Certification Standard for Pharmaceutical Excipient Suppliers

Good Manufacturing Practices (GMP)
Good Distribution Practices (GDP)
Good Warehousing Practices (GWP)

Requirements for Auditor Competency and Third-Party Organisation Providing Certification of the Management System

Spanish Translation
Traducción al español

2025

EXCiPACT® es una marca registrada.

Las normas EXCiPACT incluidas en este documento están protegidas por derechos de autor y todos los derechos están reservados por EXCiPACT asbl. Las normas EXCiPACT no pueden reproducirse, almacenarse en un sistema de recuperación ni transmitirse en ninguna forma o por ningún medio, ya sea electrónico, por fotocopia, grabación u otro, sin obtener previamente el permiso escrito correspondiente. Las solicitudes de permiso para reproducir deberán dirigirse a la secretaría de EXCiPACT asbl en la dirección que figura a continuación.

EXCiPACT asbl
Rue Marie de Bourgogne 52
1000 Bruselas
Bélgica
Correo electrónico: info@excipact.org

La reproducción puede estar sujeta al pago de derechos de autor o a un acuerdo de licencia. Se podrá emprender acciones legales contra los infractores.

Introducción a la versión en español

La traducción al español es ofrecida como una ayuda complementaria para la implementación de 'EXCiPACT GMP/GDP/GWP Certificación de excipientes de uso farmacéutico' en países de habla hispana. En caso de cualquier discrepancia, la versión en inglés de los estándares es la definitiva.

Muchas gracias a todos los que ayudaron a realizar esta traducción.

Marisol Perez	*EXCiPACT - El primer borrador*
Y el equipo de revisión	
Yanet Ruiz Granillo	*RG Consulting*
Monica Gonzalez Herdia	*Zerion Pharma A/S*
Miquel Mir	*Croda*
Jesus Rivas	*Lonza*
Anna Vidal Zaragoza	*Brenntag*
Editor	
Iain Moore	*EXCiPACT*

Índice

Nota: El contenido nuevo está en color naranja

Dedicatoria **6**
Agradecimientos **7**
Introducción general **10**
Anexo GMP a ISO 9001:2015 ..... **13**
Prólogo del Anexo GMP a ISO 9001 ..... **14**
0 Introducción **14**
1 Objecto y campo de aplicación **17**
2 Referencias normativas **17**
3 Términos y definiciones **17**
4 Contexto de la organización **18**
5 Liderazgo **19**
6 Planificación **21**
7 Apoyo **22**
8 Operación **29**
9 Evaluación del desempeño **41**
10 Mejora **42**
Anexo GDP a ISO 9001:2015 ..... **43**
Prólogo del Anexo GDP a ISO 9001 ..... **44**
0 Introducción **44**
Sistemas de gestión de la calidad y de GDP - requisitos **47**
1 Objecto y campo de aplicación **47**
2 Referencias normativas **47**
3 Términos y definiciones **47**
4 Contexto de la organización **47**
5 Liderazgo **49**
6 Planificación **51**
7 Apoyo **52**
8 Operación **59**
9 Evaluación del desempeño **70**
10 Mejora **71**
Anexo GWP a ISO 9001:2015 ..... **72**

Prólogo de este anexo 73
0 Introducción 73
0.1 General 74
0.2 Principios de gestión de la calidad 75
0.3 Enfoque basado en procesos 75
0.4 Relación con otras normas de sistemas de gestión ... 76
1 Objecto y campo de aplicación 76
2 Referencias normativas 76
3 Términos y definiciones 76
4 Contexto de la organización 77
5 Liderazgo 78
6 Planificación 80
7 Apoyo 81
8 Operación 87
9 Evaluación del desempeño 94
10 Mejora 95
Anexo a ISO/IEC 17021-1:2015 96
Prólogo del Anexo a ISO/IEC 17021-1:2015 97
1 Alcance 98
2 Referencias normativas 99
3 Términos y definiciones 99
4 Principios 101
5 Requisitos generales 101
6 Requisitos estructurales 103
7 Requisitos de recursos 104
8 Requisitos de información 107
9 Requisitos del proceso 109
10 Requisitos del sistema de gestión para los organismos de certificación 125
Anexo A (normativo) Conocimientos y habilidades requeridos 128
Anexo B (informativo) Métodos de evaluación posibles 135
Anexo C (informativo) Ejemplos de un flujo de proceso para determinar y mantener la competencia 136

