

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos”

International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC) – Pharmaceutical Quality Group (PQG)

Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas



GUIA Conjunta IPEC–PQG de Buenas Prácticas de Fabricación



Guía de Auditorías

*PARA
EXCIPIENTES
FARMACEUTICOS*

**Guía Conjunta de INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS
COUNCIL - PHARMACEUTICAL QUALITY GROUP**

**GUIA DE
BUENAS PRACTICAS DE
FABRICACION
PARA
AUDITORIAS DE EXCIPIENTES
FARMACEUTICOS**

AGRADECIMIENTOS

Esta Guía fue preparada por un grupo de la International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC) y la Chartered Quality Institute (CQI) Pharmaceutical Quality Group (PQG).

IPEC

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

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

IPEC publicó primero su Guía de BPF para Excipientes Farmacéuticos a Granel en 1995 la que fue revisada en 2004 para ser alineada con la guía de BPF revisada de 2001.

Para mayor información ver www.ipec.org

PQG

La PQG fue creada en 1977 para promover el desarrollo de un constante acercamiento a la calidad farmacéutica y a las buenas prácticas de fabricación. El grupo se ha expandido y ahora se incorporó al United Kingdom's Chartered Quality Institute.

En 1990 la PQG publicó tres códigos de práctica para cubrir las materias primas farmacéuticas y los materiales de empaque, de impresión y de contacto. En 1995 los códigos fueron revisados y fueron integrados con ISO 9002:1994. El código para materia primas fue revisado y reimpresso como PS 9100:2002 Excipientes farmacéuticos, una aplicación estándar y una guía de BPF para excipientes Farmacéuticos. Para mayor información ver www.pqg.org
IPEC y PQG aprecian enormemente y agradecen las numerosas horas y arduo trabajo de las siguientes personas dedicadas a crear esta Guía y al generoso aporte provisto por sus empleadores:

IPEC-AMERICAS

Dale Carter, MS, Archer Daniels Midland
Arthur J. Falk, Ph.D., IPEC-Americas
Sidney A. Goode, RPh, Pharm.D., The Dow Chemical Company
Maria Guazzaroni Jacobs, Ph.D., Pfizer,
Inc. David B. Klug, MS, sanofi-aventis
U.S. LLC. Philip Merrell, Ph.D., Jost
Chemical Company
R Christian Moreton, Ph.D., FinnBrit Consulting
Kristin Moore, Archer Daniels Midland
Frank Murphy, The Dow Chemical Company
Ann Perry, The Dow Chemical Company
Patricia Pranke, International Specialty Products
David R. Schoneker, MS, Colorcon, Inc.
Irwin B. Silverstein, Ph.D., IBS Consulting in Quality (committee
consultant) Jack Tully, Hercules, Inc.
Katherine Ulman, Dow Corning
Corporation Ann Van Meter, The Dow
Chemical Company Phyllis Walsh,
Schering-Plough Corporation Robert E.

“Guía de Auditorias de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos”
International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC) – Pharmaceutical Quality Group (PQG)
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

Wiens, MS, Eli Lilly and Company
Priscilla Zawislak, Hercules, Inc
Robert Zega, Chr Hansen.

IPEC-EUROPA

Patricia Rafidison, RPh, Ph D.,Dow Corning
Kevin McGlue, CSci, CHEM, MRSC, Colorcon, Ltd.
Iain Moore, Ph D, CChem MRSC, MCQI, Croda Chemicals Europe Ltd
Gianluca Minestrini, Ph D., F. Hoffmann –La Roche

PQG

Steve Moss Ph D, MBA, CChem FRSC, MCQI, GlaxoSmithKline

SAFYBI

GRUPO DE TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL

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

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

Especial mención se debe a la revisión y sugerencias recibidas por parte de Maria Guazzaroni Jacobs y Iain Moore de IPEC-Europa.

INTRODUCCION

Objetivo y Alcance

En la industria farmacéutica es responsabilidad de los fabricantes asegurar la calidad de todos los materiales de partida y de otros componentes contenidos o usados en la fabricación del medicamento. Al auditar al productor de excipientes farmacéuticos, el usuario es capaz de determinar si están implementados controles adecuados para asegurar que el productor es capaz de fabricar un producto de calidad adecuada. De esta forma la Guía de Auditorías IPEC-PQG BPF, está diseñada como una herramienta para asistir en la evaluación de las prácticas de fabricación y sistemas de calidad de los fabricantes de excipientes. Es también una referencia útil para dar soporte a los fabricantes de excipientes en el cumplimiento de requerimientos de las apropiadas BPFv para asegurar un producto de calidad consistente.

La Guía de auditoría aplica a los fabricantes de excipiente o terceros subcontratados cuando son auditados. Esta Guía pretende tener una aplicación internacional, recordando que la producción de excipientes farmacéuticos cubre una amplia gama de diferentes industrias y procesos que a menudo tienen usos distintos a aplicaciones farmacéuticas. Aunque la auditoría puede incluir otras áreas tales como logística de entrega y procesamiento de pedidos, la Guía de auditoría está diseñada exclusivamente para cubrir los aspectos de las actuales Buenas Prácticas de Fabricación vigentes relacionadas a la fabricación de excipiente. Para la auditoría de quienes realizan re-acondicionamiento o distribuidores, ver IPEC Guía de Buenas Prácticas de Distribución para Excipientes Farmacéuticos, 2006.

Contenido y Uso

La guía conjunta IPEC-PQG " Guía de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos" (2006) fue usada como base para construir las preguntas o frases recordatorias contenidas en la Guía de Auditoría y debería servir como la principal fuente para evaluar las respuestas proporcionadas por el auditado. Los auditores deberían estar familiarizados con la introducción, las definiciones y orientaciones generales que figuran en la Guía de BPF de IPEC-PQG y deberían referirse a la Guía si se necesitan más detalles

La Guía de Auditoría pretende abordar la base de los requisitos y no todos los detalles, necesarios para la fabricación de excipientes en cumplimiento con las BPF aplicables. Podría no incluir todas las preguntas adecuadas y/o frases recordatorias para una auditoría específica, ni todos los puntos pueden ser apropiados para cada auditoría. Como documento internacional, tampoco puede especificar todos los requisitos legales nacionales, ni cubrir en detalle las características particulares de cada excipiente. Sin embargo, su uso está destinado a personas competentes y experimentadas en el área de auditoría quienes deberían ser diligentes en la selección de las áreas de Buenas Prácticas de Fabricación que son relevantes para una auditoría específica y en determinar la aplicabilidad de las preguntas (y las respuestas provistas por el auditado) basándose en las características del excipiente fabricado, los procesos empleados y las necesidades específicas del usuario del excipiente.

Formato

Esta Guía de Auditorías se ofrece en dos formatos, cada uno de los cuales podría ser usado por el auditor basándose en su preferencia personal:

- Preguntas detalladas ordenadas en la misma secuencia que en la Guía de BPF. Este formato es muy útil como una herramienta de entrenamiento tanto para el personal de las compañías que auditan como de aquellas que están siendo auditadas
- Frases recordatorias cortas ordenadas en la misma secuencia que en la Guía de BPF, formato que es

generalmente más útil durante una auditoría.

GUIA DE AUDITORIA de BPF
PARA
EXCIPIENTES FARMACEUTICOS

FORMATO: Preguntas detalladas en la secuencia de la Guía de BPF

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

	NOTAS
4 SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD – SISTEMAS DE CALIDAD PARA EXCIPIENTES	
4.1 Requerimientos Generales	
4.2 Requerimientos de Documentación	
4.2.1 Generalidades	
4.2.2 Manual de Calidad	
¿Existe un Manual de Calidad? Si existe, ¿cuál es la versión vigente del mismo? Si no existe, ¿hay alguna alternativa adecuada?	
¿Existe una Política de Calidad o una declaración similar de la intención de cumplir con los requerimientos de BPF para excipientes?	
¿El fabricante ha definido el punto a partir del cual deben aplicarse y mantenerse las BPF?	
¿Cómo está expresado el compromiso de aplicación de las apropiadas BPF?	
¿Cómo explica el mismo qué actividades están cubiertas por las BPF y cuáles no?	
4.2.3 Control de Documentos	
¿Existe una lista de Procedimientos Operativos Estándar (POEs) para las áreas de operación que afectan la calidad?	
¿El sistema de control de documentos cubre las instrucciones completas de fabricación escritas tales como: <ul style="list-style-type: none"> • Cantidades específicas e identidad de materias primas, • equipo, • flujo de fabricación, • parámetros de operación, • muestreo en proceso, • limpieza de equipos, • materiales acondicionamiento, • etiquetado, y • documentación de cada paso significativo? 	
¿Cuán fácilmente accesibles a los empleados están los POEs vigentes? (procedimientos operativos, instrucciones de fabricación y métodos analíticos)	
¿Existe un POE para escribir, gestionar y actualizar POEs?	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

