

Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario

PARTE II REQUISITOS BÁSICOS PARA SUSTANCIAS ACTIVAS USADAS COMO MATERIALES DE PARTIDA

Estado del documento: revisión

Motivos de los cambios: revisión de la sección 1.2 para tomar en consideración la revisión completada de varios anexos de la guía de normas de correcta fabricación y por consiguiente, la Parte I no puede ya aplicarse para las sustancias activas empleadas en la fabricación de medicamentos. Además, se añade a la sección 1.2 una clarificación de la relación entre la sección 17 de la Parte II y las próximas directrices de Buenas Prácticas de Distribución para sustancias activas para medicamentos de uso humano. Se ha corregido una referencia al anexo 20 en la sección 2.21 por ser obsoleta. (*)

Fecha de entrada en vigor: 1 de septiembre de 2014

La Guía de NCF se revisa de forma periódica. Las revisiones se publican en la siguiente dirección que corresponde a la página web de la Comisión Europea:
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm

Fecha de publicación en la web Aemps: 30/09/2014

(*) *Nota aclaratoria de la AEMPS: Las actualizaciones para la presente revisión se encuentran principalmente en los apartados 1.2 y 2.21. Adicionalmente se ha eliminado una introducción no existente en la versión en inglés y se han realizado revisiones menores de traducciones de términos.*



INDICE

1 Introducción

- 1.1.- Objetivo
- 1.2.- Disposiciones legales aplicables
- 1.3.- Alcance

2 Gestión de la Calidad

- 2.1.- Principios
- 2.2.- Gestión de riesgos de la calidad
- 2.3.- Responsabilidades de las Unidades de Calidad
- 2.4.- Responsabilidades de las Actividades de Producción
- 2.5.- Auditorías Internas (Autoinspecciones)
- 2.6.- Revisión de la Calidad del Producto

3 Personal

- 3.1.- Cualificación del personal
- 3.2.- Higiene personal
- 3.3.- Consultores

4 Edificios e instalaciones

- 4.1.- Diseño y construcción
- 4.2.- Servicios
- 4.3.- Agua
- 4.4.- Contención
- 4.5.- Iluminación
- 4.6.- Aguas residuales y residuos
- 4.7.- Higiene y mantenimiento

5 Equipos de proceso

- 5.1.- Diseño y construcción
- 5.2.- Mantenimiento y limpieza de equipos
- 5.3.- Calibración
- 5.4.- Sistemas informatizados

6 Documentación y registros

- 6.1.- Sistemas de documentación y especificaciones
- 6.2.- Registros de uso y de limpieza de equipos
- 6.3.- Registros de materias primas, intermedios y materiales de etiquetado y envasado de sustancias activas.
- 6.4.- Método patrón (registros maestros de producción y control)
- 6.5.- Protocolos de producción y control del lote
- 6.6.- Registros del laboratorio de control
- 6.7.- Revisión del protocolo de producción de lotes

7 Gestión de materiales

- 7.1.- Controles generales
- 7.2.- Recepción y cuarentena



- 7.3.- Muestreo y ensayo de materiales recibidos para producción
- 7.4.- Almacenamiento
- 7.5.- Re-evaluación

8 Controles de producción y en proceso

- 8.1.- Operaciones de producción
- 8.2.- Plazos
- 8.3.- Muestreo y controles en proceso
- 8.4.- Mezcla de lotes de intermedios o sustancias activas
- 8.5.- Control de la contaminación

9 Envasado y etiquetado de identificación de sustancias activas e intermedios

- 9.1.- Generalidades
- 9.2.- Materiales de acondicionamiento
- 9.3.- Emisión y control de etiquetas
- 9.4.- Operaciones de acondicionamiento y etiquetado

10 Almacenamiento y distribución

- 10.1.- Procedimientos de almacenamiento
- 10.2.- Procedimientos de distribución

11 Controles de laboratorio

- 11.1.- Controles generales
- 11.2.- Análisis de intermedios y sustancias activas
- 11.3.- Validación de métodos analíticos
- 11.4.- Certificados de Análisis
- 11.5.- Seguimiento de la estabilidad de sustancias activas
- 11.6.- Fecha de caducidad y de reanálisis
- 11.7.- Muestras de retención

12 Validación

- 12.1.- Política de validación
- 12.2.- Documentación de validación
- 12.3.- Cualificación
- 12.4.- Enfoques en la validación del proceso
- 12.5.- Programa de la validación del proceso
- 12.6.- Revisión periódica de sistemas validados
- 12.7.- Validación de la limpieza
- 12.8.- Validación de los métodos analíticos

13 Control de cambios

14 Rechazo y reutilización de materiales

- 14.1.- Rechazo
- 14.2.- Reproceso
- 14.3.- Retrabajo
- 14.4.- Recuperación de materiales y disolventes
- 14.5.- Devoluciones

15 Reclamaciones y retiradas

16 Fabricantes y laboratorios contratados



17 Agentes intermedios, brokers, comercializadores, distribuidores, re-embasadores y re-etiquetadores

- 17.1.- Ámbito de aplicación
- 17.2.- Trazabilidad de sustancias activas e intermedios distribuidos
- 17.3.- Gestión de la Calidad
- 17.4.- Reembasado, reetiquetado y almacenamiento de sustancias activas e intermedios
- 17.5.- Estabilidad
- 17.6.- Transferencia de la información
- 17.7.- Tratamiento de reclamaciones y retiradas
- 17.8.- Tratamiento de las devoluciones

18 Consideraciones especiales para sustancias activas fabricados por cultivo o fermentación de células

- 18.1.- Generalidades
- 18.2.- Mantenimiento del banco celular y de registros
- 18.3.- Cultivo celular/ fermentación
- 18.4.- Recolección, aislamiento y purificación
- 18.5.- Etapas de eliminación o inactivación de virus

19 Sustancias activas para uso en ensayos clínicos

- 19.1.- Generalidades
- 19.2.- Calidad
- 19.3.- Equipos e instalaciones
- 19.4.- Control de materias primas
- 19.5.- Producción
- 19.6.- Validación
- 19.7.- Cambios
- 19.8.- Controles de laboratorio
- 19.9.- Documentación

20 Glosario



1-INTRODUCCIÓN

Esta guía se publicó en noviembre del año 2000 como Anexo 18 de la Guía de NCF de la UE, reflejando el acuerdo de la UE con la ICH Q7A. Desde entonces se ha venido usando de forma voluntaria por fabricantes e inspectores de NCF. El Artículo 46.f de la Directiva 2001/83/EC y el Artículo 50.f de la Directiva 2001/82/CE, directivas modificadas respectivamente por las Directivas 2004/27/EC y la 2004/28/EC, establecen como nueva obligación para los titulares de una autorización de fabricación de medicamentos el utilizar solo sustancias activas que hayan sido fabricadas conforme con las Normas de Correcta Fabricación para materiales de partida. Las directivas también especifican que los principios de las Normas de Correcta de Fabricación para sustancias activas se deben adoptar en forma de directrices detalladas. Los estados miembros han acordado que el texto del Anexo 18 debe ser la base de las directrices detalladas para la Parte II de la Guía de NCF.

1.1.- Objetivo

Este documento pretende proporcionar una guía sobre la aplicación de las normas de correcta fabricación (NCF) para la fabricación de sustancias activas bajo un sistema apropiado de gestión de la calidad. Su propósito incluye también asegurar que las sustancias activas cumplan las exigencias pertinentes de calidad y pureza.

En esta guía, la definición de fabricación incluye todas las operaciones de recepción de materiales, producción, envasado, re-ensado, etiquetado, re-etiquetado, control de calidad, liberación, almacenaje y distribución de sustancias activas y los controles relacionados con dichas operaciones. En ella, el término “debe” indica las recomendaciones que se espera que se apliquen, a no ser que se demuestre que no aplican, sean modificadas mediante cualquiera de los anexos relevantes de la guía de NCF, o sean sustituidas por una alternativa que demuestre que proporciona un nivel de garantía de calidad como mínimo equivalente.

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

El objeto de la Guía no es definir requisitos para el registro ni modificar las exigencias de las Farmacopeas. Esta Guía no afecta a la capacidad de las autoridades competentes para establecer requisitos específicos de registro de sustancias activas en el contexto de autorizaciones de fabricación / comercialización de medicamentos. Todos los compromisos indicados en la documentación de registro tienen que cumplirse.

1.2.- Alcance

Esta guía se aplicará a la producción de sustancias activas para su utilización en medicamentos de uso humano y veterinario. Aplica a la fabricación de sustancias activas estériles sólo hasta el punto inmediatamente anterior en el que se obtiene la sustancia activa ya estéril. La esterilización y el proceso aséptico de sustancias activas estériles no entran dentro del ámbito de aplicación de esta guía, pero deben realizarse de acuerdo con los principios y directrices de las NCF establecidos por la Directiva 2003/94/CE e interpretados en la Parte I de la Guía de NCF incluyendo el Anexo 1.

En el caso de ectoparasiticidas de uso veterinario además se pueden usar aquellos otros estándares que aseguren una adecuada calidad.



La guía excluye plasma y sangre completa, según la Directiva 2002/98/CE y los requisitos técnicos que apoyan esta directiva, por la que se establecen los requisitos para la extracción y verificación de la sangre. Sin embargo, sí incluye sustancias activas producidas empleando sangre o plasma como materias primas.

Esta guía tampoco aplica a los graneles acondicionados de medicamento. Por otra parte si aplica a todos aquellos materiales de partida sujetos a cualquier derogación descrita en los anexos de la Guía de NCF, en particular los Anexo del 2 al 7 donde se pueden encontrar pautas suplementarias para ciertos tipos de sustancias activas.

La sección 17 establece orientación para aquellas entidades que, entre otras actividades, distribuyan o almacenen sustancias activas o intermedios de sustancias activas. Estas guías se amplían en las directrices de Buenas Prácticas de Distribución de sustancias activas para medicamentos de uso humano a las que se refiere el artículo 47 de la Directiva 2001/83/CE.

La sección 19 contiene recomendaciones aplicables solamente a la fabricación de sustancias activas destinadas a la fabricación de medicamentos en investigación, aunque se debe señalar que su aplicación en este caso, aunque recomendada, no se exige por la legislación comunitaria.

Un “material de partida de una sustancia activa” es una materia prima, intermedio o sustancia activa utilizada en la producción de una sustancia activa y que se incorpora como un fragmento estructural significativo en la estructura de la sustancia activa. Puede ser un producto comercial, un material comprado a uno o más proveedores bajo contrato o acuerdo comercial, o fabricado en la misma empresa. Los materiales de partida de una sustancia activa normalmente tienen una estructura y unas propiedades químicas definidas.

El fabricante debe designar y documentar las razones de la elección del punto en el cual se inicia la fabricación de la sustancia activa. Para procesos de síntesis, es el paso en el cual los materiales de partida de la sustancia activa entran en el proceso. Para otros procesos (p.e. fermentación, extracción, purificación, etc.) la justificación debe realizarse según cada caso. La tabla 1 proporciona una orientación sobre el punto en el cual el material de partida de la sustancia activa se introduce normalmente en el proceso. Desde este punto en adelante, deben aplicarse los principios pertinentes de las NCF a las etapas de fabricación de intermedios o de sustancias activas tal como se describen en esta guía. Ello incluye la validación de los puntos críticos del proceso relacionados directamente con la calidad de la sustancia activa. Debe indicarse, sin embargo, que el hecho de que el fabricante decida validar una etapa del proceso, no define necesariamente dicha etapa como crítica.

Las recomendaciones de este documento se aplicarían normalmente a las etapas en gris de la tabla 1. Ello no implica que deban completarse todos los pasos indicados. El nivel de exigencia de las NCF en la fabricación de sustancias activas debe incrementarse conforme evolucione el proceso hacia las etapas finales, purificación y envasado. El procesado físico de las sustancias activas, como granulación, recubrimiento o manipulación física del tamaño de partícula (p.e. molienda, micronizado...) debe llevarse a cabo como mínimo según las exigencias de esta guía.

Esta Guía no se aplica a los pasos anteriores a la introducción de los “materiales de partida de la sustancia activa”.

En el articulado de esta guía el término “ingrediente farmacéutico activo” (del inglés API, “active pharmaceutical ingredient”), se usa repetidamente y debe considerarse intercambiable con el término “sustancia activa”. El glosario de la sección 20 de esta Parte II debe aplicarse sólo en el contexto de la Parte II. Algunos de los términos están ya definidos en la Parte I de la Guía de NCF y estos deben aplicarse sólo en el contexto de la Parte I.

