

**REPÚBLICA DE CUBA**  
**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA**  
**CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL**  
**DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS**

**ANEXO No. 09**

**BUENAS PRÁCTICAS PARA LA FABRICACIÓN DE**  
**INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS**

**REGULACION No. 16-2006**

**DIRECTRICES SOBRE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE PRODUCTOS**  
**FARMACÉUTICOS**

## CONTENIDO

<b>1. GENERALIDADES</b>	<b>4</b>
<b>2. DEFINICIONES</b>	<b>5</b>
<b>3. REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO</b>	<b>7</b>
<b>4. INSTALACIONES</b>	<b>7</b>
DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN	7
SISTEMAS DE APOYO	7
AGUA	8
LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO	8
<b>5. EQUIPOS</b>	<b>8</b>
DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN	8
MANTENIMIENTO Y LIMPIEZA DEL EQUIPAMIENTO	8
CALIBRACIÓN	9
SISTEMAS COMPUTARIZADOS	10
<b>6. DOCUMENTACIÓN Y REGISTROS</b>	<b>10</b>
SISTEMA DE DOCUMENTACIÓN Y ESPECIFICACIONES	10
REGISTROS DE MATERIAS PRIMAS, PRODUCTOS INTERMEDIOS	11
INSTRUCCIONES MAESTRAS DE PRODUCCIÓN (REGISTRO MAESTRO DE PRODUCCIÓN Y CONTROL)	11
REGISTROS DE PRODUCCIÓN DE LOTES	12
<b>7. MATERIALES</b>	<b>13</b>
<b>8. PRODUCCIÓN Y CONTROLES DE PROCESO</b>	<b>13</b>
OPERACIONES DE PRODUCCIÓN	13
LÍMITES DE TIEMPO	13
MUESTREO Y CONTROLES DE PROCESOS	14
MEZCLA DE LOTES DE PRODUCTOS INTERMEDIOS O IFA	14
CONTROL DE LA CONTAMINACIÓN	15
<b>9. ENVASE DE LOS PRODUCTOS INTERMEDIOS E IFA</b>	<b>15</b>
ASPECTOS GENERALES	15
MATERIALES DE ENVASE	15
OPERACIONES DE ENVASE Y ETIQUETADO	15
<b>10. LABORATORIOS DE CONTROL DE LA CALIDAD</b>	<b>16</b>
CONTROLES GENERALES	16
ENSAYOS DE PRODUCTOS INTERMEDIOS E IFA	16
MONITOREO DE LA ESTABILIDAD DE LOS IFA	16
FECHA DE VENCIMIENTO Y DE REENSAYO	17
MUESTRAS DE RETENCIÓN	17
<b>11. VALIDACIÓN</b>	<b>17</b>
VALIDACIÓN DE LA LIMPIEZA	18
<b>12. RECHAZO Y REPROCESO</b>	<b>18</b>
RECHAZO	18
REPROCESO	18
RECUPERACIÓN DE MATERIALES Y SOLVENTES	19

DEVOLUCIONES .....	19
<b>13. QUEJAS Y RECLAMACIONES .....</b>	<b>19</b>
<b>14. DISTRIBUIDORES, REENVASADORES, Y REETIQUETADORES .....</b>	<b>20</b>
TRAZABILIDAD DE LO PRODUCTOS INTEREMDIOS E IFAS.....	20
DIRECCIÓN DE CALIDAD .....	20
REENVASE, REETIQUETADO Y MANIPULACIÓN DE IFA Y PRODUCTOS INTERMEDIOS.....	20
ESTABILIDAD.....	21
TRANSFERENCIA DE INFORMACIÓN .....	21
MANEJO DE QUEJAS Y RECLAMACIONES.....	21
<b>15. GUÍA ESPECIFICA PARA PRODUCTOS FABRICADOS POR CULTIVO DE CÉLULAS / FERMENTACIÓN. ....</b>	<b>21</b>
ASPECTOS GENERALES.....	21
MANTENIMIENTO DEL BANCO DE CÉLULAS Y CONSERVACIÓN DE LOS REGISTROS.....	22
CULTIVO CELULAR / FERMENTACIÓN .....	22
COSECHA, AISLAMIENTO Y PURIFICACIÓN.....	23
PASOS DE REMOCIÓN / INACTIVACIÓN VIRAL.....	23
<b>16. REFERENCIAS .....</b>	<b>24</b>

## 1. GENERALIDADES

- 1.1 Debido a las diferencias existentes entre la producción de ingredientes farmacéuticos activos, en lo adelante IFA, y la formulación de productos farmacéuticos terminados, no siempre es posible ni necesaria, la estricta aplicación de las Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos. Las presentes pautas serán puestas en práctica para asegurar que los procesos, instalaciones y controles empleados en la producción de IFAs sean operados o manejados de forma tal que estos posean la calidad y pureza apropiadas para su uso en los productos farmacéuticos terminados.
- 1.2 Esta Regulación complementa las Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos vigentes y es aplicable a los IFAs que sean producidos en y para el territorio nacional.
- 1.3 En el presente documento el término fabricación se define como todas las operaciones de recepción de materiales, producción, envase, etiquetado, control de calidad, liberación, almacenamiento y distribución de los IFAs. Dado que puede darse el caso de que un IFA acabado, envasado y etiquetado sea reenvasado y/o reetiquetado, estas últimas operaciones también se regirán por la presente regulación.
- 1.4 Este documento es aplicable en la fabricación de IFAs:
- utilizados en la producción de medicamentos de uso humano;
  - obtenidos por síntesis química, extracción, cultivo celular / fermentación, a partir de fuentes naturales (animal y/o vegetal) o de alguna combinación de estos procesos;
  - producidos a partir de plasma o sangre como materia prima;
  - estériles, hasta el momento previo a su esterilización (la esterilización y procesamiento aséptico de los IFAs estériles no son tratados en esta Regulación, los mismos serán desarrollados de acuerdo con las Buenas Prácticas para la Fabricación de productos estériles vigentes).
- 1.5 Las etapas o pasos de producción a partir de los cuales deberán aplicarse las disposiciones establecidas en este documento, se señalan en gris en la tabla siguiente:

<b>Tipo de manufactura</b>	<b>Pasos o etapas en los que se aplica la guía</b>				
Síntesis química	Producción de un material de partida	Introducción del material de partida como IFA	Producción de intermediarios	Extracción y purificación	Procesamiento físico y envase
IFA extraído de fuentes vegetales	Colección de plantas	Extracciones iniciales	Introducción del material de partida como IFA	Aislamiento y purificación	Procesamiento físico y envase
IFA derivado de fuentes animales y humano	Colección de órganos, tejidos y fluidos	Extracciones iniciales, mezcla	Introducción del material de partida como IFA	Aislamiento y purificación	Procesamiento físico y envase
IFA obtenidos de extractos herbarios	Colección de plantas	Corte y extracciones iniciales		Extracción final	Procesamiento físico y envase