	NOTAS
¿Cuál es el procedimiento para la revisión periódica de POEs? ¿Incluye actualización y aprobación por personal responsable y se realiza la capacitación posterior de las actualizaciones?	
¿Cómo se verifica y documenta el cumplimiento de los POEs?	
¿Cuál es el sistema para asegurar que los documentos obsoletos o innecesarios son retirados de su uso? ¿Se utilizan sólo versiones vigentes de los documentos?	
Los documentos que impactan en la calidad del producto ¿son revisados y aprobados por la Unidad de Calidad u otra persona calificada designada independiente de producción?	
¿Cómo se controlan los documentos (electrónicos y copias en papel)? ¿Se retiran de su uso las versiones obsoletas? ¿Cómo se las identifica? ¿Cómo se indican los dueños de los documentos?	
4.2.4 Control de Registros	
¿Cuál es el sistema usado para trazar, controlar y mantener todos los registros relativos a los requerimientos del Sistema de Calidad?	
¿Cómo se documentan los cambios de proceso no planificados (excursiones de proceso)?	
Cuando se utilizan firmas electrónicas ¿son éstas controladas para proveer aseguramiento equivalente a las firmas escritas?	
La política de retención de registros ¿se encuentra justificada? ¿Cuál es la justificación? ¿Está descrita en una política escrita de retención de registros?	
¿Se retiene una copia de la etiqueta de producto con el registro de lote?	
¿Los registros son legibles, indelebles, están firmados, fechados y son conservados en un ambiente adecuado para minimizar el deterioro o daño?	
4.3 Control de Cambios	
Para aquellos cambios que puedan tener impacto en la calidad del excipiente o en su conformidad con las BPF ¿Existen procedimientos escritos adecuados para un Sistema de Control de Cambios? ¿Incluye revisión y aprobación de cambios de materias primas, procesos, documentos y equipos?	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

	NOTAS
Una unidad independiente de producción (Ej., Unidad de Calidad o Asuntos Regulatorios) ¿Tiene la responsabilidad y autoridad por la aprobación final de los cambios?	
Si la Compañía realiza actividades de calificación y validación ¿El sistema de Control de Cambios considera la evaluación del impacto de un cambio sobre estos documentos?	
El sistema de Control de Cambios ¿Requiere que se considere la notificación a clientes o autoridades regulatorias?	
¿Cómo se vincula el sistema de Control de Cambios a cualquier presentación de un DMF o CEP?	
¿Se mantiene un registro de los cambios?	
5 RESPONSABILIDAD DE LA GERENCIA	
5.1 Compromiso de la Gerencia	
¿Cómo ha demostrado la Gerencia la importancia de la satisfacción del cliente y el cumplimiento? ¿Esto está documentado en una declaración formal tal como una Política de Calidad de la Compañía?	
5.2 Foco en el Cliente	
¿Cuál es la política para recibir auditorías de clientes a la instalación?	
¿Cómo se determinan los requisitos de los clientes y cómo se traducen al sistema de Gestión de Calidad?	
5.3 Política de Calidad	
¿Qué evidencia existe de que todo el personal tiene conocimiento de la Política?	
La mejora continua del sistema de Gestión de Calidad ¿Es respaldada por la Política?	
5.4 Planificación	
5.4.1 Objetivos de Calidad	
¿Qué objetivos medibles se han establecido para evaluar la conformidad con el Sistema de Calidad y requerimientos de BPF?	
5.4.2 Planificación del Sistema de Gestión de Calidad	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

	NOTAS
¿Qué proceso existe para la identificación de los recursos adecuados necesarios para el cumplimiento a las BPF?	
¿Hay alguna evidencia observable de que no se han suministrado los recursos adecuados?	
5.5 Responsabilidad, Autoridad y Comunicación	
5.5.1 Responsabilidad y Autoridad	
¿Qué medios se utilizan para mostrar que la relación de reporte es independiente entre la Unidad de Calidad y producción?	
¿Existen organigramas?	
¿Existen Descripciones de Puestos de trabajo claramente escritas?	
¿Dónde se encuentran claramente definidas por escrito la autoridad y las responsabilidades de la Unidad de Calidad?	
¿Qué documentación avala la independencia de autoridad de la Unidad de Calidad para aprobar o rechazar procedimientos, especificaciones y cambios de procesos con potencial impacto en la calidad del producto?	
¿Qué documentación muestra que la Unidad de Calidad posee independencia de autoridad para rechazar lotes de materias primas, de componentes de acondicionamiento y de producto terminado?	
¿Qué controles están implementados para aquellas responsabilidades de la Unidad de Calidad que han sido delegadas a otro personal?	
¿Qué rol cumple la Unidad de Calidad en la investigación de desvíos, fallas y reclamaciones?	
¿Cómo documenta la Unidad de Calidad su aprobación o rechazo de nuevos proveedores de materiales y servicios críticos para la calidad?	
¿Cómo logra la Unidad de Calidad cumplir su responsabilidad en la revisión de documentación de fabricación apropiada y en las decisiones sobre disposición de lotes?	
5.5.2 Representante de la Gerencia	
¿Con que frecuencia informa el representante de la gerencia a la alta gerencia sobre la conformidad del Sistema de Calidad?	
5.5.3 Comunicación Interna	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

	NOTAS
¿Cómo se comunican a lo largo de toda la organización los requerimientos de BPF y regulatorios, políticas de calidad, objetivos de calidad y procedimientos?	
¿Cómo se informa a la alta gerencia de situaciones críticas para la calidad?	
5.6 Revisión de la Gerencia	
5.6.1 Generalidades	
¿Mantiene la alta gerencia revisiones periódicas para confirmar la conformidad continua con el Sistema de Gestión de Calidad?	
¿Cómo queda demostrado el compromiso en la Revisión de la alta gerencia?	
¿Cómo son tomadas, revisadas, implementadas y documentadas las oportunidades para hacer mejoras y la necesidad de hacer cambios	
5.6.2 Información para la revisión	
¿Los resultados de auditorías, reclamaciones y comentarios de clientes, conformidad de los productos, desempeño de los procesos, estado de las acciones correctivas y preventivas, y cambios regulatorios o de legislación relevantes, por ejemplo, están incluidos como información para la revisión?	
5.6.3 Resultados de la revisión	
¿Los resultados de la revisión consideran los recursos necesarios para la mejora del sistema de Gestión de Calidad y definen las acciones a ser tomadas?	
6 GESTION DE RECURSOS	
6.1 Suministro de Recursos	
¿Parecen adecuados los recursos para realizar y supervisar las operaciones necesarias para producir, acondicionar, analizar, almacenar y liberar excipientes en cumplimiento con los requerimientos de BPF aplicables?	
6.2 Recursos Humanos	
6.2.1 Generalidades	
¿Cómo se documenta la calificación (entrenamiento, experiencia y formación) y cómo se la relaciona con las tareas asignadas?	
Si se utilizan consultores ¿Quién revisa la calificación de estos para asegurar que tienen suficiente formación, entrenamiento y experiencia como para asesorar en el tema por el cual se los consulta?	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

	NOTAS
¿Antes de permitirles el acceso a las instalaciones, los consultores y terceros contratados son formados adecuadamente?	
6.2.2 Competencia, Conciencia y Entrenamiento	
¿Existe un POE para identificar necesidades de formación y proveer la capacitación necesaria de forma regular?	
¿Cuál es la calificación de los individuos que realizan la formación en BPF?	
¿Están claramente definidos los requerimientos de capacitación específicos para un puesto de trabajo?	
¿Cómo asegura el programa de capacitación que el personal comprende que los desvíos de los procedimientos pueden tener un impacto en la calidad del producto del cliente?	
¿Existe formación en higiene personal para el personal que manipula producto de modo que comprendan las precauciones necesarias para prevenir la contaminación del excipiente? ¿Cómo se documenta?	
¿Qué registros se mantienen para demostrar que la capacitación en BPF es realizada en un tiempo adecuado para empleados nuevos y temporarios así como consultores y terceros contratados?	
¿Cuál es la frecuencia de la capacitación continua en BPF? ¿Es ésta suficiente para asegurar que los empleados permanecen familiarizados con los requerimientos de BPF aplicables? ¿Qué tan extendida es la formación en BPF dentro del sitio?	
¿Cómo se evalúan la efectividad de la capacitación y la competencia de los empleados?	
¿Cómo se documentan la capacitación y calificación de cada empleado?	
¿Cómo se monitorizan, interpretan y comunican a los empleados los cambios en requerimientos regulatorios?	
6.2.3 Higiene del personal	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

	NOTAS
¿Cómo se les comunica a los empleados los requerimientos de higiene personal y de equipos de protección personal especificados?	
¿Se verifica que el personal cumpla los requerimientos de limpieza, ropa especial, protección y cubiertas de cabello del modo en que es requerido en las diversas áreas de fabricación, acondicionamiento y áreas de análisis? ¿Hay señalización apropiada para tales requisitos?	
¿Se requiere que el personal informe cualquiera de las condiciones de salud que podrían tener un efecto adverso sobre el producto?	
¿Está permitido que el personal con enfermedades o lesiones abiertas en la piel que podrían contaminar o en otras circunstancias afectar la seguridad o la calidad del producto, pueda trabajar en cualquier operación que podría causar que el producto se contamine?	
¿Hay una política que prohíba el uso de joyas u otros artículos sueltos o inseguros en las operaciones donde puedan caer dentro del producto? ¿Se verifica el cumplimiento por parte del personal?	
¿Dónde puede el personal de laboratorio y de operaciones almacenar y consumir alimentos, bebidas o tabaco? ¿Están designadas como áreas que no son productivas o de laboratorio?	
¿Qué medidas han sido tomadas dentro de las instalaciones para evitar el acceso no autorizado y sin compañía a las operaciones críticas de proceso y otras zonas sensibles?	
6.3 Infraestructura	
6.3.1 Edificios e instalaciones	
¿Hay un espacio y controles ambientales adecuados para asegurar la integridad del producto y evitar mezclas o contaminación cruzada, especialmente en operaciones de secado, molienda, mezcla, acondicionamiento y de almacenamiento?	
Donde el excipiente está expuesto, ¿existen medidas adecuadas para evitar la contaminación, incluyendo la microbiana?	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