Anexo D (informativo) Comportamiento personal deseado 137
Anexo E (informativo) Proceso de auditoría y certificación 138
Anexo F (informativo) Determinación de la duración de la auditoría 139
Bibliografía 140
Apéndice 1 Definiciones 141
Apéndice 2 Referencias 150

Dedicatoria

Este documento está dedicado a la memoria del Dr. Arnulf Heubner, quien hasta su muerte en noviembre de 2009 fue Director Senior de Materias Primas Farmacéuticas, Performance y Productos Químicos para Ciencias de la Salud en Merck KGaA, Darmstadt, Alemania; miembro fundador del proyecto EXCiPACT; miembro de la Junta Directiva del European Fine Chemicals Group (EFCG) y presidente de su Comité Empresarial de Productos Farmacéuticos. Su conocimiento, sabiduría y entusiasmo se extrañan profundamente.

Agradecimientos

EXCiPACT asbl es el resultado de una enorme cantidad de esfuerzo y compromiso de un equipo de personas que abarca dos continentes y muchos países. Estas personas son miembros de las organizaciones asociadas que integran EXCiPACT asbl y sin las cuales estas normas y requisitos no podrían haberse preparado.

Federación Europea de Distribuidores Químicos (FECC)
La Asociación Europea de Distribuidores Químicos (FECC) es la voz europea de la industria de distribución química. Con una membresía de empresas y asociaciones nacionales en crecimiento, FECC representa a más de 1200 entidades, muchas de las cuales son pequeñas y medianas empresas. Sus miembros prestan servicios a una amplia gama de industrias y satisfacen los requisitos de distribución de sectores tan diversos como la electrónica, pinturas y texto hasta cosmética, de alimentos, y productos farmacéuticos, cada uno con sus propias demandas y volúmenes de compra.
Para más información visite www.fecc.org

Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos (Federación IPEC)
IPEC es una asociación industrial internacional formada en 1991 por fabricantes y usuarios finales de excipientes. Es una asociación compuesta a su vez por cuatro asociaciones regionales de la industria de excipientes farmacéuticos que cubren Estados Unidos, Europa, China y Japón (conocidas respectivamente como IPEC-Americas, IPEC Europe, IPEC China, IPEC India e IPEC Japan). El objetivo de IPEC es contribuir al desarrollo y la armonización de normas internacionales de excipientes, la introducción de nuevos excipientes de utilidad en el mercado y el desarrollo de buenas prácticas de fabricación y distribución para excipientes.
IPEC publicó por primera vez su "GMP Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients" en 1995 y fue revisada en 2001 para alinearla con la norma ISO 9001:2000 y nuevamente en 2006 para mantenerla completamente actualizada. Este documento también ha sido adoptado por la USP y se ha publicado como capítulo general <1078> con sólo cambios editoriales menores para hacerlo apto para esa publicación. La colaboración con PQG condujo a la guía establecida y ampliamente aceptada "Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para excipientes farmacéuticos del IPEC/PQG, 2006". IPEC también publicó la "Guía de Buenas Prácticas de Distribución (GDP) para excipientes farmacéuticos" en 2006.
Para más información visite www.ipec.org

Grupo de Calidad Farmacéutica (PQG)

PQG se formó en 1977 para promover el desarrollo de un enfoque coherente de la calidad farmacéutica y las buenas prácticas de fabricación. PQG brinda apoyo a la industria farmacéutica y a sus proveedores mediante formación, foros de debate, y normas y guías de certificación. En 1990, PQG publicó tres códigos de prácticas con el fin de abarcar materias primas de uso farmacéutico, materiales de empaquetado impresos y de contacto. En 1995, los códigos fueron revisados e integrados con la norma ISO 9002:1994. El código para materias primas fue revisado y reemitido como "PS 9100:2002 Excipientes farmacéuticos: un estándar de aplicación y guía de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) para excipientes farmacéuticos". La colaboración con IPEC condujo a la guía establecida y ampliamente aceptada "Guía de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) para excipientes farmacéuticos de IPEC/PQG, 2006".

Para más información visite www.pqg.org

Revisión de las normas 2025

El texto en color naranja muestra los cambios en los Anexos GMP de ISO 9001 e ISO 17021-1 desde su edición de 2021. Estos cambios fueron impulsados por la evaluación detallada de una "Warning Letter" de la FDA de los EE. UU. emitida a un fabricante de excipientes en diciembre de 2022, la alineación de la norma GMP con la "Guía GMP de IPEC-PQG, 2022" y los cambios propuestos al "Capítulo general de USP <1078>, buenas prácticas de fabricación para excipientes farmacéuticos a granel (agosto 2022)".