Tabla 1: Aplicación de esta Guía a la fabricación de sustancias activas

Tipo de fabricación		Aplicación de esta Guía a las etapas (marcadas en gris) empleadas en el tipo de fabricación			
Síntesis química	Fabricación del Material de partida API	Introducción del Material de partida API en el proceso	Fabricación de intermedio(s)	Aislamiento y purificación	Procesado físico y envasado
API derivado de fuentes animales	Recogida del órgano, fluido o tejido	Troceado, mezcla, y/o procesado inicial	Introducción del Material de partida API en el proceso	Aislamiento y purificación	Procesado físico y envasado
API extraído de fuentes vegetales	Recolección de la planta	Troceado y extracción inicial	Introducción del Material API de partida en el proceso	Aislamiento y purificación	Procesado físico y envasado
Extracto vegetal usado como API	Recolección de la planta	Troceado y extracción inicial		Extracción adicional	Procesado físico y envasado
API formado por plantas molidas o pulverizadas	Recolección de la planta y/o cultivo y cosecha	Troceado/ molienda			Procesado físico y envasado
Biotecnología Fermentación/ cultivo celular	Establecimiento del banco de células patrón y de trabajo	Mantenimiento del banco de células de trabajo	Cultivo celular y/o fermentación	Aislamiento y purificación	Procesado físico y envasado
Fermentación clásica para fabricación de un API	Establecimiento del banco de células	Mantenimiento del banco de células	Introducción de células en la fermentación	Aislamiento y purificación	Procesado físico y envasado



Nivel de exigencia de NCF



2-GESTIÓN DE LA CALIDAD

2.1.- Principios

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

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

2.12.- El sistema para gestionar la calidad debe contemplar la organización estructural, los procedimientos, procesos y recursos, así como las acciones necesarias para asegurar que la sustancia activa cumplirá las especificaciones de calidad y pureza. Todas las actividades relacionadas con la calidad deben estar definidas y documentadas.

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

2.14.- Deben especificarse las personas autorizadas para liberar intermedios y sustancias activas.

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

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

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

2.18.- Deben existir procedimientos para notificar a su debido tiempo a la Dirección las inspecciones regulatorias, deficiencias serias en NCF, defectos de los productos y acciones relacionadas (p.e. reclamaciones relacionadas con la calidad del producto, retiradas del mercado, acciones regulatorias, etc).

2.19.- Para conseguir de forma fiable el objetivo de calidad, se tiene que diseñar de manera comprensible e implantar correctamente un sistema de calidad que incorpore las NCF, el control de calidad y la gestión de riesgos de calidad.

2.2.- Gestión de riesgos de calidad.

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

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

- La evaluación de riesgos para la calidad se basa en el conocimiento científico, la experiencia sobre el proceso y en el fin último que es la protección del paciente a través de la comunicación con el usuario de la sustancia activa.
- El nivel de esfuerzo, formalidad y documentación del proceso de gestión de riesgos para la calidad es coherente con el nivel de riesgo.



Los ejemplos de los procesos y la aplicación de la gestión de riesgos para la calidad pueden encontrarse, entre otros, en la Parte III de la Guía de NCF.

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

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

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

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

1. Aprobar o rechazar todas las sustancias activas. Aprobar o rechazar intermedios para su uso fuera del control del Fabricante.
2. Establecer un sistema para aprobar o rechazar materias primas, intermedios, material de envasado y etiquetado.
3. Revisar la fabricación completa del lote y los registros del laboratorio de control de las etapas críticas del proceso antes de la liberación de la sustancia activa para su distribución.
4. Asegurarse de que las desviaciones críticas se investigan y se resuelven.
5. Aprobar todas las especificaciones y métodos patrón.
6. Aprobar todos los procedimientos que puedan afectar a la calidad de los intermedios y sustancias activas.
7. Asegurar que se llevan a cabo auditorias internas (autoinspecciones).
8. Aprobar a los fabricantes contratados de sustancias activas e intermedios.
9. Aprobar los cambios que puedan afectar a la calidad del intermedio o sustancia activa.
10. Revisar y aprobar los protocolos e informes de validación.
11. Asegurar que las reclamaciones relacionadas con la calidad se investigan y resuelven.
12. Asegurar que se usan sistemas efectivos para el mantenimiento y calibración de los equipos críticos.
13. Asegurarse de que los materiales se analizan adecuadamente y se comunican y registran los resultados.
14. Asegurarse de que hay datos de estabilidad que justifiquen las fechas de reanálisis o caducidad así como las condiciones de almacenamiento de sustancias activas e intermedios, en su caso.
15. Llevar a cabo las revisiones de calidad del producto (tal como se define en el apartado 2.5)

2.4.- Responsabilidades de las actividades de Producción

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

1. Preparar, revisar, aprobar y distribuir instrucciones para la producción de intermedios o sustancias activas de acuerdo a procedimientos escritos.
2. Fabricar sustancias activas e intermedios de acuerdo con instrucciones previamente aprobadas.
3. Revisar todos los registros de fabricación de lotes y asegurarse de que éstos han sido completados y firmados.

4. Asegurar que se evalúan y se hace un informe de todas las desviaciones en producción, y que las desviaciones críticas se investigan y las conclusiones se registran.
5. Asegurar que las instalaciones de producción están limpias y, cuando sea necesario, desinfectadas.
6. Asegurar que se llevan a cabo las calibraciones necesarias y se guardan los registros.
7. Asegurar que se efectúa el mantenimiento de las instalaciones y equipos y se guardan registros.
8. Asegurar que los protocolos e informes de validación se revisan y aprueban.
9. Evaluar los cambios propuestos en los productos, procesos o equipos, y
10. Asegurar que los nuevos equipos e instalaciones y, cuando sea preciso, los modificados, se cualifican.

2.5.- Auditorias internas (Autoinspección)

2.50.- Para verificar el cumplimiento de los principios de NCF para sustancias activas, deben realizarse auditorias internas regularmente, de acuerdo con un calendario previamente aprobado.

2.51.- Las observaciones encontradas y acciones correctoras deben documentarse y comunicarse a la Dirección de la compañía. Las acciones correctoras acordadas se completarán en el tiempo previsto y de una manera efectiva.

2.6.- Revisión de la calidad del producto

2.60.- Se deben llevar a cabo revisiones periódicas de calidad de las sustancias activas con el objeto de verificar la uniformidad del proceso. Dichas revisiones deben ser llevadas a cabo y documentadas anualmente y deben incluir, como mínimo:

- Revisión de los controles en proceso críticos y resultados críticos del análisis de la sustancia activa.
- Revisión de todos los lotes que no cumplieron especificaciones.
- Revisión de todas las desviaciones críticas o no conformidades así como de las investigaciones relacionadas con las mismas.
- Revisión de cualquier cambio en los procesos o métodos analíticos.
- Revisión de resultados del programa de seguimiento de estabilidad.
- Revisión de todas las devoluciones, reclamaciones y retiradas de producto relacionadas con la calidad.
- Revisión de la idoneidad de acciones correctoras.

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

3-PERSONAL

3.1- Cualificación del personal

3.10.- Debe existir un número adecuado de personal cualificado mediante la formación, entrenamiento y/o experiencia adecuadas, para realizar y supervisar la fabricación de intermedios y sustancias activas.



3.11.- Deben especificarse por escrito las responsabilidades de todo el personal implicado en la fabricación de intermedios y sustancias activas.

3.12.- La formación debe ser continuada y efectuada por personal cualificado, y debe cubrir como mínimo las operaciones particulares que realiza cada trabajador y una formación de NCF en relación con las funciones de cada empleado. Se deben mantener registros de formación. Periódicamente se debe evaluar la formación.

3.2.- Higiene personal

3.20.-El personal debe practicar buenas prácticas sanitarias e higiénicas.

3.21.-El personal debe vestir ropa limpia y adecuada para las actividades de fabricación en las que esté involucrado y cambiarse siempre que sea necesario. Cuando sea preciso, debe llevarse material de protección adicional (protección de cabeza, cara, manos, brazos, etc.) para proteger a las sustancias activas e intermedios de contaminación.

3.22.-El personal debe evitar el contacto directo con intermedios o sustancias activas.

3.23.-Fumar, comer, beber, masticar chicle y el almacenamiento de comida debe restringirse a áreas específicas y separadas de las áreas de fabricación.

3.24.-El personal que sufra enfermedades infecciosas o lesiones abiertas que estén expuestas no debe participar en actividades que puedan comprometer la calidad de las sustancias activas. Cualquier persona que en cualquier momento (por examen médico u observación de un supervisor) tenga lesiones abiertas o una enfermedad aparente, debe ser excluido del contacto directo con la sustancia activa, hasta que esta circunstancia sea subsanada o el personal médico competente determine que la participación de esta persona no pondrá en peligro la seguridad o calidad de la sustancia activa.

3.3.- Consultores

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

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

4-EDIFICIOS E INSTALACIONES

4.1.- Diseño y construcción

4.10.- Los edificios e instalaciones usados en la fabricación de intermedios y sustancias activas deben estar situados, diseñados y construidos para facilitar la limpieza, mantenimiento y operaciones necesarias según el tipo y etapa de fabricación. Asimismo, las instalaciones deben diseñarse para minimizar una posible contaminación. Cuando se hayan establecido especificaciones microbiológicas para el intermedio o sustancia activa, las instalaciones se diseñarán debidamente para limitar la exposición a determinados contaminantes microbiológicos.



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

4.12.- Si el mismo equipo ofrece una protección adecuada del material (p.ej. sistemas cerrados o de contención), puede instalarse al aire libre.

4.13.- El flujo de materiales y personal a través del edificio o instalaciones debe diseñarse para evitar confusiones y contaminaciones cruzadas.

4.14.- Debe haber áreas definidas u otros sistemas de control para las siguientes actividades:

- Recepción, identificación, muestreo y cuarentena de los materiales recibidos pendientes de aprobación o rechazo.
- Cuarentena de intermedios y sustancias activas antes de la aprobación o rechazo.
- Muestreo de intermedios y sustancias activas.
- Almacenamiento de materiales rechazados antes de su destino final (p.ej. devolución, reprocesado o destrucción).
- Almacenamiento de los materiales aprobados.
- Operaciones de producción.
- Operaciones de envasado y etiquetado, y
- Operaciones de laboratorio.

4.15.- Se facilitará al personal instalaciones adecuadas para la limpieza y aseo. Dichas instalaciones estarán equipadas con agua caliente y fría, en su caso, jabón o detergente, secadores de aire o toallas de un solo uso. Estas instalaciones estarán separadas de las áreas producción, pero fácilmente accesibles. Cuando sea necesario, deben existir instalaciones adecuadas para cambiarse y/o ducharse.

4.16.- Las operaciones/áreas del laboratorio deben estar separadas de las áreas de producción. Algunas áreas del laboratorio (en particular, las dedicadas a controles en proceso) pueden estar situadas en las áreas de producción, siempre y cuando las operaciones del proceso de producción no afecten la exactitud de las medidas y las operaciones del laboratorio no afecten a los procesos de producción de intermedios o sustancias activas.

4.2.- Servicios

4.20.- Todos los servicios que puedan afectar a la calidad del producto (por ejemplo, vapor, gases, aire comprimido, calefacción, ventilación y aire acondicionado) deben estar cualificados, controlados de manera apropiada, y deben tomarse las medidas oportunas cuando se excedan los límites. Existirán planos disponibles de estos servicios.

4.21.- Cuando sea necesario, debe proporcionarse ventilación, sistemas de filtración de aire y extracción, adecuados. Estos sistemas deben ser diseñados y construidos para minimizar el riesgo de contaminación y contaminación cruzada, y deben incluir equipos para el control de la presión del aire, microorganismos (en su caso), polvo, humedad y temperatura apropiados según la etapa de fabricación. Se prestará especial atención en las áreas donde la sustancia activa está expuesta al ambiente.

4.22.- Si el aire recircula a las áreas de producción, se tomarán las medidas apropiadas para controlar el riesgo de contaminación y contaminación cruzada.

4.23.- Las tuberías fijas deben identificarse de manera apropiada (mediante identificación individual de líneas, documentación, sistemas informáticos de control o medios alternativos). Deben estar situadas de manera que se eviten riesgos de contaminación de intermedios y sustancias activas.



4.24.- Los sumideros deben ser de tamaño adecuado y cuando sea oportuno, estar provistos de roturas de aire o un dispositivo adecuado para prevenir el reflujos de líquido residual.

4.3.- Agua

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

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

4.32.- Cuando el agua potable es insuficiente para asegurar la calidad de la sustancia activa y se requieran especificaciones químicas y microbiológicas más estrictas, deben establecerse especificaciones adecuadas para las propiedades físico/químicas, recuento microbiológico total, determinados microorganismos específicos y/o endotoxinas.

4.33.- Cuando el agua utilizada en el proceso se trata para conseguir una calidad prefijada, el proceso de tratamiento debe ser validado y controlado periódicamente con los límites de acción apropiados.

4.34.- Cuando un fabricante de sustancias activas no estériles indique o especifique que éstos son adecuados para su uso en la fabricación de medicamentos estériles, el agua empleada en el aislamiento final y los pasos finales de purificación debe controlarse y vigilarse mediante recuento microbiológico total, organismos específicos y endotoxinas.

4.4.- Áreas dedicadas

4.40.- Para la fabricación de materiales altamente sensibilizantes, como penicilinas o cefalosporinas, se utilizarán áreas dedicadas, incluyendo instalaciones, equipos para el tratamiento de aire y/o equipos producción.

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

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

4.43.- Cualquier actividad de fabricación (incluyendo pesada, molienda o envasado) de productos no farmacéuticos altamente tóxicos, como herbicidas y pesticidas, no debe llevarse a cabo en edificios y/o en equipos utilizados en la fabricación de la sustancia activa. Su almacenamiento y manipulación deben realizarse de forma separada a las sustancias activas.