	NOTAS
¿Qué otros materiales son producidos o almacenados en las proximidades de la producción de excipiente o donde este expuesto al medio ambiente? ¿La instalación usa o produce sustancias altamente sensibilizantes o tóxicas? Si es así, ¿qué controles se utilizan para prevenir la contaminación del excipiente? ¿Qué evidencia existe que estas medidas son efectivas?	
¿Son mantenidas las instalaciones en buen estado de conservación?	
¿Hay instalaciones de laboratorio adecuadas para realizar los análisis requeridos?	
¿Hay espacio suficiente alrededor de las posiciones de excipientes terminados en el depósito de modo de facilitar la limpieza?	
6.3.2 Equipos	
¿Cómo se ponen en servicio los equipos antes del uso inicial?	
¿Es el equipo mantenido en buen estado de conservación?	
Si el proceso se realiza al aire libre ¿qué controles están implementados para minimizar el riesgo en la calidad de excipiente?	
6.3.2.1 Construcción de los Equipos	
¿Están los equipos contruidos de modo que las superficies en contacto con el producto no sean reactivas, aditivas o absorbentes y no afecten el producto de manera adversa?	
¿Están los equipos diseñados y utilizados de forma que se minimice la potencial contaminación del producto con lubricantes, refrigerantes, fragmentos de metal o de sello o precinto, u otros materiales extraños?	
Si es posible la exposición de productos a, o contaminación de estos con, lubricantes o refrigerantes ¿son estos materiales adecuados para su uso en alimentos?	
Donde resulte apropiado ¿qué previsiones existen para monitorear la contaminación del producto con metal?	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

	NOTAS
<p>Cuando sea necesario ¿cómo está diseñado el equipo para minimizar la posibilidad de contaminación causada por el contacto directo con el operador en operaciones como la descarga de bolsas de la centrífuga, el uso de mangueras de transferencia y la operación de bombas y equipos de secado?</p>	
<p>6.3.2.2 Mantenimiento de los Equipos</p>	
<p>¿Existe un sistema de limpieza, inspección y aprobación de equipos para su uso en la fabricación después de haberse llevado a cabo tareas de mantenimiento y reparaciones?</p>	
<p>¿Hay POEs y documentación apropiada para la inspección (monitoreo de la condición) y mantenimiento de equipos y de instrumentos de medición y prueba? ¿Los POEs asignan responsabilidades, incluyen cronogramas, describen métodos y equipo, y materiales utilizados?</p>	
<p>¿Se mantienen registros de uso, reparaciones y mantenimiento preventivo?</p>	
<p>6.3.2.3 Sistemas Informáticos</p>	
<p>Si se utilizan sistemas informáticos de manera que puedan afectar la calidad del excipiente, ¿ha sido demostrado que funcionan consistentemente de acuerdo a lo esperado?</p>	
<p>¿Qué proceso se utiliza para controlar los cambios a los sistemas y programas que pueden tener un efecto sobre la calidad del producto (véase 4.3), para asegurar que los cambios reciben la debida revisión y aprobación con respecto a los efectos potenciales, antes de ser establecidos y que sólo personal autorizados puede hacer esos cambios? ¿Es formado el personal después de los cambios?</p>	
<p>¿Cómo se limita el acceso a sistemas informáticos de modo de proteger los registros de manipulaciones y evitar la alteración de datos?</p>	
<p>Si se utilizan contraseñas como medida de seguridad, ¿Está previsto el cambio periódico de contraseñas? ¿Hay personal designado para todas las operaciones críticas y las situaciones de emergencia del sistema?</p>	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG

Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

	NOTAS
<p>¿Cuál es el procedimiento de revisión y actualización de la seguridad de acceso cuando una persona deja el departamento o la empresa? ¿Se revoca su acceso al sistema o sus códigos de acceso de manera oportuna?</p>	
<p>¿Qué sistemas de respaldo, como copias de programas y archivos, duplicado de cintas o microfilm están implementados? ¿Ha sido verificada la posibilidad de recuperar la información de cintas maestras y de respaldo? ¿Existen procedimientos implementados de recuperación ante desastres, en caso de un apagón, la pérdida de servidor y sistemas informáticos, etc.?</p>	
<p>6.3.3 Servicios</p>	
<p>¿Qué servicios se utilizan en la producción, el almacenamiento o la transferencia de materiales que podrían tener impacto en la calidad del excipiente? ¿Cómo han sido evaluados estos servicios y como han sido tomadas las medidas adecuadas para asegurar que no contaminan el excipiente?</p>	
<p>6.3.4 Agua</p>	
<p>Si se utiliza agua en la fabricación del excipiente, ¿cuál es su origen? ¿Es éste adecuado para el uso pretendido?</p>	
<p>Si se utiliza agua que podría contaminar al excipiente, ¿Cumple el agua de proceso como mínimo con las guías de la OMS de calidad de agua potable? ¿Hay una especificación interna escrita para agua de proceso?</p>	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

	NOTAS
<p>Donde el agua puede tener impacto en la calidad del excipiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Cómo es monitorizada periódicamente la calidad química y microbiológica del agua de proceso? • ¿El agua de proceso se suministra bajo presión positiva continua o se utilizan otros medios para prevenir el retorno del flujo (reflujo)? • ¿Cuándo el agua se purifica en la instalación, existen estándares de calidad química y microbiológica y límites de acción para dichas aguas, con un programa de monitorización establecido? • ¿Cuándo se purifica el agua, el sistema de purificación es periódicamente sanitizado y mantenido en forma apropiada? • ¿Si se superan los límites de acción químico o microbiológico para agua de proceso o agua purificada, cómo es investigada la causa, corregido el problema, evaluado el impacto de la contaminación de los productos fabricados con el agua y documentados los resultados de la investigación? 	
6.4 Ambiente de Trabajo	
Los materiales expuestos ¿están protegidos de la contaminación del aire?	
Las zonas de producción que presentan contaminación potencial ¿son adecuadamente controladas y equipadas con extracción u otros sistemas apropiados?	
6.4.1 Manejo de Aire	
¿Ha sido demostrada la efectividad en la protección del excipiente del sistema de manejo de aire usado para tal fin?	
Si el aire es recirculado a áreas donde el producto está expuesto, ¿es este filtrado y controlado para eliminar la contaminación cruzada? ¿Son controlados y reemplazados periódicamente esos filtros? ¿Dónde es documentado?	
6.4.2 Ambiente Controlado	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

	NOTAS
¿Es el ambiente de fabricación controlado adecuadamente para el proceso? ¿Que se está llevando a cabo de manera de proteger al excipiente en cuanto al deterioro y contaminación? ¿Cómo es monitorizado?	
Si se requiere un ambiente especial, ¿Se monitoriza continuamente? ¿Cómo es monitorizado?	
En caso de una interrupción en el ambiente especial ¿Se evalúa y documenta el impacto sobre la calidad del excipiente?	
6.4.3 Limpieza y Condiciones sanitarias	
¿Son las instalaciones mantenidas de una manera apropiadamente limpia, sanitaria, y ordenada?	
Cuando la calidad del excipiente pueda ser afectada adversamente, ¿hay POEs adecuadamente detallados para sanitización y limpieza? ¿Cómo es monitorizado y documentado su cumplimiento? Los POEs asignan responsabilidades, incluyen cronogramas, describen métodos, equipos y materiales a ser utilizados?; ¿Requieren mantenimiento de registros?	
¿Cómo son segregados e identificados los recipientes de almacenamiento de los residuos? ¿Cuál es la frecuencia de eliminación?	
¿Ha sido evaluado el potencial de contaminación del ambiente de fabricación por materiales físicos, químicos o por microorganismos en el área?	
6.4.4 Control de Plagas	
Cuando sea necesario ¿hay un programa para proteger los materiales críticos para la calidad y el producto de la contaminación debida a los insectos, roedores, aves y otras alimañas (incluyendo animales domésticos)? ¿Qué evidencia existe para mostrar que el programa es adecuado?	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

