proceso, y

1602 - los aspectos específicos de seguridad viral, tal como se describen en la guía de ICH Q5A "Quality
1603 of Biotechnological products: Viral safety evaluation of Biotechnology products derived from cell
1604 lines of Human or Animal origin".
1605

1606 18.17.- Cuando sea apropiado, se debe demostrar la remoción de componentes del medio,
1607 proteínas de la célula huésped, impurezas relacionadas con el proceso o con el producto y otros
1608 contaminantes.
1609

1610 **18.2.- Mantenimiento y documentación del banco celular**

1611
1612 18.20.- El acceso a los bancos celulares debe estar limitado al personal autorizado.
1613

1614 18.21.- Los bancos celulares se deben mantener en las condiciones de almacenamiento
1615 diseñadas para permitir la viabilidad y evitar la contaminación.
1616

1617 18.22.- Deben mantenerse registros de uso de cada vial de bancos celulares y de sus
1618 condiciones de almacenamiento.

1619
1620 18.23.- Cuando corresponda, los bancos celulares deben ser monitoreados
1621 periódicamente para determinar si son adecuados para su uso.

1622
1623 18.24.- Se puede obtener información más completa sobre lo bancos celulares siguiendo
1624 las directrices de ICH Q5D "Quality of Biotechnological products: Derivation and
1625 characterization of cell substrates used for production of Biotechnological /Biological
1626 products"

1627
1628 **18.3.- Cultivo celular /fermentación**

1629
1630 18.30.- Cuando sea necesaria la adición aséptica de substratos celulares, medios, buffers o
1631 gases, se deben usar, siempre que sea posible, sistemas cerrados o segregados. Si la
1632 inoculación inicial o las subsiguientes transferencias o adiciones (medios, buffers) se
1633 realizan en recipientes abiertos, deberán existir procedimientos y controles para minimizar
1634 la contaminación.

1635
1636 18.31.- Cuando la calidad del IFA pudiera verse afectada por contaminación
1637 microbiológica, las operaciones con recipientes abiertos se deben realizar en cabinas de
1638 seguridad biológica o en ambientes controlados similares.

1639
1640 18.32.- El personal debe estar equipado y vestido adecuadamente y tomar precauciones
1641 especiales en el manejo de los cultivos.

1642
1643 18.33.- Se deben monitorear los parámetros críticos (p. ej. temperatura, pH, velocidad de
1644 agitación, adición de gases, presión) para asegurar consistencia con respecto al proceso
1645 establecido. Se deben controlar además, cuando corresponda, el crecimiento celular, la
1646 viabilidad (en la mayoría de procesos de cultivo celular) y la productividad. Los parámetros
1647 críticos pueden variar de un proceso a otro, y para la fermentación clásica, ciertos
1648 parámetros como la viabilidad celular, pueden no ser monitoreados.

1649
1650 18.34.- El equipamiento para cultivo celular se debe limpiar y esterilizar después de su uso.
1651 El equipamiento para fermentación se debe limpiar, desinfectar o esterilizar, según
1652 corresponda.

1653
1654 18.35.- Cuando sea apropiado, los medios de cultivo deben ser esterilizados antes del uso,
1655 para proteger la calidad del IFA.

1656
1657 18.36.- Deben existir procedimientos adecuados para detectar contaminaciones y
1658 determinar el curso de acción a tomar. Entre ellos se incluirán los procedimientos para
1659 determinar el impacto de la contaminación sobre el producto y aquellos procedimientos
1660 para descontaminar el equipo y acondicionarlo para su uso en lotes sucesivos. Los
1661 organismos extraños detectados durante los procesos de fermentación se deben identificar
1662 adecuadamente y se debe evaluar el efecto de su presencia en la calidad del producto. El
1663 resultado de dicha evaluación se debe tomar en consideración en la disposición del
1664 material producido.

1665
1666 18.37.- Se deben mantener registros de los eventos de contaminación.

1667
1668 18.38.- Según los casos, los equipos compartidos (multiproductos) pueden requerir ensayos
1669 adicionales tras la limpieza entre campañas, para minimizar la contaminación cruzada.

1670

18.4.- Recolección, aislamiento y purificación.

1671

1672

1673

1674

1675

1676

1677

1678

1679

1680

1681

1682

1683

1684

1685

1686

1687

1688

1689

1690

1691

1692

1693

1694

1695

1696

1697

1698

1699

1700

1701

1702

1703

1704

1705

1706

1707

1708

1709

1710

1711

1712

1713

1714

1715

1716

1717

1718

1719

1720

1721

1722

1723

18.40.- Las etapas de recolección, ya sean para la remoción de células o componentes celulares o para recoger componentes celulares tras la ruptura celular, deben realizarse en equipos y áreas diseñados para minimizar la contaminación.