4.5.- Iluminación

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

4.6.- Aguas residuales y residuos

4.60.-Las aguas residuales, desechos y otros residuos (p. ej. subproductos de la fabricación, sólidos, líquidos o gaseosos) deben eliminarse de los edificios y alrededores de una manera segura, higiénica



y a su debido tiempo. Los contenedores y/o canalizaciones de deshechos deben estar claramente identificados.

4.7.- Higiene y mantenimiento

4.70.- Los edificios utilizados en la fabricación de intermedios y sustancias activas deben mantenerse, repararse adecuadamente y conservarse en estado limpio.

4.71.- Debe de haber procedimientos escritos que asignen responsabilidades sobre la higiene y que describan los programas de limpieza, métodos, equipos y materiales a utilizar en la limpieza de edificios y servicios.

4.72.- Cuando sea necesario, deben existir procedimientos escritos adecuados para el uso de raticidas, insecticidas, fungicidas y agentes fumigantes, de limpieza y desinfección para impedir la contaminación de equipos, materias primas, material de envasado/etiquetado, intermedios y sustancias activas.

5-EQUIPOS DE PROCESO

5.1.- Diseño y construcción

5.10.- Los equipos empleados en la fabricación de intermedios y sustancias activas deben tener el diseño y tamaño adecuados, estar situados correctamente para el uso, limpieza, mantenimiento y desinfección (en su caso) al que están destinados.

5.11. – Los equipos se construirán de forma que las superficies de contacto con materias primas, intermedios o sustancias activas no alteren la calidad del intermedio o sustancia activa más allá de las especificaciones oficiales u otras establecidas.

5.12.- Los equipos de producción deben utilizarse solamente dentro del rango de operación cualificado.

5.13.- Los equipos principales (por ejemplo, reactores, contenedores) y las líneas de proceso permanentes, empleadas en la fabricación de un intermedio o sustancia activa, deben identificarse de manera apropiada.

5.14.- Todas las sustancias asociadas al funcionamiento de equipos, como lubricantes, fluidos calefactores o refrigerantes, no deben estar en contacto con intermedios o sustancias activas de manera que puedan alterar la calidad del intermedio o sustancia activa más allá de sus especificaciones oficiales u otras establecidas. Cualquier desviación en este sentido, debe ser evaluada, para asegurar que no se produce un detrimento en la idoneidad del fin al que está destinado el material. Se deben utilizar lubricantes y aceites de grado alimentario siempre que sea posible.

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

5.16.- Se debe disponer de planos actualizados de los equipos e instalaciones críticas (p. ej. instrumentación y servicios).



5.2.- Mantenimiento y limpieza de equipos

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

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

- asignación de responsabilidades para la limpieza de equipos,
- programas de limpieza, incluyendo, en su caso, programas de desinfección,
- descripción completa de métodos y materiales, incluyendo la dilución de los agentes de limpieza utilizados para limpiar los equipos,
- cuando sea necesario, instrucciones para desmontar y volver a montar cada parte del equipo, para asegurar la adecuada limpieza,
- instrucciones para la eliminación o anulación de la identificación del lote anterior,
- instrucciones para la protección del equipo una vez limpio, y para prevenirlo de contaminación antes de usarlo,
- si es necesario, inspección del equipo limpio antes de usarlo, y
- cuando sea apropiado, establecimiento del tiempo máximo entre el final del proceso y la limpieza de equipos.

5.22.- Los equipos y utensilios deben limpiarse, guardarse, y cuando sea necesario, desinfectarse o esterilizarse para impedir la contaminación o arrastre de material que pueda alterar la calidad del intermedio o sustancia activa, más allá de las especificaciones oficiales u otras establecidas.

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

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

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

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

5.3.- Calibración

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

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

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

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

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



5.35.- Las desviaciones de las especificaciones de calibración de los equipos críticos se deben investigar para determinar si han afectado a la calidad de los intermedios o sustancias activas fabricados en ese equipo desde la última calibración correcta.

5.4.- Sistemas informáticos

5.40.- Los sistemas informáticos relacionados con las NCF deben estar validados. La profundidad y extensión depende de la diversidad, complejidad y criticidad de la aplicación informática.

5.41.- Una cualificación de la instalación (IQ) y una cualificación de la operación (OQ) apropiadas, deben demostrar la idoneidad del sistema informático (hardware y software) para realizar las tareas asignadas.

5.42.- El software disponible comercialmente, que ha sido cualificado, no requiere el mismo nivel de análisis. Si un sistema existente no ha sido validado durante la instalación, puede hacerse una validación retrospectiva si existe la información adecuada.

5.43.- Existirán suficientes controles para impedir accesos no autorizados o cambios en los datos. Existirán controles para impedir la pérdida de datos (p. ej. si el sistema se apaga y los datos no se recuperan). Debe llevarse un registro de cualquier cambio efectuado en los datos, de la entrada anterior, de quien y cuando hizo el cambio.

5.44.- Deben disponerse de procedimientos escritos para el funcionamiento y mantenimiento de los sistemas informatizados.

5.45.- Cuando se introduzcan manualmente datos críticos, habrá una comprobación adicional de la exactitud de los datos. Esta comprobación puede realizarla una segunda persona o el mismo sistema informático.

5.46.- Se registrarán e investigarán los incidentes relacionados con los sistemas informáticos, que puedan afectar a la calidad de los intermedios o sustancias activas, o a la fiabilidad de los registros o resultados analíticos.

5.47.- Todos los cambios hechos a un sistema informatizado deben realizarse de acuerdo a un procedimiento de control de cambios y ser formalmente autorizados, documentados y analizados. Se deben mantener registros de todos los cambios, incluyendo modificaciones y mejoras efectuadas en el hardware, software y otros componentes críticos del sistema. Estos registros demostrarán que el sistema se mantiene validado.

5.48.- Si las averías o fallos del sistema pudieran causar la pérdida permanente de registros, debe disponerse de un sistema de copias de seguridad. Debe establecerse un procedimiento para asegurar la protección de los datos en todos los sistemas informatizados.

5.49.- Los datos pueden registrarse por un segundo medio adicional, además del sistema informático.



6-DOCUMENTOS Y REGISTROS

6.1.- Sistemas de documentación y especificaciones

6.10.- Todos los documentos empleados en la fabricación de intermedios y sustancias activas deben ser preparados, revisados, aprobados y distribuidos de acuerdo a procedimientos escritos. Estos documentos pueden estar en papel o en soporte electrónico.

6.11.- Debe controlarse la emisión, revisión, sustitución y retirada de todos los documentos, guardando los historiales de revisión.

6.12.- Debe establecerse un procedimiento para la retención de todos los documentos oportunos (p.ej. informes del historial de desarrollo, de escalado, de transferencia técnica, de validación de procesos, registros de formación, producción, control y distribución). Deben definirse los periodos de conservación de estos documentos.

6.13.- Todos los registros de fabricación, control y distribución deben mantenerse como mínimo hasta 1 año después de la fecha de caducidad del lote. Para sustancias activas con fecha de reanálisis éstos se mantendrán por lo menos hasta 3 años después de que se haya distribuido por completo el lote.

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

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

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

6.17.- Se deben establecer y documentar especificaciones para materias primas, intermedios en su caso, sustancias activas, y material de etiquetado y envasado. Además, podrían ser también necesarias, para otros materiales, tales como material auxiliar del proceso, juntas y otros materiales usados durante la producción de intermedios o sustancias activas que puedan afectar críticamente a la calidad del producto. Para los controles en proceso se establecerán y documentarán criterios de aceptación.

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

6.2.- Registros de uso y limpieza de equipos

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

6.21.- En equipos dedicados a la fabricación de un intermedio o sustancia activa, no será necesario el registro individual en cada equipo, si los lotes siguen una secuencia trazable. En estos casos, los registros de limpieza, mantenimiento y uso pueden formar parte del protocolo de fabricación del lote o guardarse aparte.

6.3.- Registros de materias primas, intermedios, materiales de envasado y etiquetado de sustancias activas

6.30.- Se deben mantener registros que incluyan:

- El nombre del fabricante, identidad y cantidad de cada envío de cada lote de materias primas, intermedios o materiales de envasado y etiquetado para sustancias activas; el nombre del proveedor; el/los número/s de control del proveedor (si se conoce/n) u otro número de identificación; el número asignado en la recepción y la fecha de recepción.
- Los resultados de cualquier ensayo o examen realizado, y las conclusiones.
- Registros donde se observe la trazabilidad en el empleo de los materiales.
- Documentación del examen y revisión de material de envasado y etiquetado de la sustancia activa, para comprobar su conformidad con las especificaciones establecidas, y
- La decisión final sobre el rechazo de materias primas, intermedios, materiales de etiquetado y envasado.

6.31.- Debe disponerse de etiquetas-modelo, aprobadas, para compararlas con las etiquetas emitidas.

6.4.- Método Patrón (Registros maestros de producción y control)

6.40.- Para asegurar uniformidad de lote a lote, el método patrón para cada intermedio y sustancia activa se preparará, firmará y fechará por una persona y se revisará, firmará y fechará independientemente por otra persona de la unidad de calidad.

6.41.- El método patrón debe incluir:

- El nombre del intermedio o sustancia activa que se va a fabricar, y un código de referencia identificativo del documento, si aplica;
- Lista completa de materias primas e intermedios designados con nombres o códigos lo suficientemente específicos como para identificar cualquier característica especial de calidad;
- Una descripción exacta de la cantidad o proporción de cada materia prima o intermedio a utilizar, con la unidad de medida. Si la cantidad no es fija, se debe incluir el cálculo para cada tamaño de lote o índice de producción. Las variaciones en las cantidades deberán estar justificadas;
- Emplazamiento de la elaboración y maquinaria fundamental a utilizar;
- Instrucciones detalladas de producción, incluyendo:
 - secuencias a seguir,
 - rangos de parámetros de proceso a usarse,
 - instrucciones de muestreo y controles en proceso con sus límites de aceptación, en su caso,
 - plazos para completar cada paso del proceso y/o el proceso total, según aplique, y
 - rangos de rendimiento esperados en determinadas fases o instantes del proceso
- cuando sea conveniente, notas especiales o precauciones a seguir, o referencias cruzadas a éstas, y

- cuando sea conveniente, instrucciones de almacenamiento del intermedio o sustancia activa para asegurar que es apto para su uso, incluyendo materiales de envasado, etiquetado, condiciones especiales de almacenamiento con sus límites.

6.5.-Protocolo de producción (registros de producción de lotes y de control)

6.50.- Deben prepararse protocolos de producción para cada intermedio y sustancia activa, incluyendo información relativa a la producción y control de cada lote. Se revisarán antes de su emisión, para asegurar que se trata de la versión correcta, y de una reproducción exacta y legible del método patrón. Si el protocolo de producción del lote, se extrae de una parte separada del documento maestro, este documento deberá incluir una referencia al método patrón que se está usando.

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

6.52.- La anotación en el registro de producción (registro de producción de lote y de control) conforme cada paso del proceso se ha efectuado debe incluir:

- Fechas y, si es necesario, horas.
- Identificación de los principales equipos usados (p.ej. reactores, secadores, granuladores...).
- Identificación específica de cada lote, incluyendo pesos y medidas, y número de lote de materias primas, intermedios, o cualquier material reprocesado utilizado durante la fabricación.
- Resultados reales registrados de los parámetros críticos del proceso.
- Cualquier muestreo realizado.
- Firmas de las personas que realizan, supervisan o comprueban directamente cada paso crítico del proceso.
- Resultados de laboratorio y de controles en proceso.
- Rendimiento real obtenido en determinados instantes o fases del proceso.
- Descripción del envase y etiqueta del intermedio o sustancia activa.
- Etiqueta representativa de la sustancia activa o intermedio si se ha puesto en el mercado.
- Cualquier desviación apreciada, su evaluación, investigación (cuando corresponda) o referencia a la investigación si se guarda por separado.
- Resultado del análisis final para la liberación del lote.

6.53.- Deben establecerse y seguirse procedimientos escritos para la investigación de las desviaciones críticas o el no-cumplimiento de especificaciones de un lote de intermedio o sustancia activa. La investigación debe extenderse a otros lotes que pudieran estar afectados por el mismo fallo o la misma desviación.

6.6.- Registros del laboratorio de control

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

- Descripción de las muestras recibidas para el análisis, incluyendo el nombre u origen del material, número de lote u otro código distintivo, la fecha de muestreo y, en su caso, la cantidad y fecha cuando se recibió la muestra para el análisis.

- Declaración o referencia de cada método analítico utilizado.
 - Declaración del peso o medida de muestra utilizada para cada ensayo según requiera el método; datos o referencias cruzadas de la preparación y análisis de los patrones de referencia, reactivos y disoluciones patrón.
 - Registro completo de todos los datos primarios generados por la instrumentación analítica durante cada análisis, incluyendo gráficos, tablas y espectros, debidamente identificados con el material y el lote analizado.
 - Registro de todos los cálculos realizados, relacionados con el análisis, incluyendo por ejemplo, unidades de medida, factores de conversión y factores de equivalencia.
 - Declaración de los resultados de los análisis comparados con los criterios de aceptación establecidos.
 - La firma de la persona que realiza cada análisis y la/s fecha/s de ejecución y,
 - Fecha y firma de una segunda persona indicando que los datos se han revisado en cuanto a exactitud, integridad y cumplimiento con los criterios establecidos.
- 6.61.- También deben conservarse registros completos de:
- Cualquier modificación de un método analítico establecido.
 - Calibración periódica de los instrumentos del laboratorio, aparatos, indicadores y dispositivos de registro.
 - Todos los análisis de estabilidad de las sustancias activas, y
 - Las investigaciones de resultados fuera de especificaciones.