	NOTAS
<p>Cuando sea necesario, ¿Cómo son protegidas adecuadamente ventanas, puertas u otras aperturas al exterior contra la entrada de plagas? Si materias primas o productos intermedios son almacenadas en silos, tanques u otros grandes contenedores, ¿cómo son protegidos adecuadamente los orificios de ventilación para evitar la entrada de aves e insectos?</p>	
<p>Si son utilizados, ¿son evaluados adecuadamente los rodenticidas, herbicidas y pesticidas?</p>	
<p>Si una tercera parte realiza el control de plagas, ¿cómo es monitorizado su cumplimiento y desempeño? ¿La tercera parte utiliza un mapa de la instalación y emite un informe? ¿Es el informe revisado por el fabricante?</p>	
<p>¿Son mantenidos los registros de control de plagas? ¿Qué medidas correctivas y preventivas han sido adoptadas?</p>	
<p>Si la naturaleza de la materia prima (como botánicos) resulta en una contaminación inevitable, ¿cuáles son los controles para prevenir el aumento o diseminación de la contaminación o infestación?</p>	
<p>6.4.5 Iluminación</p>	
<p>¿Hay adecuada iluminación?</p>	
<p>En áreas donde el producto podría estar expuesto ¿está la iluminación protegida de rupturas?</p>	
<p>6.4.6 Drenaje</p>	
<p>Donde el excipiente esté expuesto al ambiente, ¿son los drenajes de tamaño adecuado? ¿Están equipados con un sello de aire u otro mecanismo para evitar el retorno del flujo (reflujo)?</p>	
<p>¿Está el sistema de cañerías libre de defectos que puedan causar la contaminación del excipiente?</p>	
<p>6.4.7 Instalaciones de aseo y sanitarios</p>	
<p>¿Hay instalaciones adecuadas para el lavado, secado y sanitización de manos en lugares apropiados de la planta? ¿Están todos en buen estado de conservación? ¿Proporcionan agua caliente y fría, jabón o detergente y secadores de aire o toallas desechables?</p>	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

	NOTAS
¿Existen instalaciones sanitarias fácilmente accesibles que sean mantenidas en buen estado de conservación?	
¿Existen instalaciones para ducharse y/o cambiarse de ropa?	
7 FABRICACIÓN DEL PRODUCTO	
7.1 Planificación de la Fabricación del Producto	
¿Está disponible un diagrama de flujo del proceso u otra descripción adecuada del proceso para los productos auditados?	
¿La operación unitaria es por lote, continua o alguna combinación de ambas?	
¿El excipiente es producido en equipos dedicados a su fabricación o los equipos también son utilizados para otros productos?	
¿El proceso ha sido completamente descrito en lo que respecta a: <ul style="list-style-type: none"> • reacciones, • purificaciones, • pasos críticos, • parámetros operativos, • limitaciones del proceso, • impurezas, y • ensayos claves necesarios para el control de proceso • especificaciones del producto • planes de muestreo • procedimientos de análisis y liberación? 	
¿Se han definido los parámetros de proceso críticos para la calidad, y si estos parámetros son excedidos, se conoce el efecto sobre la calidad?	
¿Existe un sistema para la identificación de equipos, instrumentos y líneas de producción principales? ¿Esta información se encuentra incluida en registros de producción y de control de lotes cuando es apropiado?	
7.2 Procesos relacionados con el Cliente	
7.2.1 Determinación de los requisitos relacionados con el producto	
¿Existe un sistema para determinar los requisitos del cliente relacionados con el producto y con el suministro del producto?	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

	NOTAS
¿Cómo comunica el fabricante los requisitos que han sido acordados con el cliente al personal apropiado?	
7.2.2 Revisión de los requisitos relacionados con el producto	
¿Existe un procedimiento para asegurar que el fabricante y el cliente han acordado mutuamente las especificaciones y otros requisitos? Si no existe, ¿Cuál es el proceso alternativo?	
7.2.3 Comunicación con el cliente	
¿Existe un sistema para asegurar que cualquier cambio iniciado por el cliente y mutuamente acordado sea rápidamente incorporado?	
¿Existe un sistema adecuado para asegurar que los cambios significativos de proceso, incluyendo el uso de terceros subcontratados, y su efecto sobre el excipiente sean comunicados al cliente?	
7.3 Diseño y Desarrollo	
¿Cómo se trasladan las actividades de diseño y desarrollo en planes para la fabricación?	
7.4 Compras	
7.4.1 Proceso de Compras	
¿Cuál es el programa para calificar o descalificar proveedores de materias primas, componentes de acondicionamiento y servicios que podrían afectar la calidad, y para verificar que los mismos tienen la capacidad para cumplir consistentemente con los requisitos acordados?	
¿Este programa incluye auditorías periódicas por parte de auditores calificados (u otras técnicas de verificación) a proveedores cuando se lo considera necesario?	
¿Cuál es el programa para la evaluación y aprobación de terceros subcontratados?	
¿Este programa incluye auditorías periódicas a terceros subcontratados?	
¿Qué sistema existe para realizar el seguimiento de acciones correctivas para hallazgos de auditorías de proveedores y terceros subcontratados?	
¿Los materiales se compran contra una especificación acordada? ¿Cómo se asegura que los materiales son comprados solo a proveedores aprobados?	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

	NOTAS
¿Se compran materiales que podrían resultar en que el excipiente estuviese en riesgo con respecto a BSE/TSE, alérgenos, GMO etc.?	
7.4.2 Información de Compras	
¿Se le han entregado al proveedor para su revisión y acuerdo las especificaciones de materias primas o componentes de acondicionamiento que fueron aprobadas por la Unidad de Calidad o su designado? ¿Qué sistema existe para asegurar que las revisiones a las especificaciones sean provistas a tiempo al proveedor?	
¿Qué sistema existe para asegurar que los proveedores y terceros subcontratados notifiquen a la compañía de cambios significativos?	
¿Cómo se notifica a los fabricantes y laboratorios terceros relevantes del requerimiento de cumplimiento de las secciones apropiadas de la Guía?	
7.4.3 Verificación de los productos comprados	
¿Existen procedimientos que cubran los medios para colocar en cuarentena materiales críticos para la calidad desde que son recibidos hasta que se los haya aprobado?	
¿El muestreo para liberación se realiza de acuerdo a un plan que asegure que la muestra es representativa del lote? ¿Los métodos de muestreo están diseñados para prevenir la contaminación y la contaminación cruzada?	
¿Las entregas a granel tienen controles adicionales para asegurar la pureza del material y que el mismo esté libre de contaminación (por ej. tanques dedicados, precintos de seguridad (sello inviolable), certificados de limpieza, análisis y/o auditoría del proveedor)?	
¿Existen instrucciones y especificaciones escritas y aprobadas adecuadas para muestreo y análisis de material crítico para la calidad, incluyendo investigación de resultados no conformes?	
Si se aceptan materiales críticos para la calidad en base al Certificado de Análisis (COA), ¿se realiza por lo menos un ensayo de identificación (cuando este es seguro) en cada lote y cada entrega?	
Si se aceptan materiales críticos para la calidad en base al COA, ¿Se han certificado o calificado apropiadamente los proveedores, incluyendo verificación y monitorización periódica de los resultados del COA?	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

	NOTAS
7.5 Producción y Prestación del Servicio	
7.5.1 Control de la Producción y Prestación de Servicios	
7.5.1.1 Instrucciones de Producción y Registros	
¿Cómo es verificada la ejecución de pasos de procesos significativos?	
<p>¿Se encuentran disponibles y fácilmente recuperables los registros para cada lote de excipiente producido e incluye información completa relacionada con la producción y control de cada lote? Los registros ¿incluyen información tal como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fecha/hora en que cada paso fue completado, • identificación de las personas que realizaron y controlaron cada operación significativa, • identificación de equipos y líneas principales, • ingreso de material para permitir trazabilidad, • resultados de controles de procesos y laboratorio, • declaración de rendimiento, excepto que sea no cuantificable (ej. como en algunos procesos continuos), • inspección del área de acondicionamiento y etiquetado antes y después de su uso, • registros de control de etiquetado, • descripción del muestreo realizado, • fallas, desvíos, investigaciones y • resultados de la inspección final del producto? 	
7.5.1.2 Limpieza de los Equipos	
Si los equipos no son dedicados, ¿Qué otro tipo de materiales son fabricados en los mismos equipos? ¿Qué controles se usan para prevenir la contaminación cruzada y cómo han sido justificados (por ej. producto modelo)?	
¿Existen procedimientos de limpieza escritos y contienen suficiente detalle para permitir a los operarios limpiar cada tipo de equipo en forma reproducible y efectiva?	
Para procesamiento continuo: ¿Está especificada y justificada la frecuencia de limpieza?	
¿Existen datos para demostrar que los procedimientos de limpieza para equipos no dedicados son adecuados para eliminar los materiales previos?	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

	NOTAS
¿Los procedimientos de limpieza han demostrado ser efectivos?	
¿Existe un sistema adecuado para documentar la limpieza y el uso de los equipos (por ej., un registro de limpieza y uso)?	
¿Los utensilios y dispositivos de muestreo se limpian y almacenan de una manera apropiada para prevenir la contaminación?	
Durante una campaña de producción ¿Existe un intervalo establecido entre limpiezas completas de los equipos y éste se ha justificado?	
7.5.1.3 Recuperación de Solventes, Aguas madres y Cristalizaciones de segunda cosecha	
¿Los solventes recuperados son reutilizados en el mismo paso del proceso o pueden ser usados en otros procesos?	
Si se mezclan solventes frescos y recuperados, los solventes recuperados ¿Se muestrean, analizan y son encontrados satisfactorios antes de ser mezclados? ¿Cómo se monitorea la calidad de solventes mezclados en base a una planificación establecida?	
Si se realizan procedimientos de recuperación secundarios en aguas madres o filtrados, ¿Cómo se demuestra que los materiales recuperados cumplen las especificaciones aplicables? ¿Estos procedimientos de recuperación están escritos? ¿Cómo se mantiene la trazabilidad?	
7.5.1.4 Mezclado o Combinación en Proceso	
¿Existen parámetros de mezclado o combinación definidos?	
Cuando el producto final es mezclado o combinado, ¿Cómo se ha demostrado la reproducibilidad del proceso de mezclado o combinación para asegurar la homogeneidad?	
¿El equipo de mezclado o combinación es vaciado completamente entre lotes o entre campañas? Si no, ¿Qué controles se aplican?	
¿Se mezclan o combinan lotes no conformes con otros lotes que cumplen las especificaciones?	
¿Cómo se manejan los restos o contenedores parciales de excipiente?	
7.5.1.5 Control en Proceso	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