18.41.- Los procedimientos de recolección y purificación deben ser adecuados para remover o inactivar el microorganismo productor, los desechos celulares y los componentes del medio de cultivo, mientras minimizan la degradación, contaminación y pérdida de calidad, con el fin de asegurar que la calidad del intermediario o sustancia activa que se recupera se mantenga.

18.42.- Todos los equipos empleados se deben limpiar y desinfectar después de su uso. Sin embargo, se admite la elaboración de lotes sucesivos sin limpieza intermedia, si se demuestra que no se compromete la calidad del intermediario o sustancia activa.

18.43.- Cuando se utilicen sistemas abiertos, la purificación deberá realizarse bajo condiciones ambientales adecuadas para la conservación de la calidad del producto.

18.44.- Si el equipo se va a utilizar para más de un producto, puede ser necesario disponer de controles adicionales, como resinas cromatográficas dedicadas o análisis adicionales.

18.5.- Etapas de remoción e inactivación viral.

18.50.- Para información más específica seguir las directrices de ICH Q5A "Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin".

18.51.- Las etapas de remoción e inactivación viral son pasos críticos para algunos procesos biotecnológicos y deben llevarse a cabo dentro de sus parámetros validados.

18.52.- Se deben tomar precauciones adecuadas para evitar la posible contaminación viral entre las etapas previas y posteriores a la remoción / inactivación del virus. Por consiguiente, el trabajo en equipos abiertos se debe realizar en zonas separadas de otras actividades de producción y con unidades separadas de tratamiento de aire.

18.53.- Normalmente el mismo equipo no se utiliza para distintas etapas de purificación. Sin embargo, si esto ocurriera, dicho equipose debe limpiar y desinfectar adecuadamente antes de ser reutilizado. Se deben tomar las precauciones necesarias para evitar un posible arrastre de virus (p.ej. a través del ambiente o del equipo) procedentes de etapas anteriores.

19.- GLOSARIO**Aguas madres**

El líquido residual que queda después de los procesos de cristalización o aislamiento. Puede contener materiales sin reaccionar, intermediarios, restos del IFA y/o impurezas. Puede emplearse en otros procesos.

Calibración

1724 La demostración de que un instrumento o dispositivo particular produce resultados dentro de los
1725 límites especificados cuando se compara con un patrón de referencia o trazable a través de una serie
1726 de mediciones apropiadas.

1727

1728 **Calificación**

1729 Acción de probar y documentar que los equipos o sistemas auxiliares se han instalado
1730 adecuadamente, funcionan correctamente y producen realmente los resultados esperados. La
1731 calificación es una parte de la validación, sin embargo, sólo las etapas individuales de calificación
1732 no constituyen una validación de proceso.

1733

1734 **Carga microbiológica**

1735 Nivel y tipo (objetables o no) de microorganismos que pueden estar presentes en materias primas,
1736 materiales de partida de IFAs, intermediarios o IFAs. No debe considerarse contaminación a menos
1737 que se excedan los niveles o se detecten microorganismos objetables definidos.

1738

1739 **Coadyuvantes del proceso**

1740 También llamados auxiliares de proceso. Materiales, excluyendo solventes, empleados como ayuda
1741 en la elaboración de un intermediario o IFA que no participan directamente en la reacción química
1742 (p. ej. coadyuvantes de filtración, carbón activado, etc.).

1743

1744 **Contaminación**

1745 La introducción no deseada de impurezas de naturaleza química o microbiológica, o de sustancias
1746 extrañas, dentro de un material de partida, intermediario o IFA durante la producción, muestreo,
1747 envasado o reenvasado, almacenamiento o transporte.

1748

1749 **Contaminación cruzada**

1750 Contaminación de un material o producto con otro material o producto.

1751

1752 **Control de la Calidad (QC)**

1753 Verificación o ensayo para comprobar que se cumplen las especificaciones.

1754 **Controles en proceso**

1755 Verificaciones efectuadas durante la producción para monitorear y, de ser necesario, ajustar el
1756 proceso y/o asegurar que el intermediario o IFA cumple con sus especificaciones.

1757

1758 **Criterios de aceptación**

1759 Límites numéricos, rangos u otras medidas adecuadas para la aceptación de los resultados de
1760 ensayos.

1761

1762 **Crítico**

1763 Describe una etapa, condición del proceso, requerimiento de ensayo, u otros parámetros o aspectos
1764 relevantes que deben controlarse dentro de los criterios preestablecidos para asegurar que el IFA
1765 cumple sus especificaciones.