Tipo de manufactura	Pasos o etapas en los que se aplica la guía				
IFA constituidos por hierbas molidas o pulverizadas	Colección de plantas y/o cultivo y cosecha	Corte / molido			Procesamiento físico y envase
Biotecnología: fermentación / cultivo de células	Establecimiento del Banco Maestro de Células y Bancos de Células de Trabajo	Mantenimiento del Banco de Células de Trabajo	Cultivo de células y/o fermentación	Asilamiento y purificación	Procesamiento físico y envase
Fermentación "clásica" para producir un IFA	Establecimiento del Banco Maestro de Células y Bancos de Células de trabajo	Mantenimiento del Banco de Células de trabajo	Introducción de las células en la fermentación	Aislamiento y purificación	Procesamiento físico y envase

1.6 No es aplicable para:

- La obtención de sangre, plasma, células enteras, IFAs para terapia génica;
- Gases medicinales;
- Aspectos específicos a la producción / control de radiofármacos;
- Sustratos celulares (mamíferos, plantas, insectos o células de microorganismos, tejidos o fuentes animales incluyendo animales transgénicos).

1.7 La regulación no cubre aspectos relacionados con la seguridad del personal involucrado en la producción, ni con la protección al medio ambiente. Estos controles son responsabilidad inherente de los productores, los cuales tienen que regirse por las leyes nacionales.

1.8 El presente documento fue elaborado teniendo en cuenta, fundamentalmente, las recomendaciones técnicas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre Buenas Prácticas para la fabricación de estos productos. Fueron incorporados, además, aspectos específicos descritos en documentos de la Food and Drug Administration (FDA), Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) e International Conference on Harmonisation (ICH).

## 2. DEFINICIONES

A los efectos de esta Regulación se aplican las definiciones que a continuación se relacionan. Es posible que en otro contexto puedan tener significados diferentes.

2.1 **Biocarga:** Nivel y tipo de microorganismo, admisible o no, que puede estar presente en las materias primas, productos intermedios o ingredientes farmacéuticos activos. La biocarga no debe ser considerada como contaminación, excepto cuando los niveles han sido excedidos o se detectan microorganismos inadmisibles.

2.2 **Contaminación:** Introducción indeseada de impurezas de naturaleza química o microbiológica o de materia extraña dentro o sobre una materia prima, producto

intermedio o ingrediente farmacéutico activo durante la producción, muestreo, envase o re-envase, almacenamiento o transportación.

- 2.3 **Control de proceso:** Comprobaciones que se ejecutan durante la producción para monitorear y, si procede, ajustar el proceso y/o asegurar que el producto intermedio o ingrediente farmacéutico activo cumple con sus especificaciones.
- 2.4 **Criterio de aceptación:** Límites numéricos, rangos u otras medidas adecuadas para la aceptación de los resultados de los ensayos.
- 2.5 **Crítico:** Paso y/o condición de un proceso, requerimiento de un ensayo u otro parámetro o aspecto relevante que será controlado dentro de criterios predeterminados para asegurar que los ingredientes farmacéuticos activos cumplan sus especificaciones.
- 2.6 **Estudio de estabilidad:** Serie de ensayos que permiten obtener información para establecer el período de validez de un IFA o producto intermedio en su envase original y en las condiciones de almacenamiento especificadas.
- 2.7 **Fecha de fabricación:** La que se establece en los lotes individuales e indica la fecha en la que se completa la manufactura de los mismos.
- 2.8 **Fecha de vencimiento:** Fecha dentro de la cual se espera que el producto mantenga sus especificaciones si es almacenado correctamente. La misma se establece sumando a la fecha de fabricación el plazo o período de validez.
- 2.9 **Fermentación clásica:** Procesos de fermentación donde se trabaja con microorganismos existentes en la naturaleza y/o modificados por métodos convencionales (por ejemplo, irradiación o mutagénesis química) para producir IFAs.
- 2.10 **Impureza:** Cualquier contaminante presente en un producto intermedio o IFA.
- 2.11 **Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA):** Sustancia o compuesto que se utiliza en la fabricación de un producto farmacéutico como compuesto farmacológico activo.
- 2.12 **Materia Prima de IFA:** Materia prima, producto intermedio o IFA usado en la producción de otro IFA, que es incorporado como un fragmento significativo dentro de su estructura. Una materia prima de IFA normalmente tiene estructura y propiedades químicas definidas.
- 2.13 **Material crítico:** Material que entra en contacto directo con el producto, y que puede incidir en la calidad del mismo.
- 2.14 **Mezcla:** Proceso donde se combinan materiales que reúnen las mismas especificaciones para producir IFAs o productos intermedios homogéneos.
- 2.15 **Perfil de impurezas:** Descripción de las impurezas, identificadas o no, presentes en un IFA.
- 2.16 **Período de Rechequeo o Reensayo:** Período de tiempo en el cual puede considerarse que el IFA almacenado bajo las condiciones recomendadas mantiene sus especificaciones. Se establece para sustancias estables en cuyos estudios los datos resultantes no indican descomposición. Al final de este período, en su fecha de reensayo, el IFA debe ser analizado nuevamente y usarse preferiblemente de inmediato.

- 2.17 **Proceso biotecnológico:** Proceso donde se emplean células o microorganismos que han sido generados o modificados por técnicas de DNA recombinante, hibridoma u otra tecnología para IFAs.
- 2.18 **Producto intermedio:** Material parcialmente procesado que debe someterse a otras etapas de fabricación previo a convertirse en IFA.
- 2.19 **Sistema computarizado:** Grupo de componentes de hardware y software asociados y diseñados para desarrollar una función específica o un grupo de funciones.

### 3. REVISIÓN ANUAL DE PRODUCTO.

- 3.1 Se realizarán revisiones periódicas de la calidad de los IFAs con el objetivo de verificar la consistencia de los procesos, siguiendo la metodología descrita en las Directrices vigentes sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos. Tales revisiones serán realizadas y documentadas anualmente.
- 3.2 Los resultados de las revisiones serán evaluados y se ejecutará una valoración de las acciones correctivas o de las revalidaciones realizadas. Las razones de tales acciones correctivas serán documentadas. Las acciones correctivas acordadas serán completadas oportunamente y de una manera eficiente.

### 4. INSTALACIONES

#### Diseño y construcción

- 4.1 Cuando se establezcan especificaciones microbiológicas para productos intermedios e IFAs, las instalaciones serán diseñadas de manera tal que se limite la exposición de estos a los contaminantes.
- 4.2 El flujo de materiales y personal en la instalación será diseñado para prevenir la mezcla o contaminación.
- 4.3 Existirán áreas definidas u otros sistemas de control para las siguientes actividades:
- Recepción, identificación, muestreo y cuarentena de los materiales de entrada, pendientes a liberar o rechazados;
  - Cuarentena antes de la liberación o rechazo de productos intermedios e IFAs;
  - Muestreo de productos intermedios e IFAs;
  - Manipulación de los materiales rechazados antes de su disposición futura (por ejemplo, retorno, reproceso o destrucción);
  - Almacenamiento de los materiales liberados;
  - Operaciones de producción;
  - Operaciones de etiquetado y envase;
  - Operaciones de laboratorios.