6.7.- Revisión del protocolo de producción de lotes

6.70.- Se establecerán y seguirán procedimientos escritos para la revisión y aprobación del protocolo de producción y registros del laboratorio de control de cada lote, incluyendo el envasado y etiquetado, para determinar el cumplimiento del intermedio o sustancia activa con las especificaciones establecidas, antes de que el lote sea liberado o distribuido.

6.71.- Antes de la liberación o distribución del lote de una sustancia activa, la unidad de calidad deberá revisar y aprobar los protocolos de producción y registros de control del lote para las etapas críticas del proceso. Los registros de control y producción para los pasos no críticos pueden ser revisados por personal de producción cualificado o de otras unidades siguiendo procedimientos aprobados por la/s unidad/es de calidad.

6.72.- Todos los informes de desviaciones, investigaciones y de resultados fuera de especificaciones deben considerarse como parte de la revisión del protocolo de producción y registros de control antes de ser liberado el lote.

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

7-GESTIÓN DE MATERIALES

7.1.- Controles generales

7.10.- Debe disponerse de procedimientos escritos de recepción, identificación, cuarentena, almacenamiento, manipulación, muestreo, análisis y aprobación o rechazo de materiales.



7.11.- Los fabricantes de intermedios y/o sustancias activas dispondrán de una sistemática para evaluar a los proveedores de materiales críticos.

7.12.- Los materiales se deben comprar según una especificación acordada, a el(los) proveedores(es) aprobado(s) por la unidad de calidad.

7.13.- Si el proveedor de un material crítico no es a su vez el fabricante de dicho material, el fabricante de la sustancia activa y/o intermedio debe conocer el nombre y la dirección del fabricante de materiales críticos.

7.14.- El cambio en el origen de materiales críticos debe estar sometido al "Control de Cambios" (capítulo 13).

7.2.- Recepción y cuarentena

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

7.21.- Antes de que los materiales recibidos se mezclen con stocks existentes (p. ej. disolventes o stocks en silos), deben ser identificados como correctos, analizados, y en su caso, aprobados. Debe disponerse de procedimientos para evitar descargas erróneas de material recibido junto con stocks existentes.

7.22.- Si los graneles recibidos se disponen en contenedores no dedicados, debe asegurarse que se evita la contaminación cruzada procedente del contenedor. Las medidas para conseguirlo pueden incluir una o varias de las que se indican a continuación:

- certificados de limpieza
- análisis de trazas de impurezas
- auditorías al proveedor.

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

7.24.- Cada contenedor o grupo de contenedores (lotes) de materiales deben asignarse e identificarse mediante un código distintivo, número de lote o número de recepción. Este número debe ser utilizado al registrar la ubicación de cada lote. Debe existir un procedimiento para identificar el estatus de cada lote.

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

7.30.- Como mínimo se debe realizar un ensayo para verificar la identidad de cada lote de material, con la excepción de los descritos en 7.32. Puede utilizarse un certificado de análisis del proveedor en lugar de realizar otros ensayos, siempre que el fabricante disponga de un sistema para la evaluación de proveedores.

7.31.- La aprobación de un proveedor incluye una evaluación que demuestre que el fabricante puede suministrar el material según especificaciones y con un nivel de calidad constante (por ejemplo, históricos de calidad). Como mínimo se deben realizar 3 análisis completos antes de reducir los ensayos rutinarios. Se realizará como mínimo un análisis completo a intervalos adecuados y se



comparará con el certificado de análisis. La fiabilidad de los Certificados de Análisis se verificará regularmente.

7.32.- Los materiales auxiliares, los peligrosos o altamente tóxicos, otros materiales especiales, o materiales transferidos de una unidad a otra de la misma empresa, no precisarán ser analizados, siempre que un certificado de análisis del fabricante demuestre que los materiales cumplen con las especificaciones establecidas. La inspección visual de contenedores y etiquetas, así como el registro de los números de lote, deben ayudar en la identificación de estos materiales. La no realización de ensayos de estos materiales, por parte del fabricante, debe justificarse y documentarse.

7.33.- Las muestras deben ser representativas del lote de material de donde son tomadas. Los métodos de muestreo deben especificar el número de envases a muestrear, en qué lugar(es) del envase, así como la cantidad de material a tomar de cada envase. El número de envases a muestrear y el tamaño de muestra, deben basarse en un plan de muestreo que tenga en cuenta la criticidad del material, su variabilidad, el histórico de calidad del proveedor y la cantidad necesaria para el análisis.

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

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

7.4.- Almacenamiento

7.40.- Los materiales deben almacenarse y manipularse de manera que se evite su degradación, contaminación y contaminación cruzada.

7.41.- Los materiales en cajas, bidones, y sacos, que puedan desprender fibras, deben almacenarse sin tocar el suelo y, cuando sea conveniente, adecuadamente separados para permitir su limpieza e inspección.

7.42.- Los materiales deben almacenarse y durante un periodo de tiempo, de tal manera que no afecte negativamente a su calidad, y deberá controlarse que se utilice primero el stock más antiguo.

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

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

7.5.- Re-evaluación

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



8-CONTROLES DE PRODUCCIÓN Y EN PROCESO

8.1.- Operaciones de producción

8.10.- Las materias primas para la fabricación de intermedios y sustancias activas deben pesarse o medirse en las condiciones apropiadas, de manera que no se vean afectados negativamente para su uso. Los instrumentos de pesada y medida, deben ser de la precisión y exactitud adecuada para el uso al que estén destinados.

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

- el nombre del material y/o código del artículo,
- el número de control o de recepción,
- el peso o medida del material en el nuevo contenedor, y
- la fecha de reevaluación o reanálisis, en su caso.

8.12.- Las operaciones críticas de pesada, medida o subdivisión deben supervisarse o someterse a un control equivalente. Antes de su empleo, el personal de producción debe verificar que los materiales son los especificados en el protocolo de producción de la sustancia activa o intermedio en cuestión.

8.13.- Otras actividades críticas deben ser supervisadas o sujetas a un control equivalente.

8.14.- Se deben comparar para cada etapa designada del proceso, los rendimientos obtenidos con los esperados. Los rendimientos esperados con sus rangos apropiados, deben basarse en datos previos de laboratorio, de desarrollo en planta piloto o de fabricación. Se investigarán las desviaciones de rendimiento asociadas a procesos críticos, para evaluar su impacto o potencial impacto en la calidad resultante de los lotes afectados.

8.15.- Cualquier desviación debe documentarse y explicarse. Cualquier desviación crítica debe investigarse.

8.16.- En las unidades principales de los equipos, debe indicarse el estatus de procesado, bien en cada unidad individual, bien mediante la documentación apropiada, mediante sistemas de control informático o mediante medios alternativos.

8.17.- Los materiales para ser reprocesados o retrabajados deben ser debidamente controlados para impedir su uso inadecuado.

8.2.- Plazos

8.20.- Si se especifican plazos en el método patrón (ver 6.41), éstos deben respetarse para asegurar la calidad de los intermedios y sustancias activas. Las desviaciones deben documentarse y evaluarse. Los plazos pueden resultar inapropiados cuando se procese hasta un valor fijado (p. ej. ajustes de pH, hidrogenación, secado hasta un valor predeterminado) ya que la finalización de las reacciones o de las etapas del proceso se determinan por muestreo y análisis en proceso.

8.21.- Los intermedios guardados para futuras operaciones se almacenarán en las condiciones apropiadas para asegurar su conservación.

8.3.- Muestreo y controles en proceso



8.30.- Deben establecerse procedimientos escritos para el seguimiento del progreso y el control de la efectividad de las etapas del proceso que puedan causar variabilidad en las características de calidad de los intermedios y sustancias activas. Los controles en proceso y los criterios de aceptación deben definirse basándose en la información obtenida durante la etapa de desarrollo o por datos históricos.

8.31.- Los criterios de aceptación y el tipo y cantidad de ensayos dependerán de la naturaleza del propio intermedio o sustancia activa fabricada, etapa del proceso o reacción que se efectúa y del grado de variabilidad que el proceso introduce en la calidad del producto. Pueden ser adecuados, controles en proceso menos estrictos en etapas iniciales, mientras que éstos serán más estrictos en las etapas finales (p. ej. etapas de aislamiento y purificación).

8.32.- Los controles en proceso críticos (y el seguimiento del proceso crítico), incluyendo los puntos y métodos de control, deben constar por escrito y estar aprobados por la/s unidad/es de calidad.

8.33.- Los controles en proceso, pueden ser realizados por el personal cualificado del departamento de producción, ajustando los parámetros del proceso sin aprobación de la unidad de calidad, siempre que los ajustes se hagan dentro de límites preestablecidos y aprobados por la/s unidad/es de calidad. Todos los ensayos y resultados deben quedar completamente documentados en los protocolos de producción del lote.

8.34.- Existirán procedimientos escritos describiendo los métodos de muestreo para el material en proceso, intermedios y sustancias activas. Los planes y procedimientos de muestreo deben efectuarse conforme a prácticas de muestreo con una base científica sólida.

8.35.- El muestreo en proceso debe realizarse según procedimientos diseñados para evitar la contaminación del producto muestreado y otros intermedios o sustancias activas. Se establecerán procedimientos que aseguren la integridad de las muestras después de su recogida.

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

8.4.- Mezcla de lotes de intermedios o sustancias activas

8.40.- A los efectos de esta guía, se entiende por mezcla, el proceso de combinar materiales que formen parte de una especificación para producir un intermedio o sustancia activa homogéneo. La mezcla en proceso de fracciones de un lote individual (p.ej. diferentes cargas de centrifuga obtenidas de una cristalización) o la combinación de fracciones de distintos lotes para continuar el proceso se considera una parte del proceso de producción y no una mezcla.

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

8.42.- Las operaciones aceptables de mezclado incluyen, pero no están necesariamente limitadas a:

- mezcla de lotes pequeños para aumentar el tamaño del lote,
- mezcla de “porciones” (es decir, cantidades relativamente pequeñas de material aislado) de lotes del mismo intermedio o sustancia activa para formar un solo lote.

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



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

8.45.- Cuando las características físicas de la sustancia activa son críticas (p. ej. sustancias activas destinadas para suspensiones o formas sólidas orales), las operaciones de mezclado deben validarse para demostrar la homogeneidad del lote mezclado. La validación debe incluir el análisis de los parámetros críticos (p. ej. distribución de tamaño de partícula, densidad del granel, densidades aparentes) que puedan verse afectados por el proceso de mezclado.

8.46.- Si la mezcla puede afectar de manera adversa a la estabilidad, deben llevarse a cabo estudios de estabilidad de los lotes mezclados.

8.47.- La fecha de caducidad o reanálisis se debe basar en la fecha de fabricación de la porción o lote más antiguo en la mezcla.

8.5.- Control de la contaminación

8.50.- Los restos de materiales pueden unirse a lotes sucesivos del mismo intermedio o sustancia activa si existe un control adecuado. Algunos ejemplos serían restos adheridos a las paredes de un micronizador, capa residual de cristales húmedos que quedan en centrifugas tras una descarga, descarga incompleta de fluidos o cristales desde un recipiente del proceso al ser transferidos a la siguiente etapa del proceso. Todo ello no debe producir el arrastre de productos de degradación, o una contaminación microbiológica que puedan alterar negativamente el perfil de impurezas establecido para la sustancia activa.

8.51.- Las operaciones de producción se deben llevar a cabo de manera que impidan la contaminación de los intermedios o sustancias activas por otros materiales.

8.52.- Se deben tomar precauciones para evitar la contaminación cuando se manipulen sustancias activas después de la purificación.

9- ENVASADO Y ETIQUETADO DE IDENTIFICACIÓN DE SUSTANCIAS ACTIVAS E INTERMEDIOS

9.1.- Generalidades

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

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

9.12.- Se mantendrán registros de cada recepción de etiquetas y material de acondicionamiento, indicando la recepción, examen o análisis, y si se ha aceptado o rechazado.

9.2.- Materiales de acondicionamiento



9.20.- Los envases deben proporcionar la protección adecuada al intermedio o sustancia activa contra el deterioro o contaminación que pudiera ocurrir durante el transporte o almacenamiento recomendado.

9.21.- Los envases deben estar limpios y, cuando lo precise la naturaleza del intermedio o sustancia activa, desinfectados para asegurar que son adecuados para el uso al que estén destinados. Los envases no deben ser reactivos, absorbentes o adicionarse al producto, pudiendo alterar la calidad del intermedio o sustancia activa más allá de los límites especificados.

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

9.3.- Emisión y control de etiquetas

9.30.- El acceso a las áreas de almacenamiento de etiquetas estará limitado al personal autorizado.