1766

1767 **Cuarentena**

1768 Estado de materiales aislados físicamente o por otros medios eficaces, pendientes de ser
1769 posteriormente aprobados o rechazados.

1770

1771 **Desviación**

1772 Desvío de la instrucción aprobada o del estándar establecido.

1773

1774 **Elaboración/Fabricación**

1775 Todas aquellas operaciones de recepción de materiales, producción, envasado, reenvasado,
1776 etiquetado, reetiquetado, control de calidad, liberación, almacenamiento y distribución de IFAs y
1777 sus controles relacionados.

1778

1779 **Elaborador contratado**

1780 Un elaborador que realiza algunos aspectos de la elaboración en nombre del elaborador original.

1781

1782 **Especificación**

1783 Un listado de los ensayos, referencias a métodos analíticos y criterios de aceptación adecuados
1784 siendo estos límites numéricos, rangos u otros criterios para el ensayo descrito. Establece un
1785 conjunto de criterios que debe cumplir un material para ser considerado aceptable para el uso
1786 propuesto. “Conforme a especificación” indica que el material, cuando se analiza según los
1787 procedimientos analíticos indicados, cumple los criterios de aceptación establecidos.

1788

1789 **Estándar de referencia primario**

1790 Sustancia que ha demostrado, mediante un conjunto extenso de ensayos analíticos, ser un material
1791 auténtico de elevada pureza. Este estándar puede ser: (1) obtenido de un organismo reconocido
1792 oficialmente, o (2) preparado mediante síntesis independiente, o (3) obtenido de material de
1793 producción disponible de elevada pureza, o (4) preparado por purificación ulterior de un material de
1794 producción existente.

1795

1796 **Estándar de referencia secundario**

1797 Una sustancia de pureza y calidad establecida por comparación con un estándar de referencia
1798 primario, utilizada como estándar de referencia para los análisis de laboratorio de rutina.

1799

1800 **Fecha de vencimiento**

1801 La fecha indicada en el envase o etiqueta de un IFA, designando el período de tiempo durante el
1802 cual se espera que el IFA permanezca dentro de las especificaciones de vida útil, al almacenarse
1803 bajo las condiciones definidas y después de la cual no debe usarse el producto.

1804

1805 **Fecha de reanálisis**

1806 La fecha en la que un material debe volver a analizarse para asegurar que todavía sigue siendo apto
1807 para su uso.

1808

1809 **Firma**

1810 Registro de la persona que realizó una determinada acción o revisión. Puede ser en forma de
1811 iniciales, firma completa manuscrita, sello personal, o firma electrónica segura y autenticada.

1812

1813 **Garantía de Calidad (QA)**

1814 La suma de todas las medidas organizativas implantadas con el fin de garantizar que todos los IFAs
1815 son de la calidad requerida para el uso al que se destinan, y que los sistemas de calidad se
1816 mantienen.

1817

1818 **Impureza**

1819 Cualquier componente presente en el intermediario o IFA que no sea la entidad deseada.

1820

1821 **Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)**

1822 Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinada a ser usada en la elaboración de un producto
1823 medicinal y que, cuando se emplea en la producción de un medicamento, resultan ser el
1824 componente activo del mismo. Estas sustancias están destinadas a producir actividad farmacológica
1825 u otros efectos directos en el diagnóstico, cura, alivio, tratamiento o prevención de enfermedades, o
1826 en la estructura o funcionalidad del cuerpo.

1827

1828 **Intermediario**

1829 Un material producido en las etapas del proceso de un IFA que sufre cambios moleculares o
1830 purificaciones antes de convertirse en el IFA. Un intermediario puede aislarse o no. (NOTA: en esta
1831 guía se tratan únicamente aquellos intermediarios producidos después del punto que la compañía ha
1832 definido como el punto inicial de la producción del IFA)

1833

1834

1835 **Lote**

1836 Una cantidad específica de material producida en un proceso o serie de procesos de forma que
1837 pueda esperarse que sea homogénea dentro de límites especificados. En el caso de la producción
1838 continua, un lote puede corresponder a una fracción definida de la producción. El tamaño del lote
1839 puede ser definido ya sea por una cantidad fija o por la suma de producto fabricado en un intervalo
1840 de tiempo fijado.

1841

1842 **Materia prima**

1843 Término general utilizado para designar los materiales de partida, reactivos y solventes destinados a
1844 ser utilizados en la producción de un intermediario o IFA.