#### Sistemas de apoyo

- 4.4 Todos los sistemas de apoyo que pudieran incidir sobre la calidad del producto (por ejemplo, vapor, gases, aire comprimido, ventilación y acondicionamiento del aire) estarán calificados y apropiadamente monitoreados. Se tomarán acciones siempre que sean excedidos los límites establecidos.

- 4.5 Los planos de estos sistemas de apoyo estarán disponibles y actualizados.
- 4.6 Los sistemas de extracción, filtración y ventilación de aire serán diseñados, construidos y adecuados para minimizar los riesgos de contaminación y contaminación cruzada e incluirán equipamiento para controlar la presión de aire, microorganismos (cuando se requiera), polvo, humedad y temperatura. Se prestará una especial atención en las áreas donde los IFAs estén expuestos al ambiente.
- 4.7 Si el aire es recirculado hacia las áreas de producción se tomarán las medidas apropiadas para controlar los riesgos de contaminación y contaminación cruzada.

## **Agua**

- 4.8 Se establecerán especificaciones físico-químicas, microbiológicas y de endotoxinas (donde proceda) para los diferentes tipos de agua usadas en producción.
- 4.9 Se demostrará que el agua utilizada en la fabricación de los IFA es adecuada para el uso previsto.
- 4.10 Se cumplirá con lo establecido en las Buenas Prácticas Ingenieras vigentes para la producción de aguas de uso farmacéutico y vapor limpio.

## **Limpieza y mantenimiento**

- 4.11 Las instalaciones usadas en la fabricación de productos intermedios e IFAs se mantendrán limpias y en buen estado.
- 4.12 Las actividades de limpieza estarán definidas en un procedimiento, el que establecerá el programa de limpieza así como los métodos, equipamiento y materiales a utilizar en la limpieza de las instalaciones y equipos.

## **5. EQUIPOS**

### **Diseño y construcción**

- 5.1 El equipamiento usado en la fabricación de productos intermedios e IFAs poseerá un diseño y tamaño adecuado; su ubicación facilitará el uso, limpieza, desinfección (cuando proceda) y mantenimiento de los mismos.
- 5.2 Se usarán preferentemente equipos cerrados o contenidos. En caso contrario, se tomarán precauciones para minimizar el riesgo de contaminación proveniente del ambiente.

### **Mantenimiento y limpieza del equipamiento**

- 5.3 Los equipos de uso múltiple se someterán a procesos de limpieza y, en caso necesario, se esterilizarán. Antes de iniciar la fabricación de otro producto se procederá a inspeccionar el equipamiento para verificar su estado de limpieza. Tales operaciones serán registradas.
- 5.4 Los procedimientos de limpieza contendrán suficientes detalles que le permitan al operador realizar la limpieza de cada tipo de equipo, de manera efectiva y reproducible. Estos procedimientos incluirán:



- Asignación de responsabilidades para la limpieza del equipo.
  - Programas de limpieza, incluyendo, donde sea conveniente o apropiado, programas de desinfección.
  - Completa descripción de los métodos y materiales incluyendo dilución de los agentes de limpieza usados en la limpieza del equipo.
  - Cuando proceda, instrucciones para desensamblar y ensamblar cada parte del equipo para asegurar una limpieza adecuada.
  - Instrucciones para remover o borrar la identificación del lote anterior.
  - Instrucciones para la protección del equipo limpio contra la contaminación, antes de su uso.
  - Inspección de la limpieza del equipo inmediatamente antes de su uso.
  - Establecimiento del tiempo máximo que puede transcurrir entre la terminación del proceso y la limpieza del equipo.
- 5.5 Los equipos y utensilios serán limpiados, guardados y, cuando sea necesario, higienizados o esterilizados para prevenir la contaminación o que queden en ellos algún material que pueda alterar la calidad de los productos intermedios o del IFA.
- 5.6 Los equipos asignados a una producción continua o una producción en campaña de lotes sucesivos del mismo producto intermedio o IFA se limpiarán, a intervalos establecidos, para prevenir acumulación o arrastre de contaminantes.
- 5.7 Los equipos no dedicados se limpiarán (siguiendo procedimientos de limpieza validados) entre las producciones de diferentes productos para prevenir la contaminación cruzada.
- 5.8 Los criterios de aceptación para los residuos y la selección del procedimiento y agentes de limpieza serán definidos y justificados.
- 5.9 Los equipos estarán identificados en cuanto a su contenido o estado de limpieza.
- 5.10 La limpieza de los equipos será monitoreada por ensayos analíticos e inspección visual, donde sea posible. La inspección visual puede permitir la detección de contaminación grosera concentrada en pequeñas áreas que de otra forma pueden no ser detectadas por muestreo y/o análisis.

### **Calibración**

- 5.11 El equipamiento crítico de control, pesada, medición, monitoreo y ensayo será calibrado de acuerdo con los procedimientos escritos y programas establecidos.
- 5.12 La calibración de los equipos se realizará usando patrones trazables con los patrones certificados (de existir estos).
- 5.13 Se conservarán los resultados de las calibraciones realizadas.
- 5.14 El estado actual de calibración del equipamiento crítico será conocido y verificable.
- 5.15 Las desviaciones de los estándares de calibración aprobados en un instrumento crítico, serán investigadas para determinar si éstas, pueden haber tenido un impacto en la calidad de los productos intermedios o IFA fabricados con el mismo.

## **Sistemas computarizados**

- 5.16 Los sistemas computarizados estarán validados. La profundidad y el alcance de la validación dependerá de la diversidad, complejidad y de la criticidad de la aplicación computarizada.
- 5.17 La calificación de la instalación y de la operación del sistema automatizado demostrarán la conformidad entre el hardware y el software para ejecutar la tarea asignada.
- 5.18 Si un sistema existente no fue validado al tiempo de su instalación, podrá conducirse una validación retrospectiva si la documentación apropiada está disponible.
- 5.19 Los sistemas computarizados tendrán suficientes controles para prevenir un acceso no autorizado o cambios de datos. Existirán controles para prevenir o evitar la omisión de datos (por ejemplo, en casos en que se apague el sistema y el dato no se registre). Existirá un registro de todos los cambios realizados con la entrada previa de quien realizó el cambio y cuando el mismo fue realizado.
- 5.20 Existirán procedimientos escritos para la operación y conservación del sistema computarizado.
- 5.21 Cuando se introduzcan datos críticos de forma manual existirá un chequeo adicional para verificar la exactitud de dicha entrada. Esto podrá ser realizado por un segundo operador o por el mismo sistema.
- 5.22 Los incidentes relacionados con el sistema computarizado que puedan afectar la calidad de los productos intermedios, IFAs, la confiabilidad de los registros o de los resultados de las pruebas serán registrados e investigados.
- 5.23 Cualquier cambio al sistema computarizado se realizará de acuerdo con un procedimiento, los mismos serán formalmente autorizados, documentados y comprobados.
- 5.24 Se mantendrán registros de todos los cambios modificaciones y ajustes hechos al hardware, software u otro componente crítico del sistema para demostrar que el sistema final conserva su estado de validación.
- 5.25 El sistema estará provisto de un sistema de baterías que evite la pérdida permanente de datos por un fallo o rotura del mismo.
- 5.26 Los datos estarán registrados al menos por un segundo medio, adicional al sistema computarizado.