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

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

9.33.- Las etiquetas obsoletas y anticuadas deben destruirse.

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

9.35.- La identidad de las etiquetas impresas para un lote debe examinarse, así como la conformidad con las especificaciones del protocolo maestro de producción. Deben documentarse los resultados de este examen.

9.36.- El protocolo de producción del lote debe incluir una etiqueta impresa representativa de las utilizadas.

9.4.- Operaciones de acondicionamiento y etiquetado

9.40.- Existirán procedimientos documentados para asegurar que se usa el material de acondicionamiento y etiquetado correcto.

9.41.- Las operaciones de etiquetado deben diseñarse de manera que se eviten confusiones. Deberá haber separación física o espacial con aquellas operaciones donde estén implicados otros intermedios o sustancias activas.

9.42.- Las etiquetas de envases de intermedios o sustancias activas deben indicar el nombre o código identificador, el número de lote del producto y las condiciones de almacenamiento, cuando dicha información sea crítica para asegurar la calidad del intermedio o sustancia activa.

9.43.- Si se pretende llevar al intermedio o sustancia activa fuera del sistema de control de materiales del fabricante, el etiquetado también deberá incluir el nombre y dirección del fabricante, cantidad en contenido, condiciones especiales de transporte y cualquier requisito legal especial. Para intermedios



y sustancias activas con fecha de caducidad, ésta debe estar indicada en la etiqueta y en el certificado de análisis. Para los que tengan fecha de reanálisis, ésta debe indicarse en la etiqueta y/o certificado de análisis.

9.44.- Las instalaciones de acondicionamiento y etiquetado deben inspeccionarse inmediatamente antes de su uso para asegurarse que se han retirado los materiales no necesarios para la próxima operación de acondicionamiento. Esta comprobación, debe documentarse en los protocolos de producción de lote, en el cuaderno de la instalación o mediante otro sistema de documentación.

9.45.- Los intermedios y sustancias activas etiquetados y acondicionados, deben revisarse para asegurar que los envases tienen la etiqueta correcta. Este examen debe formar parte de la operación de acondicionamiento. Sus resultados se anotarán en el protocolo de producción del lote o en registros de control.

9.46.- Los envases de intermedios y sustancias activas transportados fuera del control del fabricante, se deben precintar de tal manera que si el precinto falta o ha sido forzado, el envase se pondrá en alerta considerando la posibilidad de que el contenido haya sido alterado.

10-ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN

10.1.- Procedimientos de almacenamiento

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

10.11.- Deben asignarse áreas de almacenamiento separadas para el almacenamiento temporal de materiales en cuarentena, rechazados o devueltos, o retirados, a no ser que haya un sistema alternativo de impedir su uso no intencionado o no autorizado, antes de que se haya tomado una decisión sobre su destino final.

10.2.- Procedimientos de distribución

10.20.- Las sustancias activas e intermedios sólo pueden ser liberados para su distribución a terceras partes después de que hayan sido aprobados por la/s unidad/es de calidad. Las sustancias activas e intermedios se pueden transferir bajo cuarentena a otra unidad dentro del control de la misma compañía, cuando la/s unidad/es de calidad lo haya/n autorizado, y siempre que existan los controles y documentación apropiados.

10.21.- Los intermedios y sustancias activas se deben transportar de manera que no se vea afectada negativamente su calidad.

10.22.- Las condiciones especiales de almacenamiento o transporte para una sustancia activa o intermedio deberán constar en la etiqueta.

10.23.- El fabricante debe asegurarse de que el transportista contratado para el envío de intermedios o sustancias activas conoce y sigue las condiciones para un transporte y almacenamiento adecuados.

10.24.- Debe haber un sistema mediante el cual pueda determinarse fácilmente la distribución de cada lote de intermedio y/o sustancia activa para permitir su retirada en caso necesario.



11-CONTROLES DE LABORATORIO

11.1.- Controles generales

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

11.11.- Existirán procedimientos que describan el muestreo, análisis, aprobación o rechazo de materiales y el registro y almacenamiento de datos de laboratorio. Los registros de laboratorio se deben guardar según el punto 6.6.

11.12.- Todas las especificaciones, planes de muestreo y procedimientos de análisis deben tener base científica y ser apropiados para asegurar que las materias primas, intermedios, sustancias activas, etiquetas y material de acondicionamiento tienen el nivel de calidad y/o pureza establecido. Las especificaciones y métodos de análisis deben ser coherentes con los incluidos en la documentación de Registro y archivo. Pueden existir especificaciones adicionales a las del Registro/archivo. Las especificaciones, planes de muestreo y procedimientos de análisis, así como sus modificaciones, deben redactarse por la unidad apropiada de la compañía y estar revisados y aprobados por la/s unidad/es de calidad.

11.13.- Se deben establecer especificaciones apropiadas para sustancias activas de acuerdo con los estándares aceptados y éstas deben ser coherentes con el proceso de fabricación. Las especificaciones deben incluir un control de impurezas (p. ej. impurezas orgánicas, inorgánicas y de disolventes residuales). Si la sustancia activa tiene una especificación para pureza microbiológica, se deben establecer y cumplir los límites de acción pertinentes para el recuento microbiológico total y microorganismos patógenos. Si la sustancia activa tiene una especificación para endotoxinas, se deben establecer y cumplir los límites de acción pertinentes.

11.14.- Los controles de laboratorio deben seguirse y documentarse en el momento de efectuarse. Cualquier desviación de los procedimientos existentes debe documentarse y justificarse.

11.15.- Cualquier resultado fuera de especificaciones debe ser investigado y documentado de acuerdo a un procedimiento. El procedimiento exigirá un análisis de los datos, valoración de si existe un problema significativo, asignación de las acciones correctoras y conclusiones. Cualquier nuevo análisis o muestreo después de un resultado fuera de especificaciones debe hacerse de acuerdo a un procedimiento documentado.

11.16.- Los reactivos y las disoluciones patrón deben estar preparados y etiquetados según procedimientos escritos. Se aplicarán las fechas límite "Úsese antes de" para reactivos analíticos y disoluciones patrón cuando corresponda.

11.17.- El fabricante de sustancias activas debe obtener los patrones de referencia primarios, cuando corresponda. El origen de cada uno de ellos debe estar documentado. Deben mantenerse registros del uso y almacenamiento de cada patrón de referencia primario según las recomendaciones del proveedor. Los patrones primarios obtenidos de un proveedor oficialmente reconocido se emplean normalmente sin analizar si se han almacenado bajo las condiciones recomendadas por el proveedor.

11.18.- Cuando no se dispone un patrón de referencia primario proveniente de un proveedor oficialmente reconocido, se deberá establecer un patrón primario dentro de la compañía. Se deberán realizar los análisis oportunos para establecer por completo la identidad y pureza del mismo. Se debe mantener la documentación de estos ensayos.



11.19.- Los patrones de referencia secundarios deben ser preparados, identificados, analizados, aprobados y almacenados de una manera apropiada. La idoneidad de cada lote de patrón secundario debe determinarse antes de usarse por primera vez comparándolo con un patrón de referencia primario. Cada patrón de referencia secundario se debe recualificar periódicamente de acuerdo a un protocolo escrito.

11.2.- Análisis de intermedios y sustancias activas

11.20.- Para cada lote de intermedio o sustancia activa se realizarán los análisis de laboratorio pertinentes para determinar su conformidad con las especificaciones.

11.21.- Se debe establecer para cada sustancia activa un perfil de impurezas que describa las impurezas presentes (identificadas y no identificadas) en un lote fabricado por un proceso de producción específico. Debe contener la identidad o alguna propiedad analítica cualitativa (p. ej. tiempo de retención), el rango observado y la clasificación de cada impureza observada (p. ej. orgánica, inorgánica, disolvente) de cada impureza identificada. Normalmente los perfiles de impurezas dependen del proceso de producción y del origen de la sustancia activa. En general, no es necesario para sustancias activas de origen vegetal o de tejidos animales. Las consideraciones para productos biotecnológicos están recogidas en la guía Q6B de la ICH.

11.22.- El perfil de impurezas debe compararse, a intervalos regulares, con el perfil de impurezas declarado en la documentación del registro y con datos históricos para detectar cambios en la sustancia activa como resultado de modificaciones en materias primas, parámetros de operación de equipos, o en el proceso de producción.

11.23.- Para cada lote de intermedio o sustancia activa con calidad microbiológica especificada, se efectuarán los análisis microbiológicos oportunos.

11.3.- Validación de métodos analíticos_– Véase sección 12.

11.4.- *Certificados de análisis*

11.40.- Bajo petición se emitirán certificados de análisis originales para cada lote de intermedio o sustancia activa.

11.41.- Los certificados de análisis deben contener información sobre el nombre de la sustancia activa o intermedio y su grado, el número de lote y la fecha de liberación. Para intermedios o sustancias activas con fecha de caducidad, ésta constará en la etiqueta y en el certificado de análisis. Para intermedios o sustancias activas con fecha de reanálisis, la fecha constará en la etiqueta y / o en el certificado de análisis.

11.42.- El certificado de análisis debe enumerar cada ensayo realizado de acuerdo con las especificaciones de la Farmacopea o del cliente, incluyendo los límites de aceptación y los resultados numéricos obtenidos (si los resultados del ensayo son numéricos).

11.43.- Los certificados de análisis irán fechados y firmados por una persona autorizada de la/s unidad/es de calidad y deben incluir el nombre, dirección y teléfono del fabricante original. Si el análisis se lleva a cabo por un reenvasador o reprocesador, el certificado deberá mostrar el nombre, dirección y teléfono del mismo y una referencia al nombre del fabricante original.

11.44.- Si se emiten nuevos certificados de análisis por o en nombre de un reenvasador o reprocesador, agentes o brokers, éstos deben indicar el nombre, dirección y teléfono del laboratorio



que ha efectuado el análisis. Deben contener también una referencia al nombre y dirección del fabricante original y al certificado de análisis original del lote, adjuntando una copia del mismo.

11.5.- Controles de estabilidad de las sustancias activas

11.50.- Debe diseñarse y documentarse un programa continuado para el seguimiento de las características de estabilidad de las sustancias activas y los resultados deben utilizarse para confirmar las condiciones de almacenamiento y fechas de reanálisis o caducidad.

11.51.- Los métodos de análisis empleados en ensayos de estabilidad deben estar validados y ser indicadores de estabilidad.

11.52.- Las muestras de estabilidad deben almacenarse en envases iguales a los que están en el mercado. Por ejemplo, si la sustancia activa se comercializa en bolsas dentro de sacos, las muestras de estabilidad se envasarán en bolsas del mismo material y sacos pequeños u otros embalajes cuya composición sea idéntica o similar a la del envase en el mercado.

11.53.- Normalmente se someterán al programa de estabilidad los 3 primeros lotes comerciales para confirmar la fecha de caducidad o reanálisis. Sin embargo, si los datos de estudios previos demuestran que se puede esperar que la sustancia activa permanezca estable como mínimo durante 2 años, pueden utilizarse menos de 3 lotes.

11.54.- En lo sucesivo, debe incluirse como mínimo 1 lote por año de sustancia activa fabricada en el programa de estabilidad (salvo que no se produzca ninguno ese año), y analizarse como mínimo anualmente para confirmar la estabilidad.

11.55.- Para sustancias activas de cortos períodos de duración antes de la venta, el análisis debe hacerse más frecuentemente. Por ejemplo, para sustancias activas de origen biotecnológico o biológico y otras sustancias activas con una vida útil de 1 año o menos, las muestras de estabilidad deben obtenerse y analizarse mensualmente durante los 3 primeros meses y después cada 3 meses. Cuando existan datos que confirmen que la estabilidad de la sustancia activa no se ve afectada, podría considerarse la eliminación de algún punto del programa (p. ej. el control a los 9 meses).

11.56.- Cuando sea conveniente, las condiciones de almacenamiento de las muestras deberán ajustarse a las indicadas en las directrices de ICH sobre estabilidad.

11.6.- Fechas de caducidad y de reanálisis

11.60.- Cuando se pretenda enviar un intermedio fuera del control del sistema de gestión de materiales del fabricante y se asigne una fecha de caducidad o de reanálisis, deberá disponerse de información que justifique la estabilidad asignada, por ejemplo: resultados analíticos, datos publicados.

11.61.- La fecha de caducidad o de reanálisis de una sustancia activa debe basarse en una evaluación de los datos derivados de los estudios de estabilidad. La práctica común es emplear fechas de reanálisis en lugar de caducidad.

11.62.- Las fechas preliminares de reanálisis o de caducidad de sustancias activas pueden estar basadas en lotes piloto si: (1) se ha utilizado con los lotes piloto un método de fabricación que simula el proceso de fabricación a escala industrial, y (2) la calidad de la sustancia activa representa el material a producir a escala industrial.



11.63.-Se debe tomar una muestra representativa de la sustancia activa con el fin de efectuar un reanálisis.

11.7.- Muestras de retención

11.70.- El acondicionamiento y custodia de las muestras de retención se efectúa para posibles evaluaciones futuras de la calidad de los lotes de la sustancia activa, no para futuros análisis de estabilidad.