Las siguientes personas de las organizaciones miembro involucradas en la ejecución del Esquema de Certificación EXCiPACT contribuyeron al diseño y desarrollo de las modificaciones de esta edición.

EXCiPACT asbl agradece a las siguientes personas su tiempo, experiencia y habilidad en la redacción de este anexo.

Luca Andreotti	IPEC Europa	Solvay
Alain Becart	EXCiPACT	Responsable de QA
Fátima Bicane	IPEC Europa	BAH
Karsten Diehl	IPEC Europa	BASF
Frithjof von Germar	IPEC Europa	Solvay
Charlotte McIlvaine	IPEC-Américas	Univar
Ian McKeown	PQG	
Roberto Mastrantonio	IPEC Europa	Eli Lilly
Miquel Mir	IPEC Europa	Croda
Iain Moore	EXCiPACT	Asesor Senior de Operaciones
Claire Orefice	IPEC Europa	SEPPIC
Martin Scheit	IPEC Europa	Bayer
Bev Stout	IPEC Europa	GSK

Asimismo, se reconocen y agradecen las contribuciones de los numerosos revisores que aportaron comentarios durante su revisión.

Otras modificaciones en el resto de las normas se realizaron tras los comentarios constructivo de todas las partes interesadas y a través de la operación del Esquema de Certificación EXCiPACT.

Introducción general

Los excipientes farmacéuticos son sustancias diferentes a un Principio Activo que han sido evaluadas adecuadamente en cuanto a su seguridad y se incluyen de forma intencional en un sistema de administración de medicamentos[1].

La edición 2017 (2ª) de la publicación de las Normas EXCiPACT se actualizó integralmente para alinearse con los cambios recientes en las normas ISO 9001 e ISO/IEC 17021, así como con la norma nacional estadounidense NSF/IPEC/ANSI 363-2016 "Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) para excipientes farmacéuticos".

La edición 2021 (3ª) introdujo un nuevo Anexo con requisitos adicionales para la aplicación de GDP a excipientes farmacéuticos en envase cerrado ("GWP"). Se aclararon algunas cláusulas, especialmente en el Anexo ISO 17021-1 relativo a la suspensión o retiro de un Certificado.

Cambios con respecto a la 3ª edición 2021

Tras la emisión sin precedentes de una carta de advertencia (Carta de advertencia) de la FDA de EE. UU. a un fabricante de excipientes, se completó una revisión exhaustiva de todo el Esquema. Un equipo evaluó las expectativas de la FDA destacadas en la carta de advertencia e introdujo cambios en las secciones pertinentes de la norma, los cuales se reprodujeron, según correspondiera, en las normas GDP y GWP. Se realizaron otros cambios para fortalecer la comunicación entre la empresa certificada, el Organismo de Certificación y EXCiPACT asbl. Asimismo, se incorporaron cambios adicionales para alinearse plenamente con la edición 2022 de la "Guía GMP de IPEC-PQG" y con un borrador propuesto de USP <1078>, con el fin de asegurar la continuidad de la alineación de los requisitos de GMP para excipientes en estos documentos.

Dentro del anexo ISO 17021-1, se realizaron cambios adicionales en los requisitos para los Organismos de Certificación y su relación con la empresa certificada y EXCiPACT. Se aportó mayor claridad a varias cláusulas.

Introducción

Si no se siguen las normas de calidad adecuadas, los excipientes pueden representar un peligro para la seguridad del paciente. Por lo tanto, el requisito de contar con un sistema de calidad robusto que asegure la calidad y la pureza de los excipientes sigue siendo imperativo, en particular debido a que hechos derivados de reclamos fraudulentos

[1]El "Glosario de términos y siglas de IPEC", https://ipec-federation.org/home/guidelines

sobre la pureza de materias primas farmacéuticas han resultado en numerosas tragedias humanas.

Estas tragedias han enseñado que no es suficiente aplicar únicamente los principios de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) a la fabricación del excipiente, sino que los principios de Buenas Prácticas de Distribución (GDP) deben aplicarse por todas las organizaciones involucradas en la distribución de excipientes. La calidad del excipiente puede asegurarse mejor si todas las etapas de la cadena de suministro, desde el fabricante hasta el usuario, adoptan normas adecuadas que permitan una verificación independiente.