## **6. DOCUMENTACIÓN Y REGISTROS**

### **Sistema de documentación y especificaciones**

- 6.1 Existirá una fórmula maestra formalmente autorizada y actualizada para cada IFA, donde se incluirá lo referido en las Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos vigentes. De ser posible, la fórmula maestra se preparará para los tamaños de lotes normalizados. Cualquier modificación en la fórmula maestra será autorizada y firmada por las personas autorizadas.

- 6.2 Todos los documentos relacionados con la fabricación de los productos intermedios o IFAs serán elaborados, revisados, aprobados y distribuidos de acuerdo con procedimientos escritos.
- 6.3 Se establecerán procedimientos para la conservación, por un período de tiempo especificado, de todos los documentos apropiados (por ejemplo, desarrollo histórico del producto, escalado, transferencia tecnológica, validación de procesos, registros de entrenamiento, registros de producción, control de la documentación y su distribución).
- 6.4 Todos los registros de producción, control y distribución se conservarán como mínimo 1 año después de la fecha de vencimiento del lote. Para los IFAs con fechas de reensayo, los registros se conservarán como mínimo 3 años después de la distribución completa del lote.
- 6.5 Se establecerán y documentarán especificaciones para todas las materias primas, productos intermedios, IFAs, materiales de envase, etiquetado y embalaje. Estos documentos también se establecerán para otros materiales que se utilicen en la fabricación de los productos intermedios o IFAs que puedan impactar de forma crítica en su calidad.
- 6.6 Los criterios de aceptación para los controles en proceso estarán establecidos y documentados.

#### **Registros de materias primas, productos intermedios y materiales de etiquetado y envase de IFAs**

- 6.7 Se mantendrán registros que incluyan:
- El nombre del fabricante, identidad y cantidad de cada embarque de cada lote de materias primas, productos intermedios, materiales de envase y etiquetado para IFAs; el nombre del proveedor; el número de control del proveedor (si es conocido) u otra identificación conocida; número asignado en la recepción y la fecha de recibo;
  - Los resultados de cualquier prueba o examen realizado y las conclusiones derivadas de estos;
  - Registros con trazabilidad del uso de los materiales;
  - La documentación del examen y revisión de los materiales de etiquetado y envase del IFA para verificar su conformidad con las especificaciones establecidas;
  - La decisión final respecto al rechazo de materias primas, productos intermedios, materiales de etiquetado y envase del IFA.
- 6.8 Las etiquetas emitidas o impresas serán comparadas contra las aprobadas y/o establecidas.

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

- 6.9 Para asegurar uniformidad lote a lote, las instrucciones para cada producto intermedio e IFA se prepararán, fecharán y firmarán por una persona e independientemente serán chequeadas, fechadas y firmadas por una persona de la unidad de Calidad.
- 6.10 Las instrucciones maestras de producción incluirán:
- Nombre del producto intermedio o IFA que está siendo fabricado y el código de referencia del documento que lo identifica , si es aplicable;

- Una lista completa de las materias primas y los productos intermedios designados por el nombre o códigos suficientemente específicos para identificar cualquier característica especial de calidad;
- Una declaración exacta de la cantidad o proporción de cada materia prima o producto intermedio a ser usado, incluyendo la unidad de medida. Cuando la cantidad no esté fijada, el cálculo para cada tamaño de lote o rendimiento de producción será incluido. Las variaciones a las cantidades previstas serán justificadas;
- Localización de la producción y del equipamiento principal que será usado;
- Instrucciones detalladas de la producción, incluyendo:
  - secuencia a seguir;
  - intervalos de los parámetros del proceso;
  - instrucciones para el muestreo y controles de proceso con sus criterios de aceptación, donde sea apropiado;
  - límites de tiempo para completar las etapas individuales de producción y/o del proceso completo, donde proceda;
  - rendimientos esperados;
- Donde sea apropiado, anotaciones especiales y precauciones, o referencias cruzadas a estas;
- Las instrucciones para el almacenamiento de los productos intermedios o IFA para asegurar su disponibilidad para su uso, incluyendo el etiquetado y envase de los materiales, así como las condiciones especiales de almacenamiento con límite de tiempo, donde proceda.

### **Registros de producción de lotes**

- 6.11 Se prepararán registros de producción de lotes para cada producto intermedio e IFA e incluirán la información completa relacionada con la producción y control de cada lote.
- 6.12 Estos registros serán numerados con un único número de lote o un número de identificación, fechado y firmado cuando sean emitidos.
- 6.13 Serán establecidos y seguidos procedimientos escritos para la investigación de desviaciones críticas o fallas de un lote de producto intermedio o IFA. La investigación se extenderá a otros lotes que puedan haber estado asociados con el fallo en la especificación o la desviación.
- 6.14 La documentación del lote (registro de producción y control del lote) aún cuando se realice bajo contrato incluirá:
- Las fechas y, donde proceda, tiempos;
  - Identificación del equipamiento principal usado (por ejemplo, reactores, liofilizadoras, molinos, etc.)
  - Identificación específica de cada lote, incluyendo peso, medidas, y números de lote de las materias primas, productos intermedios o cualquier material reprocesado empleado durante la fabricación;
  - Resultados actuales registrados para los parámetros críticos del proceso;
  - Cualquier muestreo ejecutado;
  - Firmas de las personas que ejecutan y supervisan directamente o verifican cada paso crítico de operación;
  - Resultados de los ensayos de laboratorio y controles en proceso;

- Rendimiento obtenido o tiempo transcurrido en cada etapa;
- Descripción del envase y etiquetado de los productos intermedios e IFAs;
- Muestra de la etiqueta del IFA o producto intermedio usada;
- Cualquier desviación ocurrida, su evaluación, la investigación conducida (cuando proceda) o referencia a la investigación si se conserva separadamente;
- Resultados de los ensayos de liberación.

## **7. MATERIALES**

- 7.1 Existirán procedimientos escritos para la recepción, identificación, cuarentena, almacenamiento, manipulación, muestreo, ensayo y aprobación o rechazo de los materiales.
- 7.2 Los fabricantes de los productos intermedios y/o IFAs tendrán un sistema para evaluar a los suministradores o proveedores de los materiales críticos.
- 7.3 Los materiales serán comprados contra las especificaciones establecidas, a proveedores aprobados por la Unidad de Calidad.
- 7.4 Si el proveedor de un material crítico no es el fabricante de ese material, la entidad tendrá conocimiento del nombre y dirección de ese fabricante.