1845

1846 **Material**

1847 Término general utilizado para designar materias primas (materiales de partida, reactivos,
1848 solventes), coadyuvantes del proceso, intermediarios, IFAs y materiales de envasado y etiquetado.

1849

1850 **Material de envasado**

1851 Cualquier material destinado a proteger un intermediario o IFA durante el almacenamiento o
1852 transporte.

1853

1854 **Material de partida del IFA**

1855 Una materia prima, intermediario o IFA que es utilizada en la producción de otro IFA y que se
1856 incorpora como fragmento estructural significativo en la estructura del IFA. Puede tratarse de un
1857 producto comercial, un material adquirido de uno o más proveedores bajo contrato o acuerdo
1858 comercial, o producido por la misma compañía. Normalmente los materiales de partida de un IFA
1859 cuentan con propiedades químicas y estructurales definidas.

1860

1861 **Medicamento (Producto farmacéutico)**

1862 Forma farmacéutica en su envase inmediato final destinado a su comercialización (referencia Q1A).

1863

1864 **Número de lote**

1865 Una combinación única de números, letras y/o símbolos que identifica un lote y a partir del cual se
1866 puede determinar el historial de producción y distribución del lote.

1867

1868 **Perfil de impurezas**

1869 Descripción de las impurezas, identificadas o no, presentes en un IFA.

1870

1871 **Procedimiento**

1872 Descripción documentada de las operaciones a realizar, las precauciones a tomar y las medidas a
1873 aplicar relacionadas directa o indirectamente con la elaboración de un intermediario o IFA.

1874

1875 **Producción**

1876 Todas las operaciones involucradas en la elaboración de un IFA desde la recepción de materiales, a
1877 lo largo del proceso y hasta el acondicionamiento final del IFA.

1878

1879 **Protocolo de validación**

1880 Un plan escrito indicando como se hará una validación y estableciendo los criterios de aceptación.
1881 Por ejemplo, el protocolo para un proceso de elaboración identifica el equipo de fabricación, los
1882 parámetros/rangos críticos de operación, las características del producto, el muestreo, los resultados

1883 de los ensayos a recopilar, el número de repeticiones y los resultados de los ensayos que serán
1884 considerados aceptables.

1885

1886

1887

1888 **Rendimiento esperado**

1889 La cantidad de material o porcentaje del rendimiento teórico previsto para cada etapa de
1890 producción, basado en datos previos de laboratorio, de la escala piloto o de producción.

1891

1892 **Rendimiento teórico**

1893 La cantidad que se obtendría en cada fase de producción, partiendo de una cantidad de material
1894 utilizada, en ausencia de cualquier pérdida o error en la producción real.

1895

1896 **Reproceso**

1897 La introducción en el proceso de un intermediario o IFA, incluyendo aquellos no conformes a
1898 estándares o especificaciones, repitiendo una etapa de cristalización u otras etapas de manipulación
1899 física o química pertinentes (p. ej. destilación, filtración, cromatografía, molienda) que sean parte
1900 del proceso de elaboración establecido. La continuación de una etapa del proceso, después de que
1901 un control en proceso indique que la etapa no se ha completado, se considera parte del proceso
1902 habitual y no un reproceso.

1903

1904 **Retrabajo**

1905 Someter a un intermediario o IFA no conforme a estándares o especificaciones a una o más etapas
1906 del proceso, diferentes a las del proceso de elaboración establecido, para obtener un intermediario o
1907 IFA de calidad aceptable (p. ej. la recristalización con un solvente diferente).

1908

1909 **Sistema informático**

1910 Conjunto de componentes de hardware y el software asociado, diseñados y construidos para realizar
1911 una función o grupo de funciones específicas.

1912

1913 **Sistema informatizado**

1914 Un proceso u operación integrados en un sistema informático.

1915

1916 **Solvente**

1917 Líquido orgánico o inorgánico utilizado como vehículo para la preparación de soluciones o
1918 suspensiones en la elaboración de un intermediario o IFA.

1919

1920 **Unidad/es de calidad**

1921 Una unidad organizativa independiente de producción que cumple tanto las responsabilidades de
1922 Control de Calidad como de Garantía de Calidad. Pueden organizarse como QA y QC por separado,
1923 o en un único individuo o grupo, según el tamaño y estructura de la organización.

1924

1925 **Validación**

1926 Programa documentado que proporciona un elevado grado de garantía de que un proceso, método o
1927 sistema específico reproducirá consistentemente un resultado que cumple con el criterio de
1928 aceptación preestablecido.

1929

1930

1931

1932

1933

1934

1935

1936

1937