Los legisladores y las autoridades regulatorias tanto en Europa como en EE. UU. han abordado y continúan abordando puntos débiles en la aplicación de GMP y GDP a los excipientes farmacéuticos para minimizar el riesgo para el paciente. Un tema común en estos requisitos regulatorios es que el usuario del excipiente debe tener conocimiento de los sistemas de gestión y de las GMP utilizadas para fabricar y/o de las GDP utilizadas para distribuir el excipiente. Como resultado, a las fábricas de los proveedores de excipientes se les podría solicitar que reciban cientos de auditorías adicionales. En reconocimiento de estos temas, las autoridades han declarado claramente que el usuario del excipiente (fabricante del producto farmacéutico) puede utilizar organizaciones de auditoría de terceros para realizar las auditorías[2]. Por lo tanto, una organización de auditoría de terceros puede realizar la auditoría, reduciendo así la carga en tiempo y recursos tanto para el usuario del excipiente como para el proveedor del excipiente. Sin embargo, para que tales organizaciones de auditoría de terceros sean aceptadas dentro de la industria, debe abordarse tanto la norma utilizada para evaluar a los proveedores de excipientes como la competencia de sus auditores.

Como resultado, un grupo de expertos de la industria de European Fine Chemical Group (EFCG), International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC) Europe, IPEC-Americas, European Association of Chemical Distributors (FECC) y Pharmaceutical Quality Group (PQG) trabajó en conjunto en el desarrollo de este esquema de certificación para proveedores de excipientes - Esquema de Certificación EXCiPACT para proveedores de excipientes, que se lanzó en 2012. Las normas GMP y

[2]Directiva 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 8 de junio de 2011 por la que se modifica la Directiva 2001/83/CE sobre el código comunitario relativo a los medicamentos para uso humano, en lo que respecta a la prevención de la entrada en la cadena de suministro legal de medicamentos falsificados, artículo 46, punto (f).

GDP utilizadas para la certificación se basaron en la ampliamente aceptada "IPEC-PQG GMP" y en las "Guías GDP de IPEC para excipientes farmacéuticos".

El Esquema de Certificación EXCiPACT proporciona una certificación independiente de fabricantes y proveedores de excipientes. Esto constituye un medio para garantizar la seguridad del paciente y mejorar el aseguramiento de la calidad del proveedor, al tiempo que se minimizan los costos globales de la cadena de suministro.

Muchos proveedores de excipientes ya están registrados conforme a la norma del sistema de gestión de la calidad ISO 9001, que proporciona un excelente marco para construir y desarrollar sistemas adecuados para la fabricación y el suministro de excipientes farmacéuticos. Por lo tanto, ISO 9001 constituye la base de estas normas EXCiPACT GMP, GDP y GWP como tres anexos a ISO 9001:2015. Esto permite que los proveedores de excipientes sean evaluados conforme a ISO 9001:2015 y al anexo EXCiPACT GMP, GDP o GWP al mismo tiempo.

Aquellos proveedores que no cuenten con certificación ISO 9001 encontrarán que la norma nacional estadounidense (NSF/IPEC/ANSI 363-2016 "Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) para excipientes farmacéuticos") constituye un enfoque alternativo; esta norma también se basa en la "Guía GMP de IPEC-PQG 2006". Con esta edición de las normas EXCiPACT GMP, GDP y GWP, las ediciones actuales de la "Guía GMP de IPEC-PQG", la "Guía GDP de IPEC", y NSF/IPEC/ANSI 363 están totalmente alineadas.

Las secciones restantes de esta publicación EXCiPACT 2025 abarcan los requisitos para organizaciones de auditoría de terceros, que cubren tanto la competencia de los auditores como los requisitos del sistema de calidad para estas organizaciones. Originalmente, los requisitos de competencia de los auditores se basaban en ISO 19011:2002, "Directrices para la Auditoría de Sistemas de Gestión de la Calidad y/o Medioambiental", y los requisitos del sistema de gestión de la calidad se basaban en ISO/IEC 17021:2006, "Evaluación de la conformidad - Requisitos para organismos que realizan auditoría y certificación de sistemas de gestión". Sin embargo, ISO actualizó la norma ISO/IEC 17021 en 2012 (justo cuando se lanzó EXCiPACT) e incluyó requisitos de competencia de los auditores en la revisión. En 2015, la norma se revisó nuevamente, convirtiéndose en ISO/IEC 17021-1:2015. Como resultado, los dos anexos originales de EXCiPACT sobre competencia de los auditores y requisitos del sistema de gestión de la calidad para los Organismos de Certificación se han consolidado en un solo anexo, alineado con la norma vigente ISO/IEC 17021-1:2015. Nuevamente, como resultado de esta revisión no se han incluido nuevos requisitos.