## **8. PRODUCCIÓN Y CONTROLES DE PROCESO**

### **Operaciones de producción**

- 8.1 Si un material es subdividido para su uso posterior en las operaciones de producción, éste se mantendrá en un envase adecuado y será identificado con la siguiente información:
- Nombre del material y/o código interno del producto;
  - Número de control o de recepción;
  - Medición o pesada del material en el nuevo envase; y
  - Fecha de re-evaluación o reensayo si procede.
- 8.2 Las operaciones críticas de pesada, medición y subdivisión serán supervisadas. Previo al uso de los materiales, el personal de producción verificará que los materiales son los especificados o requeridos en el registro del lote para la fabricación de los productos intermedios o IFAs.
- 8.3 El resto de las operaciones clasificadas como críticas serán supervisadas o estarán sujetas a un control equivalente.
- 8.4 Los materiales que van a ser reprocesados serán adecuadamente segregados y controlados para prevenir su uso no autorizado.

### **Límites de tiempo**

- 8.5 Si las instrucciones maestras de producción especifican límites de tiempo, los mismos serán cumplidos para asegurar la calidad de los productos intermedios e IFAs. Las desviaciones serán evaluadas y documentadas.

## **Muestreo y controles de procesos**

- 8.6 Se establecerán procedimientos escritos para monitorear los procesos y controlar el desarrollo de las etapas que pueden causar variabilidad en las características de calidad de productos intermedios e IFAs. Los controles de proceso y sus criterios de aceptación serán definidos sobre la base de la información obtenida en la fase de desarrollo o datos históricos.
- 8.7 El criterio de aceptación, tipo y alcance del ensayo dependerán de la naturaleza del producto intermedio o IFA que ha sido fabricado, la reacción o los pasos del proceso que se realizan y el grado en que el proceso introduce variaciones en la calidad del producto.
- 8.8 Los controles críticos del proceso (y monitoreo de los procesos críticos), incluyendo los puntos y métodos de control, serán establecidos por escrito y aprobados por la unidad de Calidad.
- 8.9 Todas las pruebas y resultados serán cuidadosamente documentados como parte del registro del lote.
- 8.10 Se describirán, a través de procedimientos escritos, los métodos de muestreo para materiales, productos intermedios e IFAs en proceso. Los planes de muestreo y procedimientos estarán basados en prácticas de muestreo científicamente probadas.
- 8.11 El muestreo durante el proceso se realizará usando procedimientos diseñados para prevenir la contaminación del material muestreado y otros productos intermedios o IFAs. Se establecerán procedimientos que aseguren la integridad de las muestras después de tomadas.

## **Mezcla de lotes de productos intermedios o IFA**

- 8.12 Los lotes que no cumplan especificaciones no serán mezclados con otros lotes con el objetivo de que cumplan dichas especificaciones. Cada lote incorporado a la mezcla deberá haber sido fabricado y ensayado individualmente según los procesos establecidos y declarado conforme antes de la unión.
- 8.13 Las operaciones de mezclado incluirán la:
- Mezcla de lotes pequeños para incrementar el tamaño de lote
  - Mezcla de restos de lotes (cantidades relativamente pequeñas de un material aislado) del mismo producto intermedio o IFA para formar un lote único.
- 8.14 Los procesos de mezcla serán adecuadamente controlados y documentados y el lote mezclado será ensayado para verificar su conformidad con las especificaciones establecidas por el fabricante para la mezcla en particular.
- 8.15 El registro de lote del proceso de mezcla permitirá la trazabilidad hacia los lotes individuales que dieron origen a la misma.
- 8.16 Donde los atributos físicos del IFA sean críticos las operaciones de mezclado serán validadas para demostrar la homogeneidad del lote mezclado. La validación incluirá el ensayo de los atributos críticos que puedan ser afectados durante el proceso de mezcla.
- 8.17 La fecha de vencimiento o reensayo del lote mezclado se determinará sobre la base de la fecha de fabricación del resto o lote más viejo o antiguo que conforma la mezcla.

## **Control de la contaminación**

- 8.18 Las operaciones de producción serán realizadas de manera tal que se prevenga la contaminación de productos intermedios o IFAs por otros materiales.
- 8.19 Se tomarán precauciones para evitar la contaminación de los IFAs manipulados después de las etapas de purificación.

## **9. ENVASE DE LOS PRODUCTOS INTERMEDIOS E IFA**

### **Aspectos generales**

- 9.1 Existirán procedimientos escritos que describan la recepción, identificación, cuarentena, muestreo, ensayo, liberación y manipulación de los materiales de envase y etiquetado.
- 9.2 Los materiales de envase y etiquetado estarán conformes a las especificaciones establecidas. Los materiales que no cumplan con dichas especificaciones serán rechazados y destruidos para prevenir su uso inadecuado.
- 9.3 Se mantendrán registros para cada embarque de etiquetas y materiales de envase que muestren que los mismos han sido recepcionados, examinados o ensayados y posteriormente liberados o rechazados.

### **Materiales de envase**

- 9.4 Los contenedores o recipientes serán inertes y proveerán una adecuada protección contra el deterioro o degradación de los productos intermedios o IFAs durante la transportación y almacenamiento.
- 9.5 Los contenedores serán limpiados y, donde la naturaleza del producto intermedio o IFA lo indique, esterilizados para asegurar que los mismos sean adecuados para el uso previsto. Dichos contenedores no serán reactivos, aditivos ni absorbentes que puedan alterar la calidad del producto intermedio o IFA.
- 9.6 Si los contenedores o recipientes son reusados, los mismos serán limpiados de acuerdo con procedimientos documentados y todas las etiquetas previas serán retiradas.

### **Operaciones de envase y etiquetado**

- 9.7 Existirán procedimientos escritos adecuados para asegurar el uso correcto de envases y etiquetas.
- 9.8 Las etiquetas ubicadas sobre recipientes o contenedores indicarán:
- el nombre o código de referencia (código de identificación);
  - el número del lote del producto;
  - condiciones de almacenamiento;
  - fecha de vencimiento o de reensayo si procede;
  - alguna advertencia o condición especial;
  - nombre del fabricante y del proveedor (en caso que el producto intermedio o IFA es transferido fuera del control del fabricante)

- 9.9 Las instalaciones para el envase y etiquetado se inspeccionarán inmediatamente antes de su uso para asegurar que se ha removido todo el material que no es necesario para la próxima operación de envase. Dicha inspección se documentará en el registro de producción del lote u otro documento del sistema.
- 9.10 Los productos intermedios etiquetados y envasados serán examinados para asegurar que los contenedores y envases del lote tienen la etiqueta correcta. Este examen será parte de la operación de envase y los resultados de dicho examen se registrarán en el registro de producción y control de lotes.
- 9.11 Los productos intermedios o IFAs que son transportados fuera del control del fabricante se sellarán de manera tal que si el sello es violado o perdido, el destinatario quede alertado sobre la posibilidad de que su contenido haya sido alterado.