11.71.- Las muestras de retención, de cada lote de sustancia activa, debidamente identificadas, se deben guardar hasta 1 año después de la fecha de caducidad del lote asignada por el fabricante, o bien, hasta 3 años después de la distribución del lote, la que sea más larga. Para sustancias activas con fecha de reanálisis, deberán guardarse durante 3 años después de la completa distribución del lote por el fabricante.

11.72.- Las muestras de retención se deben guardar en el mismo sistema de acondicionamiento en el cual se almacena la sustancia activa o en uno que sea equivalente o proteja mejor que el sistema de acondicionamiento comercializado. Se guardarán las cantidades suficientes para realizar como mínimo, 2 análisis completos según Farmacopea o, cuando no exista la monografía correspondiente de la Farmacopea, dos análisis completos de las especificaciones.

12- VALIDACIÓN

12.1.- Política de validación

12.10.- Se documentará la política general, los propósitos y la aproximación de las validaciones de la compañía, incluyendo la validación de procesos, procedimientos de limpieza, métodos de análisis, procedimientos de análisis de los controles en proceso, sistemas informatizados, así como las personas responsables de diseñar, revisar, aprobar y documentar cada fase de validación.

12.11.- Normalmente, los parámetros/atributos críticos se deben de identificar durante la fase de desarrollo o a partir de los datos históricos y se definirán los rangos adecuados para que la operación sea reproducible. Incluirán:

- Definición de la sustancia activa en términos de atributos críticos del producto.
- Identificación de los parámetros del proceso que pueden afectar a los atributos críticos de calidad de la sustancia activa.
- Determinación del intervalo de aceptación de cada parámetro crítico del proceso de fabricación de rutina y de los controles en proceso.

12.12.- La validación debe extenderse a aquellas operaciones que se han determinado como críticas para la calidad y pureza de la sustancia activa.

12.2.- Documentación

12.20.- Se elaborará por escrito un protocolo de validación en el que se especifique como se llevará a cabo la validación de un proceso concreto. El protocolo debe ser revisado y aprobado por la/s unidad/es de calidad y otras unidades afectadas.

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

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

12.23.- Se documentará cualquier cambio al protocolo de validación, aportando la justificación oportuna.

12.3.- Cualificación

12.30.- Antes de empezar las actividades de validación de proceso se deben efectuar las cualificaciones de los equipos críticos y servicios auxiliares. Normalmente, la cualificación se lleva a

cabo mediante la realización de las siguientes actividades, individual o conjuntamente:

- "Cualificación del Diseño (CD): verificación documentada de que el diseño propuesto de instalaciones, equipos o sistemas es adecuado para el uso para el cual están destinados.
- "Cualificación de Instalación" (CI): verificación documentada de que los equipos o sistemas instalados o modificados cumplen con el diseño aprobado y las recomendaciones del fabricante y/o requerimientos del usuario.
- "Cualificación del funcionamiento" (CF): verificación documentada de que los equipos o sistemas instalados o modificados funcionan correctamente dentro de los márgenes operacionales esperados.
- "Cualificación de la ejecución del proceso" (CP): evidencia documentada de que el equipo y sistemas auxiliares, conectados entre sí, pueden funcionar de manera efectiva y reproducible según el método de proceso y especificaciones aprobadas.

12.4.- Enfoques en la validación de procesos

12.40.- La validación de un proceso consiste en obtener una prueba documental de que el proceso, dentro de los parámetros definidos, es capaz de funcionar de una manera eficaz y reproducible de forma que se obtenga un intermedio o sustancia activa que cumple con los atributos y especificaciones de calidad preestablecidos.

12.41.- Existen tres maneras de abordar la validación. La validación prospectiva es la preferida, pero excepcionalmente se pueden emplear otros enfoques. Estos enfoques y su aplicabilidad se describen a continuación.

12.42.- Normalmente se debe realizar una validación prospectiva para todos los procesos de las sustancias activas, según se describe en el punto 12.12. Debe completarse la validación prospectiva del proceso de una sustancia activa antes de la distribución comercial del medicamento fabricado con esa sustancia activa.

12.43.- La validación concurrente puede aplicarse cuando no existan datos de procesos repetidos de producción, por fabricarse sólo un número limitado de lotes de la sustancia activa, porque se produzcan lotes de la sustancia activa de forma muy poco frecuente o porque los lotes de sustancia activa se han fabricados mediante un proceso validado que se ha modificado. Se pueden liberar los lotes y emplearlos en la fabricación de medicamentos para distribución comercial antes de finalizar la validación, basándose en un análisis exhaustivo y en un seguimiento completo de los mismos.

12.44.- La validación retrospectiva es aceptable, como excepción, para procesos bien establecidos, donde no se hayan observado variaciones significativas en la calidad de la sustancia activa por



cambios en las materias primas, equipos, sistemas, instalaciones o en el proceso de producción. La validación retrospectiva puede utilizarse cuando:

- (1) - Se han identificado los atributos críticos de calidad y los parámetros críticos del proceso.
- (2) - Se han establecido criterios de aceptación y controles en proceso apropiados.
- (3)- No se han producido fallos significativos en el producto/proceso que sean atribuibles a causas diferentes a errores de operario o de equipo, no relacionadas con la falta de adecuación del mismo.
- (4)- Se ha establecido el perfil de impurezas para la sustancia activa en cuestión.

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

12.5.- Programa de validación del proceso

12.50.- El número de lotes necesarios para la validación dependerá de la complejidad del proceso o de la magnitud del cambio que se esté considerando. Para validaciones concurrentes y prospectivas, se usará como guía tres lotes de producción consecutivos y satisfactorios, sin embargo, pueden darse situaciones donde deba garantizarse un mayor número de lotes para demostrar la reproducibilidad del proceso (p. ej. procesos complejos de producción de sustancias activas o procesos de fabricación de larga duración). Para la validación retrospectiva tienen que examinarse los datos de entre 10 y 30 lotes consecutivos, para evaluar la reproducibilidad del proceso, pudiéndose reducir esta cifra si se justifica debidamente.

12.51.- Debe haber un control y seguimiento de los parámetros críticos del proceso durante los estudios de validación del mismo. Los parámetros del proceso no relacionados con la calidad, como por ejemplo, variables que se controlan para minimizar el consumo de energía o la utilización de equipos, no es necesario incluirlos en la validación del proceso.

12.52.- La validación del proceso debe confirmar que el perfil de impurezas de cada sustancia activa está dentro de los límites especificados. El perfil de impurezas debe ser comparable o mejor que los datos del histórico, y en su caso, al perfil determinado durante el desarrollo o al de los lotes utilizados en ensayos clínicos y toxicológicos fundamentales.

12.6.- Revisión periódica de los sistemas validados

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

12.7.- Validación de limpieza

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 de la sustancia activa. 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 la sistemática existente en la utilización de los equipos. Si se fabrican distintas sustancias activas o intermedios con el mismo equipo, y el equipo se limpia por el mismo proceso, se puede utilizar un intermedio o sustancia activa representativa 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 vigilar y controlar, así como los métodos analíticos a emplear. El protocolo indicará también el tipo de muestras a tomar y como éstas deben recogerse y etiquetarse.

12.73.- El muestreo debe incluir la torunda, las aguas de enjuagado 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 de torundas puede resultar no ser práctico cuando las superficies en contacto con el producto no son fácilmente accesibles debido a limitaciones del diseño del equipo 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 de la sustancia activa o la de su componente más perjudicial.

12.75.- Los estudios de limpieza/desinfección 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 de la sustancia activa o en aquellos otros procesos donde este tipo de contaminación puede resultar negativa (p. ej. sustancias activas no estériles empleadas en la producción de medicamentos estériles).

12.76.- Deberá realizarse un seguimiento 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 rutinaria. La limpieza de los equipos podrá controlarse 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



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

12.81.- Los métodos deben validarse teniendo en cuenta las directrices ICH de validación de métodos analíticos. El grado de validación analítica realizada deberá reflejar el objeto del análisis y la etapa del proceso de la sustancia activa.

12.82.- Antes de emprender una validación de los métodos analíticos, deberá disponerse de la adecuada cualificación de los equipos analíticos a emplear.

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

13-CONTROL DE CAMBIOS

13.- Control de cambios

13.10.- Debe establecerse un sistema formal de control de cambios para evaluar todos los cambios que puedan afectar a la producción o control de sustancias activas o intermedios.

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

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

13.13.- Se evaluará el posible impacto del cambio propuesto sobre la calidad de la sustancia activa o intermedio. Un sistema de clasificación puede ayudar a determinar el nivel de análisis, validación y documentación requerida para justificar los cambios en un proceso validado. Los cambios pueden clasificarse (p. ej. como mayores o menores) según la naturaleza y extensión de dichos cambios y según los efectos que estos cambios puedan provocar en el proceso. Se decidirán en base a un criterio científico los análisis y estudios de validación adicionales necesarios para la justificación un cambio en un proceso validado.

13.14.- Deberán tomarse las medidas oportunas para asegurar que todos los documentos afectados sean revisados al implantarse los cambios aprobados.

13.15.- Deberá evaluarse los primeros lotes producido o analizados tras la implantación del cambio.

13.16.- Se evaluarán los posibles efectos de los cambios críticos, sobre las fechas de caducidad o reanálisis. Si es necesario deberán someterse muestras de intermedios y/o sustancias activas, producidas por el proceso modificado, a un programa de estabilidad acelerada y/o al programa de seguimiento de la estabilidad.

13.17.- Se debe informar a los fabricantes existentes de formas farmacéuticas de los cambios en el proceso y en procedimientos de control que pudieran afectar a la calidad de la sustancia activa.



14-RECHAZO Y REUTILIZACIÓN DE MATERIALES

14.1- Rechazo

14.10.- Los intermedios y sustancias activas que no cumplan las especificaciones establecidas deben identificarse como tales y ponerse en cuarentena. Estos intermedios y sustancias activas pueden ser reprocesados o retrabajados según se describe a continuación. Debe registrarse el destino final de los materiales rechazados.

14.2.- Reprocesado

14.20.- Generalmente se considera una práctica aceptable la reincorporación en el proceso de una sustancia activa o de un intermedio, incluyendo aquellos que no sean conformes respecto a las normas o las especificaciones, así como el reprocesado mediante la repetición de una etapa de cristalización u otras etapas de manipulación física o química que forman parte del proceso establecido (p. ej. destilación, filtración, cromatografía, molturación). No obstante, si se emplea el reprocesado en la mayoría de los lotes, dicho reprocesado deberá incluirse como parte del proceso de fabricación habitual.

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

14.22.- Se considera reprocesado, la reincorporación en el proceso de un material que no haya reaccionado y la repetición de una reacción química, a no ser que sea parte del proceso establecido. Este tipo de reprocesado deberá previamente ser cuidadosamente evaluado para asegurar que la calidad del intermedio o de la sustancia activa no se vea afectada negativamente por la formación de subproductos o materiales que hayan reaccionado en exceso.

14.3.- Retrabajo

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

14.31.- Los lotes que han sido reelaborados deberán someterse a la evaluación, a los análisis, a test de estabilidad (si así se justifica) y a la documentación apropiados para demostrar que el producto obtenido es de calidad equivalente a la del lote producido por el proceso original. Frecuentemente, para los retrabajos, el enfoque de validación apropiado es la validación concurrente. Ello supone que un protocolo deba definir el método de retrabajo, cómo va a realizarse y los resultados a esperar. Así, aun cuando solamente exista un lote para retrabajar, se puede elaborar un informe que permita liberar el lote una vez hallado conforme en todos sus aspectos.

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



14.4.- Recuperación de materiales y disolventes

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

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

14.42.- Los disolventes y reactivos nuevos y recuperados se pueden mezclar si el análisis apropiado ha demostrado que son adecuados para los procesos en los cuales vayan a emplearse.

14.43.- El uso de disolventes recuperados, aguas madre u otros materiales recuperados debe documentarse de manera adecuada.

4.5.- Devoluciones

14.50.- Los intermedios o sustancias activas devueltos deben ser identificados como tales y puestos en cuarentena.

14.51.- Si las condiciones de almacenamiento y envío de sustancias activas o intermedios devueltos, antes o durante su devolución, o el estado de los contenedores hacen dudar de su calidad, los sustancias activas o intermedios devueltos deberán reprocesarse, reelaborarse o destruirse, según convenga.

14.52.- Se deben mantener registros de los intermedios o sustancias activas devueltos, incluyendo:

- Nombre y dirección del consignatario.
- Nombre del intermedio o de la sustancia activa, número de lote y cantidad devuelta.
- Motivo de la devolución.
- Uso o eliminación de la sustancia activa devuelta.

15-RECLAMACIONES Y RETIRADA DEL MERCADO

15.10.- Todas las reclamaciones de calidad, ya se reciban de forma verbal o escrita, deben ser investigadas y registradas de acuerdo a un procedimiento escrito.

15.11.- Los registros de reclamaciones deben incluir:

- Nombre y dirección del reclamante.
- Nombre (y, en su caso, fórmula de tratamiento) y número de teléfono de la persona que efectúa la reclamación.
- Naturaleza de la reclamación (incluyendo nombre y número de lote de la sustancia activa).
- Fecha en la cual se recibe la reclamación.
- Acción emprendida inicialmente (incluyendo fechas e identificación de la persona responsable).
- Cualquier acción de seguimiento emprendida.
- Respuesta dada al reclamante (incluyendo la fecha en que se envió).
- Decisión final en cuanto al lote de la sustancia activa o intermedio.