A pesar de todos los cambios en la alineación de las cláusulas en las normas, existen muy pocos requerimientos nuevos. En su mayoría, cualquier cambio ha sido el resultado de la retroalimentación de los primeros 12 años de uso de las normas y de la necesidad de hacer más clara la intención de cada cláusula.

EXCiPACT

Anexo GMP a ISO 9001:2015 Requisitos Adicionales para Excipientes Farmacéuticos

Revisión 2025

Prólogo del Anexo GMP de la ISO 9001

Muchos fabricantes y distribuidores de excipientes ya están registrados bajo la ISO 9001:2015, "Sistemas de Gestión de la Calidad – Requisitos", y en consecuencia EXCiPACT ha desarrollado este Anexo a dicha norma para permitir que dichas organizaciones sean evaluadas simultáneamente conforme a la ISO 9001:2015 y a los requisitos de GMP para excipientes farmacéuticos. Este Anexo a ISO 9001:2015 se basa en la versión actual de la Guía Conjunta de Buenas Prácticas de Fabricación IPEC-PQG para Excipientes Farmacéuticos. La guía ("cómo hacer") de ese documento se ha convertido en un estándar auditable ("qué hacer") y se han eliminado las partes ya cubiertas por la ISO 9001:2015, lo que ha dado lugar a este Anexo.

Las organizaciones que fabrican y distribuyen excipientes pueden optar por certificarse en este Anexo y en el correspondiente Anexo del GDP, al mismo tiempo o por separado, dependiendo de sus objetivos de negocio.

El texto principal que sigue se basa en los encabezados de la ISO 9001:2015 y detalla los requisitos de GMP de excipientes farmacéuticos:

Los textos en negrita son encabezados ISO 9001:2015

Los textos estándar son requisitos de GMP

Los textos en cursiva se toman directamente de la ISO 9001:2015 para dar contexto a las declaraciones del Anexo que siguen inmediatamente.

Para una comprensión completa, este Anexo debe leerse junto con la ISO 9001:2015, que puede adquirirse a través de www.iso.org.

Esta versión del anexo GMP de EXCiPACT se basa en una realineación de las cláusulas del Anexo GMP de EXCiPACT 2012 para ajustarlas a la estructura de cláusulas de ISO 9001:2015. Se han realizado revisiones menores al texto para ajustarse a los requisitos de ISO 9001:2015 e incorporar los puntos de aprendizaje durante la implementación del esquema de certificación EXCiPACT.

0 Introducción

Este documento es un anexo a la ISO 9001:2015. Las organizaciones que requieran certificación para este Anexo deberán poseer un certificado ISO 9001:2015, emitido bajo la acreditación de un miembro del Foro Internacional de Acreditación, Organismo Nacional de Acreditación y que cubra el alcance de fabricación y/o distribución de productos excipientes relevantes. Para las organizaciones que no posean

un certificado ISO 9001:2015 vigente, y para la recertificación, se podrá realizar simultáneamente una evaluación conforme a los requisitos de este Anexo e ISO 9001:2015.

Nota: Cada vez más los usuarios de excipientes farmacéuticos están obligados por las autoridades regulatorias a incluir auditorías de sus proveedores en su proceso de calificación de proveedores. Aunque el objetivo de este estándar es reducir el número de estas auditorías, la certificación EXCiPACT puede no ser adecuada siempre para los requisitos de calificación de todos los proveedores. Por lo tanto, las auditorías a proveedores de excipientes críticos para la aplicación de los usuarios pueden seguir siendo necesarias.

0.1 Generalidades

La fabricación de excipientes se llevará a cabo conforme a los principios de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) de acuerdo con este Anexo. El objetivo de las GMP para excipientes es asegurar que su fabricación dé lugar a un material consistente con características de calidad adecuadas deseadas, garantizar la integridad y calidad consistente del producto, evitar su contaminación y asegurar que se mantengan la documentación adecuada.

A lo largo de este documento, las referencias a "GMP para excipientes farmacéuticos" se denominarán "GMP" y "excipientes" para significar "excipientes farmacéuticos".

Un excipiente solo puede ser clasificado como grado farmacéutico cuando cumple con una especificación farmacopea (si existe para el excipiente específico) y/o con los requisitos regulatorios apropiados, y además es fabricado, reenvasado y manipulado de acuerdo con las GMP y GDP apropiadas para excipientes (por ejemplo, EXCiPACT GMP, EXCiPACT GDP, IPEC-PQG Excipient GMP Guide, IPEC Excipient GDP, OMS Excipient GTDP, NSF/IPEC/ANSI 363-2016). Los excipientes, incluyendo los co-procesados y otros tipos de excipientes, sin especificación farmacopea, pueden seguir siendo adecuados para uso farmacéutico si existe una especificación acordada, y si cumplen los requisitos para un GMP y GDP apropiados.