## **10. LABORATORIOS DE CONTROL DE LA CALIDAD**

### **Controles generales**

- 10.1 Se establecerán especificaciones apropiadas para los IFAs acordes con los estándares aceptados y consistentes con el proceso de fabricación. Las especificaciones incluirán el control de impurezas (por ejemplo, impurezas orgánicas, impurezas inorgánicas, solventes residuales); así como pureza microbiológica en los casos que lo requiera.

### **Ensayos de productos intermedios e IFA**

- 10.2 Para cada lote de IFA y producto intermedio se realizarán los ensayos de laboratorio apropiados con el fin de determinar el cumplimiento de sus especificaciones.
- 10.3 Se establecerá el perfil de impurezas que describa las impurezas identificadas presentadas en un lote típico producido por un proceso de producción específico controlado. El perfil de impurezas incluirá la identidad o alguna designación cualitativa analítica (por ejemplo, tiempo de retención), el rango para cada impureza y la clasificación de las mismas (por ejemplo, inorgánica, orgánica, solvente). Las consideraciones biotecnológicas son cubiertas en el documento o guía de ICH Q6B.
- 10.4 El perfil de impurezas se comparará a intervalos apropiados contra el perfil de impurezas presentado en el Registro Sanitario de medicamentos, o con los datos históricos, con el propósito de detectar cambios como resultado de modificaciones en las materias primas, parámetros de operación de equipos o proceso productivo.
- 10.5 Se realizarán ensayos microbiológicos apropiados en lotes de IFAs y productos intermedios que posean especificaciones microbiológicas de calidad.

### **Monitoreo de la estabilidad de los IFA**

- 10.6 Se diseñará y documentará un programa de monitoreo continuo de la estabilidad de los IFAs y los resultados serán usados para confirmar las condiciones de almacenamiento, así como la fecha de vencimiento o reensayo.
- 10.7 Los procedimientos de ensayo usados en los ensayos de estabilidad serán validados.
- 10.8 Las muestras de estabilidad se almacenarán en contenedores que simulen los comercialmente usados.



10.9 Para establecer la frecuencia de realización de los ensayos de estabilidad, los fabricantes se registrarán por las regulaciones de estabilidad vigentes emitidas por el CECMED.

### **Fecha de vencimiento y de reensayo**

10.10 Cuando un producto intermedio se transfiera fuera del control del fabricante para continuar sus etapas del proceso, el mismo irá acompañado de toda la información que avale su estado de conformidad, incluyendo su vigencia.

10.11 La fecha de vencimiento o reensayo de un IFA estará basada en la evaluación de los datos derivados de los estudios de estabilidad.

10.12 Preliminarmente las fechas de vencimiento o reensayo podrán basarse en lotes fabricados a escala piloto si

- los lotes pilotos emplean un método de producción y procedimiento que simule el proceso final a ser usado en la producción de lotes a escala comercial;
- la calidad del IFA representa el material a ser fabricado a escala comercial.

### **Muestras de retención**

10.13 Se retendrán muestras de cada lote de IFA, debidamente identificadas, por el período de un año después de la fecha de vencimiento del lote asignada por el fabricante, o por tres años después de la distribución del lote. Para IFAs con fechas de reensayo se retendrán muestras por tres años después que el lote haya sido completamente distribuido por el fabricante.

10.14 Las muestras de retención serán conservadas en el mismo sistema de envase que el IFA o en uno similar. Se retendrá cantidad suficiente como para permitir 2 veces la repetición completa de todos los ensayos establecidos por especificación.

## **11. VALIDACIÓN**

11.1 Serán documentadas la política global de la entidad, intenciones y acercamiento a la validación, incluyendo la validación de los procesos de producción, procedimientos de limpieza, métodos analíticos, procedimientos para los ensayos de los controles de proceso, sistemas computarizados, y personas responsables para el diseño, revisión, aprobación y la documentación de cada etapa de validación.

11.2 Los atributos / parámetros críticos del proceso se identificarán durante la fase de desarrollo o a partir de los datos históricos y se definirán los rangos necesarios para la reproducibilidad de las operaciones. Esto incluirá:

- Definición del IFA en términos de sus atributos críticos;
- Identificación de los parámetros del proceso que pudieran afectar los atributos de calidad críticos del IFA;
- Determinación del rango esperado de cada parámetro de proceso crítico a ser usado durante la fabricación de rutina y controles del proceso.

11.3 La validación se extenderá a aquellas operaciones determinadas como críticas en la calidad y pureza del IFA.

11.4 La validación del proceso confirmará que el perfil de impurezas para cada IFA está dentro de los límites especificados.

### **Validación de la limpieza**

11.5 Los procedimientos de limpieza serán validados. Si varios IFAs o productos intermedios son fabricados en el mismo equipo y éste es limpiado por el mismo proceso, será seleccionado un producto intermedio o IFA representativo para la realización de la validación de la limpieza.

11.6 La selección del IFA o producto intermedio para ser validada la limpieza se basará en la solubilidad, la complejidad de la eliminación del mismo durante la limpieza, etc.

11.7 El protocolo de validación de la limpieza describirá el equipo que será limpiado, procedimientos, materiales, niveles de limpieza aceptables, parámetros que serán monitoreados y controlados y métodos analíticos empleados. El protocolo indicará, además, el tipo de muestra que será obtenida y como será colectada y etiquetada.

11.8 El muestreo se realizará por enjuague, hisopado o métodos alternativos, según sea apropiado, para detectar tanto impurezas solubles como insolubles.

11.9 Se usarán métodos analíticos validados, sensibles para detectar los residuos o contaminantes. El límite de detección para cada método analítico será lo suficientemente sensible como para detectar los niveles aceptables establecidos del residuo o contaminante.

11.10 Se establecerá el nivel de recobrado obtenible de los métodos.

11.11 Los límites de los residuos serán prácticos, logrables y verificables; estarán basados considerando el residuo más nocivo. Los límites serán establecidos sobre la base del mínimo conocido de actividad farmacológica, tóxica o fisiológica del IFA o de su componente más nocivo.

11.12 Los procedimientos de limpieza serán monitoreados a intervalos apropiados después de la validación para asegurar que estos procedimientos son efectivos cuando son utilizados durante la rutina de la producción.

## **12. RECHAZO Y REPROCESO**

### **Rechazo**

12.1 Los IFAs y productos intermedios que no cumplan con las especificaciones establecidas se identificarán como tales y se almacenarán separadamente del resto de los productos. Estos IFAs o productos intermedios podrán reprocesarse según se establece en este apartado. La decisión final concerniente a los materiales rechazados será registrada.

### **Reproceso**

12.2 La introducción de un IFA o producto intermedio que no cumpla con las especificaciones establecidas a un reproceso será aceptada. Sin embargo si tales reprocesos son utilizados para la mayoría de los lotes, los mismos se incluirán como parte del proceso maestro de producción.