	NOTAS
¿Cómo se asegura el control en proceso? Por ejemplo, ¿se encuentran aprobadas las instrucciones, puntos de ajustes, límites y especificaciones, cuando sea apropiado, para elementos tales como ensayos en línea, investigación de fallas, controles de proceso, etc.?	
¿Se toman muestras en proceso y se registran los resultados del ensayo? ¿Cómo se eliminan las muestras en proceso (no retornadas al proceso para su incorporación en el lote final)?	
¿Fue formado el personal que realiza los ensayos en proceso, y esta formación fue documentada?	
¿Las instrucciones de fabricación describen cómo usar los datos de los controles en proceso para controlar el proceso? ¿Fueron definidas acciones a ser tomadas cuando los resultados se encuentran fuera de los límites especificados?	
¿Cuál es el destino de los materiales que no cumplen con especificaciones o son producidos cuando se demostró que el proceso está fuera de los límites especificados?	
7.5.1.6 Acondicionamiento y etiquetado	
¿Se dispone de un procedimiento escrito para despejar el área de acondicionamiento después de cada operación de acondicionamiento, y antes de la siguiente operación, especialmente si el área es utilizada para acondicionar diferentes materiales?	
¿Requieren los procedimientos que las etiquetas en exceso sean inmediatamente devueltas a un depósito controlado o destruidas? ¿Son destruidas las etiquetas en exceso con número de lote?	
¿Cómo son controladas las etiquetas?	
¿Hay un POE para la recepción, revisión, manipulación, almacenamiento, emisión y recuento de las etiquetas pre-impresas?	
Si las etiquetas se imprimen de acuerdo a lo necesario, ¿qué sistema se utiliza para verificar la exactitud de las etiquetas?	
¿Se dispone de un procedimiento para asegurar que las etiquetas impresas contienen la información correcta?	
7.5.1.7 Registros de uso de equipos	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

	NOTAS
¿Cómo se demuestra la secuencia de actividades para cada equipo?, por ej. Producción, mantenimiento y limpieza.	
7.5.2 Validación de los Procesos de Producción y Prestación de Servicios	
¿Cómo ha sido demostrada la capacidad de los procesos vigentes? Por ej. ¿Fue demostrado que operan consistentemente para producir material terminado que cumple con las especificaciones establecidas lote a lote?	
¿Qué técnicas se utilizan para demostrar la capacidad de los procesos en curso? ¿Cómo es revisado? ¿Qué determina la necesidad de revalidación?	
7.5.3 Identificación y Trazabilidad	
7.5.3.1 Trazabilidad	
¿Hay un sistema establecido para trazar los materiales críticos para la calidad hasta su fabricante original?	
¿Se dispone de un código de identificación asociado con cada lote de material crítico para la calidad para hacer posible la trazabilidad en la operación de fabricación?	
¿Se asignan números de lote de manera tal que no estén duplicados y para posibilitar la trazabilidad de todos los procesos y registros de producción para cada lote?	
Si el proceso es continuo, ¿cómo se define cada lote? ¿Es documentado el período de tiempo durante el cual fue procesado en la planta un lote particular de material crítico para la calidad del producto?	
Si se asigna un nuevo número de lote a un lote reprocesado, ¿el mismo es trazable hasta el lote original?	
Si el material es producido en múltiples instalaciones, ¿cómo puede determinarse la o las instalaciones de fabricación?	
7.5.3.2 Estado de Inspección y Control	
¿Son aprobados antes de ser utilizados en producción los materiales críticos para la calidad del producto? ¿Fueron definidos los requerimientos para materiales que sean introducidos al proceso en forma continua, y que sean críticos para la calidad?	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

	NOTAS
¿Qué controles se realizan para asegurar que los materiales críticos para la calidad del producto no son utilizados en un lote antes de su liberación por parte de la Unidad de Calidad?	
¿Cómo se etiquetan los contenedores y equipos para identificar claramente su contenido y, si es apropiado, la etapa de fabricación?	
¿Qué sistema es utilizado para identificar el estado de todos los materiales, productos intermedios y finales críticos para la calidad?	
Si se encuentran contenedores llenos, apartados sin etiqueta, para ser etiquetado en el futuro ¿Hay identificación suficiente para determinar la identidad química, cantidad, número de lote y otra información necesaria para la trazabilidad?	
¿Hay un sistema efectivo para monitorear y re-analizar o re-evaluar materiales almacenados que son críticos para la calidad, de manera de asegurar que no sean utilizados más allá de la fecha recomendada de vencimiento o uso?	
¿Hay procedimientos de cuarentena establecidos con áreas de cuarentena designadas, etiquetas, o con un sistema informático controlado y adecuado?	
7.5.3.3 Etiquetado	
¿La etiqueta del producto final contiene información adecuada para identificar los contenidos, cantidad, número de lote y fabricante?	
Si son necesarias condiciones especiales de almacenamiento, basadas en resultados de ensayos de estabilidad, ¿las mismas se encuentran especificadas en la etiqueta?	
7.5.4 Propiedad del cliente	
Si un cliente provee materiales para incorporar en su excipiente ¿qué sistemas y procedimientos se encuentran establecidos para el manejo de estos materiales, incluyendo la verificación, almacenamiento, mantenimiento, y responsabilidad por su pérdida o daño?	
¿Cómo son manipulados los materiales suministrados por el cliente al fabricante de excipientes?	
¿Hay un acuerdo técnico o comercial para asegurar la confidencialidad de cualquier propiedad intelectual provista por el cliente? ¿Cómo es esto controlado por el fabricante de excipientes?	
7.5.5 Conservación del producto	
7.5.5.1 Manipulación, Almacenamiento y Conservación	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

	NOTAS
¿Se encuentra el depósito limpio y bien organizado, y los materiales son fácilmente ubicables? ¿Hay espacio adecuado para el control de plagas y mantenimiento?	
¿Tiene el fabricante de excipientes alguna evidencia científica (por ej. datos de estabilidad) para indicar las condiciones aceptables de almacenamiento del excipiente? ¿Se sabe si es necesario controlar la humedad, la temperatura o la exposición a la luz para proteger el excipiente? ¿Se realizan estos controles? ¿Hay registros adecuados para demostrar la implementación de estos controles?	
Cuando las materias primas o sus productos intermedios son almacenados en silos, tanques u otros contenedores grandes, ¿cómo se monitorea la exactitud del fraccionamiento?	
Si se almacenan materiales en el exterior, los contenedores ¿brindan una protección aceptable para el contenido? ¿Las etiquetas son indelebles? ¿Se limpian los contenedores antes de que su contenido sea sujeto a un proceso adicional?	
¿Cómo se administra la rotación de inventario (por ej. primero entra, primero sale; primero vence, primero sale)?	
7.5.5.2 Sistemas de acondicionamiento	
¿Qué documentos avalan el uso del contenedor/sistema de cerrado, demostrando que es adecuado para proteger el producto del deterioro y contaminación, y que no altera al excipiente más allá de sus especificaciones?	
¿Cómo se manejan y almacenan los contenedores y tapas de los productos, de manera de protegerlos de la contaminación y deterioro, y para prevenir las mezclas?	
Si se re-utilizan contenedores de excipientes retornables, ¿son limpiados utilizando procedimientos de limpieza apropiados e inspeccionados antes de su uso? ¿Se eliminan o inutilizan etiquetas previas?	
Si se embala el producto en camiones o coche de ferrocarril, ¿dónde se documenta la limpieza del transporte? ¿Hay un registro del producto que se transportó previamente en estos vehículos?	
Para camiones o coche de ferrocarril no dedicados, ¿cómo se asegura que no hay residuos objetables de materiales previos?	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

	NOTAS
¿Son inspeccionadas en camiones o coche de ferrocarril antes de que se carguen los productos?	
¿Hay sellos inviolables utilizados donde es posible, incluyendo en camiones y coches de ferrocarril?	
7.5.5.3 Entrega y Distribución	
¿Se mantienen registros de distribución adecuados para todos los envíos de productos?	
Los registros de envíos ¿permiten la trazabilidad del lote a distribuidores específicos y vice-versa en el caso de recuperación?	
¿Hay un POE para conducir las recuperaciones de producto o retiro de mercado? ¿Cómo y cuándo fue verificado el procedimiento por última vez?	
7.6 Control de Dispositivos de Medición y Monitorización	
¿Hay procedimientos para calibración de equipos críticos para la calidad e instrumentos de medición y ensayo? Estos procedimientos ¿asignan responsabilidades, incluyen cronogramas, describen métodos, equipos y materiales a ser utilizados, incluyendo estándares trazables a estándares nacionales, definen frecuencias de recalibración y límites de exactitud y precisión, y requieren mantenimiento de los registros?	
Si las operaciones de calibración son realizadas en la empresa, ¿los procedimientos especifican las condiciones de manipulación y almacenamiento de los estándares trazables?	
¿Hay un procedimiento que especifique que el equipo y los instrumentos no pueden ser utilizados una vez pasada la fecha de vencimiento de la calibración?	
¿Qué acciones describe el procedimiento de calibración en relación a las mediciones realizadas utilizando un equipo o instrumento que se encuentre posteriormente que esta fuera de la fecha de calibración o fuera de sus límites? ¿Se requiere documentar estas acciones?	
¿Cómo se da a conocer a los usuarios el estado de calibración vigente de los equipos e instrumentos críticos para la calidad?	
¿Dónde se mantienen los registros de operaciones de calibración?	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