Este estándar puede aplicarse a la fabricación de excipientes estériles, pero no se incluyen requisitos específicos para la esterilidad. Se recomienda que, al evaluar la esterilidad (o riesgos biológicos), se haga referencia, por ejemplo, a la serie de normas ISO 13408, anexo 1 de la UE GMP. El informe de auditoría de EXCiPACT debería indicar cómo se ha logrado la esterilidad.

Esta norma GMP puede aplicarse a la fabricación de Materiales Auxiliares Farmacéuticos (PAMs). Estos son materiales utilizados en procesos para fabricar productos medicinales, ingredientes farmacéuticos activos (API) y sustancias farmacéuticas[3]. No se incluyen intencionadamente en el producto final y, por tanto, no se administran al paciente. Sin embargo, los niveles residuales que no pueden eliminarse pueden permanecer en el producto medicinal, API o sustancia farmacéutica. Por lo tanto, los PAMs pueden requerir fabricarse conforme a los principios de las GMP, incluyendo la reducción y control de agentes contaminantes. Una guía aparte ofrece más detalles sobre cómo aplicar este estándar a las PAMs[4].

Este documento incluye requisitos adicionales a ISO 9001:2015 que respaldan la aplicación de GMP en la fabricación de excipientes. Los encabezados de las secciones son consistentes con los de la ISO 9001:2015. Cuando una lista no comienza por "a)", entonces es una adición al texto del párrafo correspondiente en ISO 9001; por ejemplo, en 5.1.1, donde la lista comienza por "k)". Cuando se hace referencia a ISO 9001, significa ISO 9001:2015.

La certificación conforme a los requisitos de este Anexo solo está permitida si se han fabricado lotes de excipientes.

0.2 Principios de la Gestión de la Calidad

No hay requisitos adicionales.

0.3 Enfoque a procesos

0.3.1 Generalidades

No hay requisitos adicionales.

0.3.2 Ciclo Planificar-Hacer-Verificar-Actuar

No hay requisitos adicionales.

0.3.3 Enfoque basado en riesgos

La fabricación y el origen de los excipientes son excepcionalmente variables, por lo que no es posible adoptar un enfoque "único" para la definición de GMP de excipientes. En tales circunstancias, el fabricante de excipientes podrá utilizar evaluaciones de riesgos para identificar aquellos aspectos de la fabricación que requieran la implementación de controles GMP para minimizar los riesgos a la calidad del excipiente, la seguridad del paciente y el cumplimiento normativo. Por ello, en este

[3] Los PAMS pueden utilizarse en la fabricación de excipientes, pero corresponde a cada fabricante de excipientes decidir si esta definición de GMP es adecuada y debe aplicarse a esos materiales.

[4] Aplicación de la norma GMP EXCiPACT a materiales auxiliares farmacéuticos.

Anexo se hace un uso generalizado para que el fabricante de excipientes se realicen y documenten evaluaciones de riesgos y sus planes de acción. Estas evaluaciones de riesgos y los resultados de cualquier acción identificada, forman una parte clave del sistema de gestión de calidad y de su documentación.
Existen muchos enfoques y herramientas adecuadas para la evaluación de riesgos, y el fabricante puede utilizar aquellas que mejor se adapten a sus circunstancias.

Nota: Las metodologías detalladas en el ICH Q9 son especialmente aplicables a un entorno farmacéutico.

0.4 Relación con otras normas de sistemas de gestión

No hay requisitos adicionales.

Sistemas de Gestión de la Calidad y GMP – Requisitos

1 Objetivo y campo de aplicación

El alcance de este Anexo es la adición de los requisitos de GMP para excipientes a ISO 9001:2015. Estos principios deben aplicarse desde la etapa del proceso de fabricación dónde se ha determinado que comienzan las GMP. (Véase la Cláusula 4.3).

Estos requisitos adicionales de GMP también pueden aplicarse a la fabricación de PAMs.

El Anexo y su Uso
Para más información sobre los requisitos de este Anexo, consulte la edición actual de la Guía de Buenas Prácticas de Fabricación IPEC-PQG para Excipientes Farmacéuticos.

2 Referencias normativas

ISO 9001:2015, Sistemas de Gestión de la Calidad – Requisitos,
OMS, Directrices para la Calidad del Agua Potable, 4ª edición, 2011[5].