## **Recuperación de materiales y solventes**

- 12.3 La recuperación (por ejemplo, de aguas madres o filtrados) de reactivos, productos intermedios o IFAs es considerado aceptable, siempre que se utilicen los procedimientos aprobados existentes para el recobrado y los materiales recobrados cumplan con las especificaciones establecidas para el uso previsto.
- 12.4 Los solventes podrán ser recuperados y reutilizados en el mismo proceso o en diferentes procesos, siempre que los procedimientos de recobrado sean controlados y monitoreados para asegurar que los solventes cumplen con los estándares apropiados antes de ser utilizados o mezclados con otros materiales aprobados.
- 12.5 Los solventes y reactivos frescos y recuperados podrán combinarse si son ensayados para demostrar su idoneidad para todos los procesos de fabricación en los cuales ellos serán usados.
- 12.6 El uso de solventes recuperados, aguas madres y otros materiales recuperados se documentará adecuadamente.

## **Devoluciones**

- 12.7 Los productos intermedios o IFAs devueltos serán identificados como tales y puestos en cuarentena.
- 12.8 Se mantendrán registros de los productos intermedios o IFA retornados. Para cada retorno, la documentación incluirá:
- Nombre y dirección del consignatario
  - Número de lote del producto intermedio o IFA y cantidad retornada
  - Razón del retorno
  - Uso o disposición del producto intermedio o IFA retornado

## **13. QUEJAS Y RECLAMACIONES**

- 13.1 Todas las quejas relativas a la calidad de los IFAs o productos intermedios, recibidas tanto oralmente como por escrito, serán registradas e investigadas de acuerdo con un procedimiento escrito.
- 13.2 El fabricante establecerá un sistema que contemple la inspección de todos aquellos productos que hayan sido objeto de fallas repetidas.
- 13.3 Los registros de las quejas incluirán:
- Nombre y dirección del reclamante;
  - Nombre (y donde proceda, título) y número telefónico de la persona que presenta la queja;
  - Naturaleza de la queja (incluyendo nombre y Nº de lote del IFA);
  - Fecha de recepción de la queja;
  - Acción inicial tomada (incluyendo las fechas e identidad de la persona que toma la acción);
  - Cualquier acción de seguimiento ejecutada;
  - Respuesta ofrecida al reclamante (incluyendo la fecha de envío de la respuesta);

- Decisión final sobre el lote del producto intermedio o IFA.
- 13.4 Se conservarán los registros de las quejas para evaluar las tendencias, frecuencias producto-relacionadas y severidad de las quejas que se presentan por producto con el objetivo de tomar acciones correctivas adicionales inmediatas si fuera necesario.
- 13.5 Existirá un procedimiento escrito que defina las circunstancias bajo las cuales una reclamación a un producto intermedio o IFA es considerada.
- 13.6 El procedimiento de reclamaciones designará a la persona involucrada en la evaluación de la información, como debe iniciarse una reclamación, a quien(es) debe(n) informarse las reclamaciones y como el material reclamado debe ser tratado.
- 13.7 En el caso que se presente una situación que pueda potencialmente afectar la vida humana, las autoridades nacionales y/o internacionales serán informadas.

#### **14. DISTRIBUIDORES, REENVASADORES, Y REETIQUETADORES**

##### **Trazabilidad de los productos intermedios e IFA distribuidos.**

- 14.1 Los distribuidores, reenvasadores o reetiquetadores mantendrán una completa trazabilidad de los IFAs y productos intermedios que ellos distribuyan. Se retendrán y estarán disponibles documentos que incluyan:
- Identificación del fabricante original
  - Dirección del fabricante original
  - Ordenes de compra
  - Facturas del embarque (Documentos de transportación)
  - Documentos de recepción
  - Nombre o designación del IFA o producto intermedio
  - Número de lote asignado por el fabricante
  - Certificados de Análisis (copias fieles de los originales), incluyendo los del fabricante original
  - Fecha de vencimiento o reensayo

##### **Dirección de Calidad**

- 14.2 Los distribuidores, reenvasadores o reetiquetadores establecerán, documentarán e implementarán un sistema de gestión de la calidad, según se establece en la regulación nacional vigente de Buenas Prácticas de Fabricación.

##### **Reenvase, reetiquetado y manipulación de IFA y productos intermedios**

- 14.3 El reenvase, reetiquetado y manipulación de IFAs y productos intermedios se desarrollará siguiendo los principios de las Buenas Prácticas, según se establece en esta Regulación, para evitar mezclas o pérdida de la identidad y pureza del IFA o producto intermedio.
- 14.4 El reenvase se realizará en condiciones ambientales adecuadas para evitar el riesgo de contaminación y contaminación cruzada.

## **Estabilidad**

- 14.5 Se realizarán estudios de estabilidad que justifiquen las fechas de vencimiento o reensayo del IFA o producto intermedio reenvasado en un contenedor diferente al usado o recomendado por el fabricante.

## **Transferencia de información**

- 14.6 Los distribuidores, reenvasadores o reetiquetadores transferirán al cliente toda la información de calidad o regulatoria recibida del fabricante sobre el IFA o producto intermedio, así como del cliente al fabricante.
- 14.7 El distribuidor, reenvasador o reetiquetador que suministra el IFA o producto intermedio al cliente proveerá el nombre del fabricante original del IFA o producto intermedio y el(los) número(s) de lote(s) suministrado(s).
- 14.8 Los Certificados de Análisis cumplirán los aspectos específicos establecidos en las Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos vigentes.

## **Manejo de quejas y reclamaciones**

- 14.9 Los distribuidores, reenvasadores o reetiquetadores mantendrán registros de las quejas y reclamaciones, para todas las quejas y reclamaciones que requieran su atención.
- 14.10 Si la situación lo requiere los distribuidores, reenvasadores o reetiquetadores revisarán la queja con el fabricante original del IFA o producto intermedio con el objetivo de determinar cualquier acción posterior a tomar, ya sea relacionado con el cliente que pudo haber recibido el producto, con la autoridad reguladora o con ambos. Se investigarán y documentarán las causas de la queja o reclamación por la parte correspondiente.

## **15. GUÍA ESPECÍFICA PARA PRODUCTOS FABRICADOS POR CULTIVO DE CÉLULAS / FERMENTACIÓN.**

### **Aspectos generales**

- 15.1 En dependencia de la fuente, método de preparación y el uso previsto del producto intermedio o IFA será necesario el control de la carga microbiológica, contaminación viral y/o de endotoxinas durante el proceso así como el monitoreo de las etapas del proceso.
- 15.2 Se establecerán controles apropiados para todas las etapas de producción que aseguren la calidad de los productos intermedios y/o IFAs.
- 15.3 Se realizarán controles apropiados al ambiente y equipos de producción para minimizar el riesgo de contaminación. El criterio de aceptación para la calidad del ambiente y la frecuencia del monitoreo dependerán de la etapa del proceso y las condiciones de producción (por ejemplo, si usan sistemas abiertos o cerrados).
- 15.4 En general, los controles de proceso tendrán en cuenta:
- Mantenimiento del Banco de Células de Trabajo.
  - Inoculación y expansión del cultivo.