15.12.- Se guardarán los registros de las reclamaciones para evaluar tendencias, frecuencias relacionadas con el producto y severidad con el objeto de tomar medidas adicionales y si aplica, medidas correctoras inmediatas.

15.13.- Debe haber un procedimiento escrito que indique las circunstancias bajo las cuales debería considerarse una retirada del mercado de un intermedio o de una sustancia activa.

15.14.- El procedimiento de retirada debe designar quién estará implicado en la evaluación de la información, cómo se debe iniciar una retirada del mercado, quién debe ser informado sobre la retirada y cómo tratar el producto retirado.

15.15.- En caso de una situación seria o de posible peligro vital, se debe informar a las autoridades locales, nacionales y/o internacionales, y pedir sus recomendaciones.

16-FABRICANTES Y LABORATORIOS CONTRATADOS

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

16.11.- Los laboratorios y fabricantes contratados deben ser evaluados por el agente contratante para asegurar que las operaciones que tienen lugar en las instalaciones del agente contratado cumplen NCF.

16.12.- Debe haber un contrato o acuerdo formal escrito y aprobado por las dos partes que defina en detalle las responsabilidades en cuanto a NCF de cada parte, incluyendo las medidas de calidad.

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

16.14.- Si se permite la subcontratación, el contratado no pasará a un tercero ninguna parte del trabajo que le haya sido confiado con arreglo al contrato sin que el contratante lo haya estudiado y aprobado previamente.

16.15.- Los registros de fabricación y análisis deben guardarse en el lugar donde se realiza la actividad y estar fácilmente disponibles.

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

17- AGENTES INTERMEDIARIOS, BROKERS, COMERCIALIZADORES, DISTRIBUIDORES, REENVASADORES Y REETIQUETADORES

17.1.- Ámbito de aplicación

17.10.- Esta sección afecta a cualquier parte que, no tratándose del fabricante original, pueda comercializar y/o adquirir, reenvasar, reetiquetar, manipular, distribuir o almacenar un intermedio o una sustancia activa.

17.11.- Todos los agentes intermediarios, brokers, comercializadores, distribuidores, reenvasadores y reetiquetadores cumplirán las NCF según se definen en esta guía.



17.2.- Trazabilidad de las sustancias activas e intermedios distribuidos

17.20.- Los agentes intermediarios, brokers, comercializadores, distribuidores, reenvasadores y reetiquetadores dispondrán de la trazabilidad completa de las sustancias activas o intermedios que distribuyan. Los documentos que deben mantenerse y estar disponibles incluyen:

- Identidad del fabricante original.
- Dirección del fabricante original.
- Órdenes de compra o pedidos.
- Facturas de flete y transporte.
- Documentos de la recepción.
- Nombre o designación de la sustancia activa o intermedio.
- Número de lote del fabricante.
- Registros de transporte y distribución.
- Todos los Certificados de Análisis originales, incluyendo los del fabricante original.
- Fecha de reanálisis o caducidad.

17.3.- Gestión de la Calidad

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

17.4.- Reenvasado, reetiquetado y almacenamiento de las sustancias activas e intermedios

17.40.- El reenvasado, reetiquetado y almacenamiento de la sustancia activa o del intermedio deben realizarse bajo los controles de NCF pertinentes, tal como se estipula en esta guía, para evitar confusiones y pérdidas de identidad o pureza del intermedio o de la sustancia activa.

17.41.- El reenvasado se realizará bajo las condiciones ambientales apropiadas para evitar la contaminación o contaminación cruzada.

17.5.- Estabilidad

17.50.- Si la sustancia activa o el intermedio son reenvasados en un tipo de contenedor diferente al utilizado por el fabricante, se llevarán a cabo estudios de estabilidad para justificar las fechas de caducidad o reanálisis asignadas.

17.6.- Transferencia de la información

17.60.- Los agentes intermediarios, brokers, comercializadores, distribuidores, reenvasadores o reetiquetadores deben transferir toda la información de calidad y la documentación de registro recibida de un fabricante de sustancias activas o de intermedios al cliente, y viceversa.

17.61.- El agente intermediario, broker, comercializador, distribuidor, reenvasador o reetiquetador que suministra el intermedio o la sustancia activa debe proporcionar al cliente el nombre del fabricante original y el/los número/s de lote suministrados.



17.62.- El agente debe dar también la identidad del fabricante original a las autoridades reguladoras si lo requieren. El fabricante original puede responder a las autoridades reguladoras directamente o a través de sus agentes autorizados, dependiendo de la relación legal entre éstos y el fabricante original de la sustancia activa o del intermedio (en este contexto "autorizado" significa autorizado por el fabricante).

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

17.7.- Tratamiento de reclamaciones y retiradas del mercado

17.70.- Los agentes intermediarios, brokers, comercializadores, distribuidores, reenvasadores o reetiquetadores deben mantener registros de reclamaciones y retiradas del mercado, tal como se especifica en la Sección 15, para todas aquellas reclamaciones y retiradas de mercado que lleguen a su conocimiento.

17.71.- Si la situación lo exige, los agentes intermediarios, brokers, comercializadores, distribuidores, reenvasadores o reetiquetadores deberán revisar las reclamaciones junto con el fabricante original de la sustancia activa o del intermedio para determinar si debe iniciarse alguna acción adicional, o bien con otros clientes que puedan haber recibido el intermedio o la sustancia activa, o bien con las autoridades reguladoras. La investigación de la causa de la reclamación o de la retirada debe efectuarse y documentarse por la parte correspondiente.

17.72.- Cuando una reclamación esté referida al fabricante original, el registro mantenido por los agentes, intermediarios, brokers, comercializadores, distribuidores, reenvasadores o reetiquetadores debe incluir cualquier respuesta recibida del fabricante original (incluyendo la fecha e información proporcionada).

17.8.- Tratamiento de las devoluciones

17.80.- Las devoluciones deben tratarse tal como se especifica en la Sección 14.52. Los agentes, intermediarios, brokers, comercializadores, distribuidores, reenvasadores o reetiquetadores deben mantener la documentación relativa a las sustancias activas o los intermedios devueltos.

18- GUÍA ESPECÍFICA PARA LAS SUSTANCIAS ACTIVAS FABRICADAS MEDIANTE FERMENTACIÓN / CULTIVO CELULAR.

18.1.- Generalidades

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

diferencias. En general, el nivel de control de los procesos biotecnológicos empleados en la producción de proteínas y polipéptidos es mayor que el de los procesos clásicos de fermentación.

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

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

18.13.- La producción de sustancias activas o de intermedios por cultivos celulares o fermentación implica procesos biológicos como cultivos celulares o de extracción y purificación de materiales procedente de organismos vivos. Nótese que pueden existir etapas de proceso adicionales, tales como una modificación físico-química, que son parte del proceso de fabricación. Las materias primas empleadas (medios de cultivo, tampones) pueden suponer un crecimiento de contaminantes microbiológicos. Según su origen, método de preparación y el uso al que se destine el intermedio o la sustancia activa, puede ser necesario un control de la carga biológica, de contaminación viral y/o de endotoxinas durante la fabricación y seguimiento del proceso en determinadas etapas.

18.14.- Se establecerán los controles oportunos en todas las etapas de fabricación para garantizar la calidad de los intermedios y/o de las sustancias activas. Aun cuando esta guía comienza en la etapa de cultivo celular/fermentación, las etapas previas (p. ej. bancos de células) deben realizarse bajo los controles adecuados. Esta guía cubre el cultivo celular/ fermentación a partir del momento en que un vial del banco de células se emplea en la fabricación.

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

18.16.- En general, los controles en proceso tendrán en cuenta:

- el mantenimiento del banco de células de trabajo (en su caso),
- una apropiada inoculación y expansión del cultivo,
- el control de los parámetros críticos de operación durante el cultivo celular/fermentación,
- el seguimiento del proceso de crecimiento celular, de la viabilidad (para la mayoría de los procesos de cultivo celular) y de la productividad, cuando sea oportuno,
- procedimientos de recolección y purificación que eliminen células, residuos celulares y componentes de los medios de cultivo protegiendo a su vez al intermedio o a la sustancia activa de la contaminación (en particular la de naturaleza microbiológica) y de la pérdida de calidad,
- seguimiento de la carga biológica y si es necesario, de los niveles de endotoxinas en las etapas adecuadas del proceso, y

- los aspectos específicos de seguridad viral, tal y como vienen descritos en la guía de ICH Q5A "Quality of Biotechnological products: Viral safety evaluation of Biotechnology products derived from cell lines of Human or Animal origin".

18.17.- Cuando sea necesario, deberá demostrarse la eliminación de componentes de medios de cultivo, proteínas de la célula madre, y de otras impurezas y contaminantes del proceso y producto.

18.2.- Mantenimiento y documentación del banco celular

18.20.- El acceso a los bancos celulares estará limitado al personal autorizado.

18.21.- Los bancos celulares se mantendrán en las condiciones de almacenamiento diseñadas para permitir la viabilidad e impedir la contaminación.

18.22.- Se mantendrán registros del empleo de cada vial de bancos de células y de sus condiciones de almacenamiento.

18.23.- Cuando sea pertinente, se controlarán periódicamente los bancos de células para determinar si son adecuadas para su uso.

18.24.- Se puede obtener información más completa sobre los bancos de células consultando el documento Guía ICH Q5D "Quality of Biotechnological products: Derivation and characterization of cell substrates used for production of Biotechnological /Biological products"

18.3.- Cultivo celular /fermentación

18.30.- Siempre que sea posible, se emplearán sistemas cerrados o confinados cuando sea necesaria la adición aséptica de substratos celulares, medios, tampones y gases. Si la inoculación inicial del recipiente o las subsiguientes transferencias o adiciones (medios, tampones) se realizan en recipientes abiertos, deberán existir controles y procedimientos para minimizar la contaminación.

18.31.- Si la calidad de la sustancia activa pudiera verse afectada por contaminación microbiológica, las operaciones con recipientes abiertos se realizarán en cabinas de bioseguridad o en ambientes controlados similares.

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

18.33.- Se controlarán los parámetros críticos (p. ej. temperatura, pH, velocidad de agitación, adición de gases, presión) para asegurar la reproducibilidad con respecto al proceso establecido. Deben controlarse también el crecimiento celular, la viabilidad (en la mayoría de procesos de cultivo celular) y, si aplica, la productividad. Los parámetros críticos pueden variar de un proceso a otro, y para la fermentación clásica, ciertos parámetros (por ejemplo, viabilidad celular) no han de ser necesariamente controlados.

18.34.- El equipo para cultivo celular y fermentación debe limpiarse y esterilizarse después de su uso. El equipo de fermentación empleado en fermentaciones se limpiará y desinfectará o esterilizará, según proceda.

18.35.- Cuando proceda, los medios de cultivo se esterilizarán antes de uso, para proteger la calidad de la sustancia activa.



18.36.- Existirán procedimientos adecuados para detectar contaminaciones y determinar las mejores medidas a tomar. Entre ellos se incluirán los procedimientos para determinar el impacto de la contaminación sobre el producto y aquellos procedimientos para descontaminar el equipo y acondicionarlo de nuevo para su uso en lotes sucesivos. Los organismos extraños detectados durante los procesos de fermentación deben identificarse adecuadamente y si aplica, debe evaluarse el efecto de su presencia en la calidad del producto. Los resultados de dichas evaluaciones deben tomarse en consideración cuando se dé disposición al material producido.

18.37.- Se mantendrán registros de los sucesos de contaminación.

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

18.4.- Recolección, aislamiento y purificación.

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

18.41.- Existirán procedimientos adecuados de recolección y purificación que eliminen o inactiven el organismo productor, los desechos celulares y los componentes del medio de cultivo - al tiempo que minimizan la degradación, contaminación y pérdida de calidad - a fin de asegurar que la calidad del intermedio o sustancia activa que se recupera se mantenga.

18.42.- Todos los equipos empleados deben limpiarse y desinfectarse, si procede, después de su uso. Se admiten lotes sucesivos sin limpieza intermedia, si no se compromete la calidad del intermedio o sustancia activa.

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

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

18.5.- Etapas de eliminación o inactivación viral.

18.50.- Para información más específica véase la Guía 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 eliminación o inactivación viral son pasos críticos para algunos procesos biotecnológicos y deben operar dentro de sus parámetros validados.

18.52.- Se tomarán las precauciones adecuadas para evitar la posible contaminación viral entre las etapas anterior y posterior a la eliminación/ inactivación del virus. De esta manera, el trabajo en equipos abiertos debe realizarse en zonas separadas de otras actividades de producción y con unidades separadas de tratamiento de aire.

18.53.- Normalmente el mismo equipo no se emplea para distintas etapas de purificación. Sin embargo, si se utilizara el mismo equipo, se desinfectará y limpiará adecuadamente antes de volverse a usar. Se tomarán las precauciones necesarias para evitar un posible arrastre de virus (p.ej. a través del ambiente o del equipo) procedentes de etapas anteriores.