Nota: Véase también el Apéndice 2 para otras referencias.

3 Términos y definiciones

Véase el Apéndice 1 "Definiciones y Glosario".

[5] https://www.who.int/publications/i/item/9789241549950

Excipientes farmacéuticos

Los excipientes farmacéuticos son sustancias distintas del Ingrediente Farmacéutico Activo que han sido evaluadas adecuadamente para su seguridad y que se incluyen intencionadamente en un sistema de administración de fármacos.

4 Contexto de la organización

4.1 Comprensión la organización y de su contexto.

La organización definirá el(los) uso(s) previsto(s) de los excipientes. Estas definiciones deben ser registradas.

Las cuestiones externas e internas incluirán actividades subcontratadas (externas) (véase 8.4) que puedan afectar a la calidad de los excipientes y de las que la organización tenga control y responsabilidad.

4.2 Comprensión de las necesidades y expectativas de las partes interesadas

No hay requisitos adicionales.

Nota: Las autoridades regulatorias que rigen los productos farmacéuticos deben incluirse como partes interesadas, incluso en los casos en que no tengan jurisdicción directa sobre el proveedor excipiente.

4.3 Determinación del alcance del Sistema de Gestión de la Calidad

Este Anexo incluye requisitos adicionales para los fines de certificación de ISO 9001 y permite a las organizaciones demostrar la conformidad con las GMP para la fabricación de excipientes.

La organización deberá establecer y mantener documentación o referencias de soporte, incluyendo:

a) una definición de hasta qué punto este Anexo se aplica a su sistema de gestión de calidad y a sus procesos de negocio,
b) una identificación y justificación del punto al cual los requisitos completos de este Anexo se aplican en cada proceso de fabricación para cada excipiente dentro del alcance. (Véase la Sección 1).

Nota 1: Los principios de GMP de este Anexo pueden aplicarse antes de este punto en los procesos de fabricación excipientes.

Nota2: Los principios de GMP de este anexo pueden aplicarse a la prestación de servicios GMP. Sin embargo, en el contexto de este anexo solo se hace referencia a "Producto".

4.4 Sistema de Gestión de la Calidad y sus procesos

4.4.1

No hay requisitos adicionales.

4.4.2

No hay requisitos adicionales.

4.4.3

La documentación del sistema de gestión de calidad debe incluir:

a) las intenciones generales de la organización y su enfoque respecto a las GMP,

b) procedimientos documentados requeridos para la conformidad con este Anexo,

c) evaluación(es) de riesgo documentada(s) que defina y justifique cuando las cláusulas de este Anexo: "si/si es aplicable", no se implementen.

Cuando se subcontraten operaciones de fabricación, análisis u otras operaciones que puedan afectar a la calidad de los excipientes, la organización debe definir:

- el alcance de las actividades subcontratadas,
- aquellas que sean críticas para la calidad
- las responsabilidades de calidad, y
- las medidas de control dentro del sistema de gestión de calidad (véase también 8.4),

y demostrar que los principios de GMP aplicables, de acuerdo con este Anexo, se aplican a las operaciones subcontratadas.

Nota: La gestión de riesgos de calidad puede ser útil para identificar y priorizar áreas de mejora continua.

5 Liderazgo

5.1 Liderazgo y compromiso

5.1.1 Generalidades

La alta dirección debe demostrar liderazgo y compromiso respecto al sistema de gestión de la calidad mediante:

k) asegurando que se establezcan los objetivos de las GMP, su monitoreo y evaluación periódica (véase también 9.3),

l) comunicando a la organización la importancia de cumplir con los requisitos de este Anexo.

5.1.2 Enfoque al cliente

La alta dirección deberá demostrar liderazgo y compromiso respecto al enfoque al cliente asegurando que:

d) los requisitos del cliente relacionados con las GMP para excipientes farmacéuticos se determinan, comprenden, se acuerdan con el cliente y se cumplen.

5.2 Política

5.2.1 Establecimiento de la Política de Calidad

La alta dirección deberá establecer, implementar y mantener una política de calidad que:

e) incluya un compromiso para cumplir con los requisitos de GMP.

5.2.2 Comunicación de la Política de Calidad

No hay requisitos adicionales.

5.3 Roles, responsabilidades y autoridades en la organización.

La alta dirección designará a un miembro de la organización que, independientemente de otras responsabilidades, tendrá la responsabilidad y autoridad que incluyan:

a) asegurar que los procesos necesarios para el sistema de gestión de la calidad se establezcan, implementen y mantengan,
b) informar a la alta dirección sobre el desempeño del sistema de gestión de calidad y cualquier necesidad de mejora,
c) asegurar la promoción de la concienciación sobre los requisitos de los clientes en toda la organización,
d) asegurar la promoción y la concienciación de los requisitos normativos en toda la organización.