- Control de los parámetros de operación críticos durante la fermentación o el cultivo de células.
- Monitoreo del proceso de crecimiento celular, viabilidad (para la mayoría de los procesos de cultivo celular) y, donde proceda, productividad.
- Cosecha y procedimientos de purificación que remuevan las células, debris celular y componentes del medio al mismo tiempo que protege al intermedio o IFA de la contaminación (particularmente de naturaleza microbiana) o de la pérdida de calidad.
- Monitoreo de la carga biológica y, donde proceda, de los niveles de endotoxinas en las etapas de producción.
- Seguridad viral, según se describe en el documento o guía de ICH Q5A “*Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin*”.

15.5 Se demostrará, donde proceda, la remoción de los componentes del medio, proteínas de la célula hospedera y de otras impurezas o contaminantes relacionadas con el proceso o con el producto.

### **Mantenimiento del Banco de Células y conservación de los registros**

15.6 El acceso a los Bancos de Células será restringido solo al personal autorizado.

15.7 Los Bancos de Células serán conservados por duplicado, en condiciones de almacenamiento que permitan mantener la viabilidad de las células y al mismo tiempo las proteja de la contaminación.

15.8 Existirán registros de uso o extracción de los viales de los Bancos de Células y del mantenimiento de las condiciones de almacenamiento.

15.9 Los Bancos de Células serán periódicamente monitoreados para determinar su disponibilidad para el uso.

15.10 El presente supaparato se complementará con lo establecido en la guía ICH Q5D “*Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products*”.

### **Cultivo Celular / Fermentación**

15.11 Se usarán, siempre que sea posible, sistemas contenidos o cerrados para la adición aséptica de sustratos celulares, medios de cultivo, buffers y, cuando proceda, gases. Si la inoculación del fermentador inicial y las transferencias o adiciones subsiguientes tienen lugar en sistemas abiertos, existirán controles y procedimientos en el lugar que minimicen los riesgos de contaminación.

15.12 Para los IFAs estériles o con baja biocarga, las operaciones en sistemas abiertos se desarrollarán en una cabina de bioseguridad o en un ambiente similarmente controlado.

15.13 El personal vestirá el vestuario requerido y tomará precauciones especiales en la manipulación de los cultivos.

15.14 Los parámetros de operación críticos serán monitoreados para asegurar la consistencia con los procesos establecidos. El crecimiento celular, la viabilidad (para la mayoría de los procesos de cultivo celular) y, donde proceda, la productividad serán también monitoreados.

- 15.15 El equipamiento de cultivo celular y fermentación será limpiado y esterilizado después de su uso.
- 15.16 Los medios de cultivo serán esterilizados antes de usarse para proteger la calidad del IFA.
- 15.17 Existirán procedimientos apropiados para detectar contaminación y determinar la acción a ser tomada. El mismo incluirá los procedimientos para determinar el impacto de la contaminación sobre el producto, así como para la descontaminación del equipamiento y retorno a su condición de listo para ser usados en la producción de los lotes subsecuentes. Los diferentes organismos observados durante el proceso de fermentación serán identificados y se evaluará, si es necesario, el efecto de su presencia sobre la calidad del producto. Los resultados de tales evaluaciones serán tenidas en consideración a la disposición del material producido.
- 15.18 Se mantendrán registros de las contaminaciones presentadas.
- 15.19 En el equipamiento multipropósito podrán ordenarse ensayos adicionales después de la limpieza, entre las campañas de producción, para minimizar el riesgo de contaminación cruzada.

### **Cosecha, aislamiento y purificación**

- 15.20 Las etapas de cosecha, ya sea a través de la remoción de células o componentes celulares o de la colección de los componentes celulares después de la disrupción o ruptura celular, serán desarrolladas en equipos y áreas diseñadas para minimizar el riesgo de contaminación.
- 15.21 Los procedimientos de cosecha y purificación serán adecuados para asegurar que el producto intermedio o IFA sea recuperado consistentemente con calidad.
- 15.22 Todo el equipamiento se limpiará y se higienizará (donde proceda) después de su uso. La producción de lotes sucesivos sin que medie un proceso de limpieza podrá solamente ser ejecutada si la calidad del producto intermedio o IFA no se compromete.
- 15.23 Si son usados sistemas abiertos, la purificación se desarrollará en un ambiente apropiado que garantice la preservación de la calidad del producto.
- 15.24 Para el caso del equipamiento multipropósito se tomarán medidas adicionales como el uso de resinas cromatográficas dedicadas.

### **Pasos de remoción / inactivación viral**

- 15.25 Los pasos de remoción o inactivación viral (pasos críticos para algunos procesos) serán desarrollados dentro de los parámetros validados.
- 15.26 Se tomarán precauciones para prevenir la contaminación viral potencial de las etapas pre-inactivación / remoción viral a las post-inactivación / remoción viral. Teniendo en cuenta lo anterior, los pasos de inactivación / remoción viral se desarrollarán en áreas separadas de otras actividades del proceso y tendrán unidades manejadoras de aire independientes o separadas.
- 15.27 Normalmente un mismo equipamiento no es utilizado para pasos de purificación diferentes. Sin embargo, si es usado el mismo equipo, este se limpiará e higienizará

antes de reutilizarlo. Se tomarán medidas que prevengan el riesgo potencial de contaminación viral (a partir del equipamiento o ambiente) de los pasos anteriores.

- 15.28 Se cumplirá además con lo establecido 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”*.

## 16. REFERENCIAS

- 16.1 Good manufacturing practices for pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report. Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, No. 823), Annex 1.
- 16.2 PNO 07.001 “Procedimiento Normalizado de Operación. Metodología para la elaboración, aprobación y revisión de las regulaciones”. Edición 1. CECMED. 1995.
- 16.3 ICH Q7A Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients. ICH. 2001.
- 16.4 ICH Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin. 1997.
- 16.5 ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products. 1999
- 16.6 Guidance for Industry. Manufacturing, Processing, or Holding Active Pharmaceutical Ingredients. Draft Guidance. Food and Drug Administration. 1998.
- 16.7 Regulación No. 16-2000 “Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticas”. CECMED. 2000.
- 16.8 Regulación No. 16-2006 “Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticas”. CECMED.2006.
- 16.9 Guideline for the Manufacture of Active Pharmaceutical Ingredients. Pharmaceutical Inspection Convention. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). 1987.
- 16.10 Regulación No. 23-2000 “Requerimientos de los estudios de estabilidad para el Registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos”. CECMED. 2000.
- 16.11 Regulación No. 24-2000 “Requerimientos de los estudios de estabilidad para el Registro de nuevos ingredientes farmacéuticos activos”. CECMED. 2000.