	NOTAS
¿Cuál es el sistema para la verificación de rutina de que los equipos tales como balanzas, pHímetros y HPLC se desempeñan como se han diseñado?	
8 MEDICIÓN, ANÁLISIS Y MEJORA	
8.1 Generalidades	
¿Incluyen los sistemas de gestión de calidad las actividades de monitoreo-y medición como así también los parámetros que definen la calidad del excipiente?	
8.2 Monitorización y Medición	
8.2.1 Satisfacción del cliente	
¿Cómo es determinada la satisfacción del cliente? ¿Son cubiertos los parámetros tales como reclamaciones de clientes y devolución de excipientes?	
¿Este análisis conduce a actividades de mejora continua?	
8.2.2 Auditorías Internas	
¿Hay un programa de auditorías internas de calidad que cubra todas las áreas de la operación para verificar que los procedimientos operativos estándar y otros procedimientos y políticas están siendo seguidas para determinar la efectividad del Sistema de Calidad? ¿Las auditorías son desarrolladas a intervalos específicos? ¿Las auditorías son organizadas en función de la importancia y estado de la actividad desarrollada?	
¿Las auditorías internas son documentadas?	
¿Están las gerencias al tanto de los hallazgos de las auditorías y de las acciones correctivas que son tomadas?	
¿Se toman las medidas necesarias para corregir el no cumplimiento de cualquier área, basados en los hallazgos y las recomendaciones de las auditorías internas? ¿Quién es responsable de la implementación de las acciones correctivas?	
¿Cómo son documentadas las acciones correctivas?	
¿Incluyen las actividades de seguimiento de las auditorías la verificación de la efectividad de las acciones correctivas?	
8.2.3 Monitorización y Medición de Procesos	
¿Están bajo control los puntos críticos de control de proceso y las características del producto? ¿Son apropiadas las técnicas aplicadas para verificar esto?	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

	NOTAS
¿Hay procedimientos documentados que definan la implementación y control de estas técnicas?	
¿Qué seguimiento se realiza sobre los sistemas de gestión de procesos y fallas de procesos?	
¿Cómo son detectados los fuera de tendencia y las desviaciones? ¿Qué acciones son tomadas cuando esto ocurre?	
8.2.4 Monitorización y Medición de Producto	
¿Los métodos de ensayos están documentados?	
¿Qué evidencia hay de que estos métodos de ensayos son adecuados para su propósito?	
Si se declara que el excipiente debe cumplir con los requerimientos de métodos de compendios ¿corresponden los métodos de ensayos a los definidos en una farmacopea adecuada? Si no es así ¿se ha demostrado que el método de ensayo provee resultados equivalentes?	
¿Hay un sistema adecuado de revisión e implementación de los cambios compendiales?	
¿Se llevan a cabo revisiones periódicas de calidad del producto y mediciones de conformidades?	
8.2.4.1 Controles de laboratorio	
<p>¿Contienen los registros del laboratorio la siguiente información?</p> <ul style="list-style-type: none"> • descripción de la muestra • número de lote • fecha en que fue tomada la muestra • método de ensayo de referencia • datos crudos • cálculos • resultados de los ensayos y su comparación contra la especificación • identidad del/ los analista/s y la fecha en que cada análisis fue realizado 	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

	NOTAS
¿Están los reactivos y soluciones rotulados correctamente? ¿Están trazados a los registros que describen su preparación? ¿Tienen indicados una fecha de vencimiento? ¿Existe en el lugar un procedimiento que indique estas actividades? ¿Hay registros de cualquier estandarización?	
¿Están los estándares de referencia rotulados apropiadamente y almacenados de manera de protegerlos de su deterioro? ¿Están disponibles los certificados de análisis (COA) de estándares primarios emitidos por los proveedores de los mismos? ¿Hay un procedimiento para la calificación de estándares de referencia secundarios que incluya la definición del período de re-calificación?	
8.2.4.2 Análisis y liberación del excipiente terminado	
¿Hay instrucciones completas, escritas y aprobadas para llevar a cabo específicamente el análisis del producto final que especifiquen métodos, equipamiento, parámetros de operación y especificaciones de aceptación?	
¿Cómo hace la Unidad de Calidad para realizar la liberación de lotes incluyendo la apropiada revisión del proceso de fabricación, acondicionamiento, rotulado y los registros de los análisis antes de que los lotes sean liberados a la venta?	
¿Está cada lote de producto analizado y aprobado antes de su despacho? Si no es así, ¿el uso de análisis reducidos se ha justificado?	
¿Qué controles son aplicados para asegurar que el excipiente cumple con las especificaciones documentadas cuando el excipiente es fabricado usando un proceso continuo?	
8.2.4.3 Resultados de análisis fuera de especificación (OOS)	
¿Hay un procedimiento operativo estándar para la investigación y re-análisis de resultados de análisis fuera de especificación (OOS), incluyendo el período de tiempo establecido para completar las investigaciones?	
¿Cómo son evaluados los resultados? ¿Bajo qué condiciones podría un resultado fuera de especificación ser rechazado?	
Si para la evaluación de un resultado fuera de especificación son utilizados métodos estadísticos ¿están estos métodos contemplados en un procedimiento operativo estándar relevante?	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

	NOTAS
¿Son las investigaciones completadas y los asuntos resueltos antes de la liberación del lote?	
¿Han sido considerado el impacto sobre las operaciones de laboratorio, otros equipos, lotes, producto, etc.?	
8.2.4.4 Contramuestras (Muestras de Retención)	
¿Se mantienen contramuestras (muestras de retención) de cada lote por un intervalo de tiempo apropiado? ¿Cómo se define ese intervalo de tiempo? ¿Ese tiempo tiene relación con el intervalo de tiempo correspondiente al vencimiento o reanálisis asignado al excipiente? ¿Estos intervalos de tiempo son documentados?	
¿La cantidad de muestra reservada es por los menos dos veces la cantidad requerida para realizar todos los ensayos indicados en la especificación?	
¿Las contramuestras (muestras de retención) son acondicionadas y almacenadas apropiadamente?	
8.2.4.5 Certificados de Análisis (COAs)	
¿El fabricante de excipientes entrega un certificado de análisis para cada lote? ¿El contenido del certificado de análisis cumple con los lineamientos de alguna guía reconocida?	
¿Contiene el certificado de análisis suficiente información de acuerdo a la intención de uso del excipiente?	
¿Cómo son determinados los resultados para cada ensayo reportado en el certificado de análisis? ¿Se realizan e indican análisis de lotes salteados?	
8.2.4.6 Impurezas	
¿Hay impurezas conocidas y con límites establecidos? ¿Se dispone de datos de seguridad apropiados? ¿Se han considerado requisitos de compendios oficiales y/o lineamientos sólidos de buenas prácticas de fabricación para establecer los límites de impurezas?	
¿Son adecuadamente controlados los procesos de fabricación a fin de impedir que se excedan dichos límites?	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

	NOTAS
¿Se realiza sobre el producto final la determinación de solventes residuales (especialmente aquellos usados en la cristalización y lavados finales) si se usan en el proceso? ¿Esos resultados son incluidos en el certificado de análisis?	
8.2.4.7 Estabilidad	
¿Hay disponibles datos históricos o de estabilidad que avalen las condiciones de almacenamiento recomendadas?	
Si se han asignado intervalos de vencimiento o re-análisis ¿Cómo fueron determinados estos intervalos? ¿Los intervalos están basados en estudios de estabilidad propios del producto o de un producto similar (enfoque “producto modelo”)?	
Si se sigue la aproximación “producto modelo” ¿hay un fundamento científico y un razonamiento lógico documentado del producto seleccionado como modelo?	
¿Hay un programa de estabilidad escrito aprobado por la Unidad de Calidad que especifique tamaño de muestra, condiciones de almacenamiento, intervalos de análisis y ensayos a ser realizados?	
El contenedor utilizado en el estudio de estabilidad, ¿simula el contenedor comercial?	
Los métodos de título realizados en el estudio de estabilidad ¿son indicadores de estabilidad?	
¿Cómo son revisados los datos de estudios de estabilidad, monitoreadas las tendencias, evaluadas las tendencias adversas y notificadas a la gerencia apropiada?	
8.2.4.8 Vencimiento (Caducidad) /Períodos de re-análisis (re-evaluación)	
¿Se ha asignado al material una fecha de vencimiento o reanálisis? Si es así, ¿Cuáles? ¿Dónde están listadas dichas fechas a fin de informarle al cliente?	
8.3 Control de producto no conforme	
¿Hay un procedimiento para determinar el destino final de un producto final que no cumplió las especificaciones? (por ejemplo reprocesamientos, descenso de grado, liberación con acuerdo del cliente, destrucción)	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