19-SUSTANCIAS ACTIVAS PARA USO EN ENSAYOS CLÍNICOS

19.1.- Generalidades

19.10.- No todos los controles descritos en los capítulos anteriores son apropiados para la fabricación de nuevas sustancias activas para fines de investigación durante su desarrollo. En este capítulo se indican las particularidades específicas a estas circunstancias.

19.11.- Los controles empleados en la fabricación de sustancias activas destinadas a ensayos clínicos deben ser coherentes con el estado de desarrollo del medicamento que incorpora la sustancia activa. Los procesos y métodos de control deben ser flexibles para permitir cambios según se vaya ganando conocimiento del proceso y los ensayos clínicos del producto pasen de pre-clínicos a clínicos. Cuando el desarrollo del producto alcanza el punto en que la sustancia activa se elabora para su utilización en medicamentos para ensayos clínicos, los fabricantes deben asegurar que las sustancias activas se fabrican en instalaciones adecuadas, aplicando procedimientos de producción y control apropiados que garanticen su calidad.

19.2.- Calidad

19.20.- Se aplicarán los conceptos pertinentes de NCF para la producción de sustancias activas para su empleo en ensayos clínicos, estableciendo el mecanismo adecuado de aprobación de cada lote.

19.21.- Existirá una/s unidad/es de calidad, independiente de producción, para la aprobación o rechazo de cada lote de sustancia activa para su empleo en ensayos clínicos.

19.22.- Algunas de las funciones de ensayo que normalmente se realizan por la/s unidad/es de calidad pueden llevarse a cabo en otras áreas de la organización.

19.23.- Las medidas de calidad incluirán un sistema para el análisis de materias primas, materiales de envasado, intermedios y sustancias activas.

19.24.- Se evaluarán los problemas de calidad y del proceso.

19.25.- El etiquetado de sustancias activas destinadas a ensayos clínicos debe controlarse debidamente e identificar al material como de investigación.

19.3.- Instalaciones y equipos

19.30.- Durante todas las fases del desarrollo clínico, incluido el uso de instalaciones a pequeña escala o laboratorios para fabricar lotes de sustancias activas para ensayos clínicos, deben existir procedimientos que garanticen que el equipo está calibrado, limpio y es adecuado para el uso al que se destina.

19.31.- Los procedimientos de utilización de equipos e instalaciones deben asegurar que los materiales se manipulan de forma que se minimice el riesgo de contaminación y de contaminación cruzada.

19.4.- Control de materias primas

19.40.- Las materias primas empleadas en la producción de sustancias activas para ensayos clínicos, se ensayarán analíticamente o se recibirán con el certificado de análisis del proveedor realizándose el



ensayo de identificación. Bastará el certificado de análisis del proveedor si el producto se considera peligroso.

19.41.- En algunos casos, la idoneidad de una materia prima antes de su utilización puede determinarse basándose en su aceptabilidad en reacciones a pequeña escala (por ejemplo, por un test de uso) en vez de sólo por ensayos analíticos.

19.5.- Producción

19.50.- La producción de sustancias activas para ensayos clínicos debe documentarse en cuadernos de laboratorio, registros de lotes u otros medios adecuados. Estos documentos contendrán información sobre la utilización de materiales, equipos, operaciones del proceso y observaciones científicas.

19.51.- Los rendimientos esperados pueden ser más variables y menos definidos que los de los procesos comerciales. No se requiere una investigación de las variaciones en los rendimientos.

19.6.- Validación

19.60.- Normalmente resulta inadecuada, la validación del proceso de producción de una sustancia activa para su empleo en ensayos clínicos, cuando se prepara un único lote de la sustancia activa, o los cambios en el proceso durante el desarrollo de la sustancia activa hacen la reproducibilidad difícil o inexacta. La combinación de controles, calibración y en su caso, la cualificación de los equipos asegura la calidad de la sustancia activa en esta fase de desarrollo.

19.61.- La validación del proceso se realizará según el capítulo 12 cuando se produzcan lotes con fines comerciales, aun cuando dichos lotes se produzcan a escala reducida o piloto.

19.7.- Cambios.

19.70.- Durante la fase de desarrollo es de esperar que haya cambios, según el conocimiento del proceso avance y se proceda al escalado de proceso. Cada cambio en el proceso, las especificaciones o en los métodos de análisis deberá estar debidamente documentado.

19.8.- Controles de laboratorio

19.80.- Aun cuando los métodos analíticos empleados para evaluar una sustancia activa para ensayos clínicos no hayan de estar aún validados, deben tener un fundamento científico.

19.81.- Deberá existir un sistema para guardar muestras de retención de todos los lotes, asegurando que se retiene una cantidad suficiente de cada muestra de retención durante un período de tiempo apropiado después de la aprobación, finalización o interrupción de una solicitud.

19.82.- Lo indicado en la sección 11.6 sobre fecha de caducidad o de reanálisis es aplicable a sustancias activas ya existentes usadas para ensayos clínicos. Para nuevas sustancias activas, normalmente esta sección no será de aplicación en las fases iniciales de los ensayos clínicos.



19.9.- Documentación.

19.90.- Debe existir un sistema que asegure que se documenta la información obtenida durante las fases de desarrollo de sustancias activas para ensayos clínicos y que dicha información está disponible.

19.91.- Debe documentarse adecuadamente el desarrollo y la implantación de los métodos analíticos en los que se basa la decisión de liberación de un lote de sustancia activa para ensayos clínicos.

19.92.- Deberá emplearse un sistema de custodia de registros de producción y control. Este sistema asegurará que los registros y documentos se mantienen durante un período de tiempo oportuno después de la aprobación, finalización o discontinuidad de una solicitud.

20-GLOSARIO

Aguas madres

El líquido residual que queda después de los procesos de cristalización o aislamiento. Puede contener materiales sin reaccionar, intermedios, restos de la sustancia activa y/o impurezas. Puede emplearse en otros procesos.

Calibración

La demostración de que un instrumento o aparato particular produce resultados dentro de los límites especificados cuando se compara con un patrón de referencia o trazable a través de una serie de medidas oportunas.

Carga microbiológica

Nivel y tipo (esto es: patógenos o no) de microorganismos que pueden estar presentes en materias primas, materiales de partida de sustancias activas, intermedios o sustancias activas. No debe considerarse contaminación a menos que se excedan los niveles o se detecten microorganismos no deseables.

Coadyuvantes del proceso

Materiales, excluyendo disolventes, empleados como ayuda en la fabricación de un intermedio o sustancia activa que no participan directamente en la reacción química o biológica (p. ej. coadyuvantes de filtración, carbón activo, etc.).

Contaminación

La introducción no deseada de impurezas de naturaleza química o microbiológica, o de sustancias extrañas, en o sobre una materia prima, intermedio o sustancia activa durante la producción, toma de muestra, el envasado o reenvasado, almacenamiento o transporte.

Contaminación cruzada

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

Control de la Calidad (QC)

Verificación o ensayo para comprobar que se cumplen las especificaciones.

Controles en proceso

Verificaciones efectuadas durante la producción para controlar y, en su caso, ajustar el proceso y/o asegurar que el intermedio o sustancia activa cumple con sus especificaciones.

Criterios de aceptación

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

Crítico

Describe una etapa, condición del proceso, un requisito de ensayo, u otros parámetros o aspectos relevantes que deben controlarse dentro de los criterios preestablecidos para asegurar que la sustancia activa cumple sus especificaciones.



Cualificación

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

Cuarentena

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

Desviación

Desvío de la instrucción aprobada o del estándar establecido.

Disolvente

Líquido orgánico o inorgánico utilizado como vehículo para la preparación de disoluciones o suspensiones en la fabricación de un intermedio o sustancia activa.

Especificación

Lista de los ensayos, referencias a métodos analíticos y criterios de aceptación adecuados siendo estos límites numéricos, intervalos u otros criterios para el ensayo descrito. Establece un conjunto de criterios que debe cumplir un material para ser considerado aceptable para el uso al que se destina. “Conforme a especificación” indica que el material, cuando sea analizado según los procedimientos analíticos indicados, cumple los criterios de aceptación.

Fabricación

Todas aquellas operaciones de recepción de materiales, producción, envasado, reenvasado, etiquetado, reetiquetado, control de calidad, liberación, almacenamiento y distribución de sustancias activas y sus respectivos controles.

Fabricante contratado

Un fabricante que realiza algunos aspectos de la fabricación en nombre del fabricante original.

Fecha de caducidad

La fecha indicada en el envase o etiqueta de la sustancia activa mostrando el período de tiempo durante el cual se espera que la sustancia activa permanezca dentro de las especificaciones de vida útil al almacenarse bajo unas condiciones definidas y después de la cual no debe usarse el producto.

Fecha de reanálisis

La fecha en la que un material debe volverse a analizar para garantizar que todavía sigue siendo adecuado para ser usado.

Firma

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



Garantía de Calidad (QA)

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

Impureza

Cualquier componente presente en el intermedio o sustancia activa que no sea la molécula deseada.

Ingrediente Farmacéutico Activo (API) (también Sustancia activa (SA), Principio activo)

Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a la preparación de un medicamento (medicina) y que, cuando se emplean en la producción de un medicamento, resultan ser el componente activo del mismo. Estas sustancias están destinadas a producir actividad farmacológica u otros efectos directos en el diagnóstico, la curación, el alivio, el tratamiento o la prevención de la enfermedad, o en la estructura o funcionalidad del cuerpo.

Intermedio

Un material preparado en las etapas del proceso de una sustancia activa que sufre cambios moleculares o purificaciones antes de convertirse en la sustancia activa. Un intermedio puede aislarse o no. (NOTA: en esta guía se tratan únicamente aquellos intermedios producidos después del punto que la compañía ha definido como el punto inicial de la producción de la sustancia activa)

Lote

Una cantidad específica de material producida en un proceso o serie de procesos de forma que pueda esperarse que sea homogénea dentro de unos límites especificados. En el caso de la producción en continuo, un lote puede corresponder a una fracción definida de la producción. El tamaño del lote puede definirse o bien con una cantidad de producto determinada, o bien con la cantidad de producto fabricado en un intervalo de tiempo fijado.

Materia prima

Término general usado para designar los materiales de partida, reactivos y disolventes destinados a usarse en la producción de un intermedio o sustancia activa.

Material

Término general empleado para designar materias primas (materiales de partida, reactivos, disolventes), coadyuvantes del proceso, intermedios, sustancias activas y materiales de envasado y etiquetado

Material de envasado

Cualquier material cuya misión es proteger al intermedio o la sustancia activa durante el almacenamiento o transporte.

Material de partida de la sustancia activa

Una materia prima, intermedio o sustancia activa que se emplea en la producción de una sustancia activa y que se incorpora como fragmento estructural importante en la estructura de la sustancia activa. Puede tratarse de un producto comercial, un material adquirido de uno o más proveedores bajo contrato o acuerdo comercial, o producido por la misma compañía.



Normalmente los materiales de partida de una sustancia activa son de unas propiedades químicas y estructurales definidas.

Medicamento (Producto farmacéutico).

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

Número de lote

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

Patrón de referencia primario

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

Patrón de referencia secundario

Una sustancia de pureza y calidad establecidas por comparación con un patrón de referencia primario, empleada como patrón de referencia para los análisis rutinarios de laboratorio.

Perfil de impurezas

Descripción de las impurezas, identificadas o no, presentes en una sustancia activa.

Procedimiento

Descripción documentada de las operaciones a realizar, las precauciones a tomar y las medidas a aplicar relacionadas directa o indirectamente con la fabricación de un intermedio o sustancia activa.

Producción

Todas las operaciones implicadas en la elaboración de una sustancia activa desde la recepción de materiales, pasando por el procesado y hasta el acondicionamiento de la sustancia activa.

Protocolo de validación

Un plan escrito indicando como se hará una validación y estableciendo los criterios de aceptación. Por ejemplo, el protocolo para un proceso de fabricación identifica el equipo de fabricación, los parámetros/rangos críticos de operación, las características del producto, el muestreo, los resultados de los ensayos a recopilar, el número de repeticiones y los resultados de los ensayos que serán considerados aceptables.

Rendimiento esperado

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

Rendimiento teórico

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



Reprocesado

La reincorporación de un intermedio o sustancia activa incluyendo aquellos que no cumplan las exigencias o especificaciones, en el proceso y repitiendo una etapa de cristalización u otras etapas físicas o químicas pertinentes (p. ej. destilación, filtración, cromatografía, molienda) que sean parte del proceso de fabricación existente. Continuar una etapa del proceso después de que un control en proceso indique que la etapa no se ha completado se considera parte del proceso habitual y no un reproceso.

Retrabajo

Someter a un intermedio o una sustancia activa que no cumple las exigencias o especificaciones a una o más etapas de procesado diferentes a las del proceso de fabricación establecido, para obtener un intermedio o sustancia activa de calidad aceptable (p. ej. la recristalización con un disolvente distinto).

Sistema informático

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

Sistema informatizado

Un proceso u operación integrados en un sistema informático.

Sustancia activa

Ver Ingrediente farmacéutico activo (API)

Unidad/es de calidad

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

Validación

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