	NOTAS
¿Qué registros son mantenidos para productos no conformes, investigaciones asociadas y acciones correctivas?	
¿Cómo se identifican de forma clara y segregan los productos no conformes a fin de prevenir su uso no intencional o venta?	
Si un producto debe ser destruido, ¿es trazado, controlado y destruido en tiempo y forma adecuada? ¿Se mantienen registros de tales destrucciones?	
¿Hay un procedimiento de retiro de producto de distribución (o Retiro de Mercado)? ¿Se mantienen registros de tales actividades?	
8.3.1 Reproceso	
Si se lleva a cabo un reproceso (repitiendo los pasos que forman parte del proceso normal) ¿Dónde están las instrucciones escritas completas que incluyan pruebas adicionales que puedan ser necesarias?	
8.3.2 Retrabajo	
Si se lleva a cabo un retrabajo (realizando pasos que no forman parte del proceso normal) ¿hay un análisis documentado del riesgo respecto a la calidad del excipiente y es aprobado por la Unidad de Calidad?	
Si un retrabajo es llevado a cabo, ¿Hay suficiente investigación, evaluación y documentación para asegurar que el producto final sea, al menos, equivalente a otro producto aceptable, cumpliendo todos los estándares establecidos, especificaciones y características? ¿Son considerados el impacto en la estabilidad, impurezas, etc.? ¿Hay controles apropiados para aplicar a los hechos mencionados?	
¿Son mezclados lotes no conformes con otros?	
8.3.3 Excipientes devueltos	
¿Hay un procedimiento para el manejo de devoluciones de mercadería, incluyendo una adecuada identificación, almacenamiento segregado, testeo e involucramiento de la Unidad de Calidad en la evaluación y determinación de su destino?	
¿Dónde son mantenidos los registros de devoluciones de mercadería? ¿Dichos registros contienen datos apropiados?	
Si una devolución de mercadería va a ser reprocesada, o desechada, ¿se hace de acuerdo a un procedimiento? ¿La Unidad de Calidad está involucrada? ¿Dónde queda documentado?	
8.4 Análisis de Datos	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG

Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

	NOTAS
¿Es evaluada la efectividad del Sistema de Calidad? ¿Qué medidas son usadas y que datos considerados para llevar a cabo dicho análisis? ¿Hay revisiones periódicas de los indicadores clave? ¿Cuáles son dichos indicadores?	
8.5 Mejoras	
8.5.1 Mejora continua	
¿Qué aportes conllevan a las actividades de mejoras continuas? ¿Cómo son manejadas?	
¿Qué procedimientos son establecidos para la investigación de productos no conformes, devoluciones, quejas etc.? ¿Cómo son determinadas las causas y como son notificadas las partes, incluida la gerencia?	
8.5.2 Acciones correctivas	
¿Hay procedimientos para acciones correctivas implementados, a fin de tratar las causas raíz de no conformidades en productos, devoluciones y quejas?	
¿Hay procedimientos que cubran como se reciben las quejas de los clientes, devoluciones etc.? ¿Qué acciones son tomadas al respecto?	
8.5.3 Acciones preventivas	
¿Son los procedimientos para acciones preventivas implementados para que se traten los problemas a un nivel equivalente a su riesgo?	

**GUIA DE AUDITORIA DE BPF
PARA
EXCIPIENTES FARMACEUTICOS**

**FORMATO: FRASES RECORDATORIAS EN SECUENCIA DE LA
GUIA DE BPF**

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

SECCIÓN BPF	ITEM	COMENTARIO
4 SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD – SISTEMAS DE CALIDAD PARA EXCIPIENTES		
4.1 Requerimientos Generales		
4.2 Requerimientos de Documentación		
4.2.1 Generalidades		
4.2.2 Manual de Calidad	<ul style="list-style-type: none"> • Manual de Calidad • Política de Calidad • Punto de inicio de BPF 	
4.2.3 Control de Documentos	<ul style="list-style-type: none"> • Instrucciones de fabricación escritas • Proceso completamente descrito • Verificación de pasos significativos • Disponibilidad y control de POEs • Revisión periódica de POEs • Control Electrónico 	
4.2.4 Control de Registros	<ul style="list-style-type: none"> • POE de retención de registros • Buenas Prácticas de Documentación 	
4.3 Control de Cambios	<ul style="list-style-type: none"> • Procedimiento de Control de Cambios • Control de cambios en producción • Aprobación independiente de los cambios • Impacto en calificación o validación • Registro de Control de Cambios • Notificación a clientes & autoridades reguladoras 	
5. RESPONSABILIDAD DE LA GERENCIA		
5.1 Compromiso de la Gerencia	<ul style="list-style-type: none"> • Compromiso con la satisfacción del cliente • Compromiso con el cumplimiento de BPF 	
5.2 Foco en el Cliente	<ul style="list-style-type: none"> • Requerimientos del cliente • Política de auditorías de clientes 	
5.3 Política de Calidad	<ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de políticas, apoyo de la gerencia • Mejora continua 	
5.4 Planificación	<ul style="list-style-type: none"> • Objetivos de conformidad medibles 	
5.4.1 Objetivos de Calidad	<ul style="list-style-type: none"> • Objetivos de conformidad 	
5.4.2 Planificación del Sistema de Gestión de Calidad	<ul style="list-style-type: none"> • Recursos Adecuados 	
5.5 Responsabilidad, Autoridad y Comunicación		
5.5.1 Responsabilidad y Autoridad	<ul style="list-style-type: none"> • Relación de reporte de la Unidad de Calidad y 	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG

Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

SECCIÓN BPF	ITEM	COMENTARIO
	Producción (organigramas) <ul style="list-style-type: none"> • Descripciones de Puestos de Trabajo • Claridad de la autoridad de la Unidad de Calidad y responsabilidades, delegación • Liberación de Lotes 	
5.5.2 Representante de la Gerencia	<ul style="list-style-type: none"> • Informes de conformidad periódicos a la alta gerencia 	
5.5.3 Comunicación Interna	<ul style="list-style-type: none"> • Comunicación del Sistema de Calidad • Notificación a la alta gerencia de asuntos críticos para la calidad 	
5.6 Revisión de la Gerencia		
5.6.1 Generalidades	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión del Sistema de Calidad por la alta Gerencia 	
5.6.2 Información para la Revisión	<ul style="list-style-type: none"> • Definidas 	
5.6.3 Resultados de la Revisión	<ul style="list-style-type: none"> • Recursos y mejoras identificadas 	
6. GESTIÓN DE RECURSOS		
6.1 Suministro de Recursos	<ul style="list-style-type: none"> • Recursos adecuados 	
6.2 Recursos Humanos		
6.2.1 Generalidades	<ul style="list-style-type: none"> • Educación, formación, experiencia • Calificación de consultores 	
6.2.2 Competencia, Conciencia y Capacitación	<ul style="list-style-type: none"> • Capacitación, Experiencia y calificación adecuadas • POE de capacitación • Programa de capacitación • Calificación de quién realiza la capacitación • Registros de capacitación en BPF • Frecuencia de la capacitación en BPF • Medición de efectividad de la capacitación • Comunicación de cambios en las regulaciones 	
6.2.3 Higiene Personal	<ul style="list-style-type: none"> • Capacitación en higiene personal • Vestimenta • Informe de enfermedad • Objetos sueltos como joyas o lapiceras • Consumo de alimentos, bebidas y tabaco, • Control de accesos 	
6.3 Infraestructura		

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG

Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

SECCIÓN BPF	ITEM	COMENTARIO
6.3.1 Edificio e Instalaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Espacio • Control de la contaminación • Productos tóxicos • Control ambiental • Instalaciones de Laboratorio • Estado de conservación 	
6.3.2 Equipos	<ul style="list-style-type: none"> • Puesta en servicio • Mantenimiento • Equipos al aire libre 	
6.3.2.1 Construcción de los equipos	<ul style="list-style-type: none"> • Superficies de contacto • Lubricantes, refrigerantes, etc. • Diseño para minimizar la contaminación 	
6.3.2.2 Mantenimiento de los equipos	<ul style="list-style-type: none"> • Procedimientos • Registros • Entrega / Devolución 	
6.3.2.3 Sistemas Informáticos	<ul style="list-style-type: none"> • Control de accesos • Controles de cambio • Funcionamiento consistente • Copia de seguridad, recuperación de desastre 	
6.3.3 Servicios	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de contaminación 	
6.3.4 Agua	<ul style="list-style-type: none"> • Especificación • Tratamiento y monitorización • Presión positiva / Retorno de flujo (reflujo) 	
6.4 Ambiente de Trabajo		
6.4.1 Manejo de Aire	<ul style="list-style-type: none"> • Efectividad • Recirculación 	
6.4.2 Ambiente Controlado	<ul style="list-style-type: none"> • Requerimiento • Monitorización • Desviaciones 	
6.4.3 Limpieza y Condiciones sanitarias	<ul style="list-style-type: none"> • Apropiadamente limpio • Procedimientos, cronogramas • Control de residuos 	
6.4.4 Control de Plagas	<ul style="list-style-type: none"> • Libre de infestación • Control de terceros 	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG

Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

SECCIÓN BPF	ITEM	COMENTARIO
	<ul style="list-style-type: none"> Registros, revisión de la efectividad 	
6.4.5 Iluminación	<ul style="list-style-type: none"> Adecuada 	
6.4.6 Drenaje	<ul style="list-style-type: none"> Adecuada Sello de aire 	
6.4.7 Instalaciones de aseo y sanitarios	<ul style="list-style-type: none"> Instalaciones adecuadas Limpias 	
7. FABRICACIÓN DEL PRODUCTO		
7.1 Planificación de la fabricación del producto	<ul style="list-style-type: none"> Diagrama de flujo del proceso Parámetros críticos Por lote o continuo Multipropósito Identificación de equipos & líneas 	
7.2 Procesos relacionados con el Cliente		
7.2.1 Determinación de los Requisitos relacionados con el Producto	<ul style="list-style-type: none"> Requerimientos del cliente Requerimientos adicionales acordados 	
7.2.2 Revisión de los Requisitos relacionados con el Producto	<ul style="list-style-type: none"> Especificaciones mutuamente acordadas Revisión del Contrato 	
7.2.3 Comunicación con el Cliente	<ul style="list-style-type: none"> Implementación de los requerimientos del cliente Notificación a los clientes de cambios significativos 	
7.3 Diseño y Desarrollo	<ul style="list-style-type: none"> Transferencia de tecnología 	
7.4 Compras		
7.4.1 Proceso de Compras	<ul style="list-style-type: none"> Calificación y control de proveedores Lista de proveedores aprobados Auditoría de proveedores clave Selección y control de terceros subcontratados Seguimiento de acciones correctivas de auditoría Especificaciones de materiales Riesgos de BSE/TSE, etc. 	
7.4.2 Información de Compras	<ul style="list-style-type: none"> Acuerdo de compras Revisión de las especificaciones por el proveedor Notificación del proveedor sobre cambios 	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG

Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

SECCIÓN BPF	ITEM	COMENTARIO
	significativos	
7.4.3 Verificación de los productos comprados	<ul style="list-style-type: none"> • Procedimientos para aprobación y liberación • Cuarentena • Procedimiento y condiciones de muestreo • Análisis / verificación • Entregas a granel 	
7.5 Producción y prestación del Servicio		
7.5.1 Control de la Producción y Prestación de Servicios		
7.5.1.1 Instrucciones de Producción y Registros	<ul style="list-style-type: none"> • Instrucciones controladas de lote maestro • Registros de lote recuperables • Detalles adecuados 	
7.5.1.2 Limpieza de los Equipos	<ul style="list-style-type: none"> • Dedicados o controles de contaminación cruzada • Efectividad y justificación de la limpieza • Documentación de limpieza • Almacenamiento de utensilios y dispositivos de muestreo • Procesos continuos, frecuencia de limpieza 	
7.5.1.3 Recuperación de Solventes, Aguas madres y cristalizaciones de Segunda Cosecha	<ul style="list-style-type: none"> • Controles implementados • Trazabilidad 	
7.5.1.4 Mezclado o combinación en proceso	<ul style="list-style-type: none"> • Procedimientos de mezcla • Parámetros de mezcla definidos • Contenedores parciales / restos 	
7.5.1.5 Control en proceso	<ul style="list-style-type: none"> • Programa • Procedimientos de muestreo • Registro de resultados • Acciones de control 	
7.5.1.6 Acondicionamiento y etiquetado	<ul style="list-style-type: none"> • Procedimientos • Control de etiquetas • Prevención de mezclas 	
7.5.1.7 Registros de uso de equipos	<ul style="list-style-type: none"> • Secuencia de actividades 	
7.5.2. Validación de los Procesos de Producción y Prestación de Servicios	<ul style="list-style-type: none"> • Consistencia de los procesos 	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG

Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

SECCIÓN BPF	ITEM	COMENTARIO
7.5.3 Identificación y Trazabilidad		
7.5.3.1 Trazabilidad	<ul style="list-style-type: none"> • Del material hasta su fabricante • Del material durante la fabricación • Número de lote único • Definición de lote en proceso continuo • Trazabilidad del material reprocesado • Origen de la planta de fabricación 	
7.5.3.2 Estado de Inspección y Control	<ul style="list-style-type: none"> • Aprobación de materiales y acondicionamiento • Controles para materiales no aprobados • Identificación de contenedores y equipo • Identificación de estado • Identificación de envases sin etiqueta • Evaluación de las materias primas más allá de la fecha de vencimiento o uso • Control de cuarentena 	
7.5.3.3 Etiquetado	<ul style="list-style-type: none"> • Contenido de la etiqueta del excipiente • Etiquetado de condiciones especiales de almacenamiento 	
7.5.4 Propiedad del cliente	<ul style="list-style-type: none"> • Procedimientos • Acuerdos para información confidencial 	
7.5.5 Conservación del producto		
7.5.5.1 Manipulación, Almacenamiento y Conservación	<ul style="list-style-type: none"> • Condiciones y registro apropiados • Almacenamiento al aire libre • Dispensación y almacenamiento del granel • Rotación de inventario 	
7.5.5.2 Sistemas de acondicionamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Adecuada protección del excipiente • Almacenamiento de componentes del acondicionamiento • Acondicionamiento reutilizable • Limpieza de los contenedores a granel • Sellos de contenedores a granel • Precintos de seguridad (sello inviolable) 	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG

Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

SECCIÓN BPF	ITEM	COMENTARIO
7.5.5.3 Entrega y Distribución	<ul style="list-style-type: none"> • Registros de distribución • Trazabilidad al destinatario • Procedimientos de retiro y recuperación del mercado 	
7.6 Control de Dispositivos de Medición y Monitorización	<ul style="list-style-type: none"> • Procedimientos de calibración, registros y estado • Manipulación y almacenamiento de estándares • Frecuencia y límites • Acciones ante los “Fuera de calibración” 	
8. <u>MEDICIÓN, ANÁLISIS Y MEJORA</u>		
8.1 Generalidades	<ul style="list-style-type: none"> • Procesos de gestión de calidad 	
8.2 Monitorización y Medición		
8.2.1 Satisfacción del cliente	<ul style="list-style-type: none"> • Mediciones (Por ej.: reclamaciones , devoluciones, respuesta al cliente) 	
8.2.2 Auditoría Interna	<ul style="list-style-type: none"> • Programa conducido; frecuencia • Documentación de auditoría • Medidas correctivas • Verificación de acciones correctivas 	
8.2.3 Monitorización y Medición de procesos	<ul style="list-style-type: none"> • Medición de puntos críticos de control de procesos • Uso de técnicas apropiadas • Revisiones periódicas y acciones 	
8.2.4 Monitorización y Medición de producto	<ul style="list-style-type: none"> • Métodos de ensayos documentados • Adecuación al uso • Métodos de compendio utilizados • Cambios compendiales • Revisión periódica de la calidad del producto 	
8.2.4.1 Controles de laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Procedimientos y registros • Reactivos y estándares 	
8.2.4.2 Análisis y Liberación del Excipiente terminado	<ul style="list-style-type: none"> • Responsabilidad de la Unidad de Calidad • Instrucciones de análisis • Criterios de liberación • Procesos continuos 	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG

Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

SECCIÓN BPF	ITEM	COMENTARIO
8.2.4.3 Resultados de Análisis fuera de especificación (OOS)	<ul style="list-style-type: none"> • Procedimiento, registros y acciones 	
8.2.4.4 Contramuestras	<ul style="list-style-type: none"> • Conservadas, tamaño y almacenamiento • Período de retención 	
8.2.4.5 Certificados de Análisis	<ul style="list-style-type: none"> • Formato y contenido • De acuerdo con la especificación • Análisis del lote salteado 	
8.2.4.6 Impurezas	<ul style="list-style-type: none"> • Definidas y controladas • Solventes Residuales 	
8.2.4.7 Estabilidad	<ul style="list-style-type: none"> • Datos para respaldar condiciones de almacenamiento • Determinación de período de caducidad o reevaluación • Programa de estabilidad • Tipo de contenedor • Método indicador de estabilidad y parámetros • Revisión de resultados y acciones 	
8.2.4.8 Vencimiento (Caducidad)/ Período de re-análisis	<ul style="list-style-type: none"> • Definido y comunicado 	
8.3 Control de producto no conforme	<ul style="list-style-type: none"> • Procedimiento y registros • Proceso para retiro • Cuarentena • Registros de destrucción 	
8.3.1 Reproceso	<ul style="list-style-type: none"> • Instrucciones de reproceso 	
8.3.2 Retrabajo	<ul style="list-style-type: none"> • Instrucciones de retrabajo • Evaluación del impacto en la calidad del excipiente 	
8.3.3 Excipientes devueltos	<ul style="list-style-type: none"> • Procedimiento y registros • Identificado y colocado en cuarentena 	
8.4 Análisis de datos	<ul style="list-style-type: none"> • Mediciones de la efectividad del Sistema de Gestión de Calidad • Tipos de datos • Revisiones periódicas 	
8.5 Mejoras		
8.5.1 Mejora continua	<ul style="list-style-type: none"> • Aportes que identifican las oportunidades de mejoras continua 	
8.5.2 Acciones correctivas	<ul style="list-style-type: none"> • Análisis de la causa raíz • Reclamos 	

“Guía de Auditorías de Buenas Prácticas de Fabricación para Excipientes Farmacéuticos” IPEC-PQG
Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI) – ARGENTINA – Comité Expertos Materias Primas Farmacéuticas

SECCIÓN BPF	ITEM	COMENTARIO
8.5.3 Acciones preventivas	<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="931 220 1160 244">• Análisis de riesgo	