La alta dirección asignará la autoridad y responsabilidad de:

f) una Unidad de Calidad independiente de la unidad de producción, que será responsable como mínimo de:
   - asegurar que las actividades críticas de calidad se identifican y llevan a cabo como está definido,
   - aprobar proveedores de materiales y servicios críticos de calidad,
   - aprobar o rechazar materias primas, material de envasado, productos intermedios y excipientes terminado,
   - revisar los registros de lotes para asegurar que las desviaciones significativas han sido completamente investigadas y documentadas,
   - liberar el excipiente terminado,

- asegurar que se implementen correcciones, acciones correctivas y acciones para abordar riesgos y oportunidades,
- revisar y aprobar los cambios significativos (véase 6.3), incluyendo aquellos cambios relacionados con equipos, procesos, especificaciones, procedimientos y métodos de análisis; críticos de calidad.
- aprobar los resultados de investigaciones sobre desviaciones a las instrucciones de proceso, resultados fuera de especificaciones y reclamaciones,
- aprobar o rechazar el excipiente si es fabricado, procesado, envasado o retenido, bajo contrato por otra empresa,
- desarrollar e implementar un programa de auditoría interna,
- asegurar que los proveedores de servicios externos o subcontratados aceptan cumplir con las secciones pertinentes de este Anexo.
- asegurando que los datos y registros críticos de calidad cumplen, como mínimo, los principios de integridad de datos de ALCOA.

Estas responsabilidades pueden ser delegadas por la Unidad de Calidad si existen controles adecuados en el sitio, y están documentados. La independencia de la Unidad de Calidad debe documentarse y demostrarse mostrando las relaciones interdepartamentales, así como la relación con la alta dirección.

6 Planificación

6.1 Acciones para abordar riesgos y oportunidades

No hay requisitos adicionales.

Nota: La ISO 9001 ya no utiliza el término "acción preventiva" porque ha sido reemplazado por la aplicación del enfoque basado en riesgos (véase 0.3.3). La acción preventiva y la mitigación de un riesgo existente en nuevas situaciones tienen el mismo resultado.

6.2 Objetivos de calidad y planificación para lograrlos

Los objetivos de calidad deberán:

h) incluir el cumplimiento a los requisitos de este Anexo.

6.3 Planificación de cambios

Debe contar con un procedimiento documentado que defina las responsabilidades y requisitos para la evaluación y aprobación de cambios que puedan afectar la calidad del excipiente, incluyendo el impacto a cualquier información enviada a las autoridades regulatorias

por la organización. La evaluación y aprobación de los cambios debe realizarse antes de la implementación. El procedimiento debe describir cómo se determina un cambio significativo. Los cambios considerados significativos serán aprobados por la Unidad de Calidad y notificados a los clientes. La comunicación con el cliente debe hacerse anticipadamente, siempre que sea posible. Cuando sea aplicable, también se comunicarán los cambios significativos a las autoridades reguladoras (véase 8.2.1). Se deben conservarán los registros del proceso de control de cambios.

Debe evaluarse el impacto de los cambios en los procesos y actividades, y se deben documentar las acciones. (Véase 8.5.1).

Nota 1: Para referencia, consulte la versión actual de la Guía de Cambios Significativos para Excipientes Farmacéuticos de la Federación IPEC.

Nota 2: La gestión de riesgos de calidad puede utilizarse para evaluar los cambios propuestos. El nivel de esfuerzo y formalidad de la evaluación debe ser proporcional al nivel de riesgo.

Nota 3: Si se han descubierto cambios que se han implementado sin aprobación previa, entonces deben investigarse como no conformidades y evaluarse las posibles consecuencias. (Véase 10.2).

Nota 4: La subcontratación externa de un material o servicio crítico de calidad es un cambio significativo (véase 8.4.1).

7 Apoyo

7.1 Recursos

7.1.1 Generalidades

La organización debe determinar y proporcionar los recursos necesarios para cumplir con los requisitos de GMP de este Anexo.

7.1.2 Personas

No hay requisitos adicionales.

7.1.3 Infraestructura

La infraestructura deberá diseñarse, operarse, limpiarse y mantenerse para evitar contaminaciones y mezclas de materias primas, productos intermedios y excipientes.

La organización realizará una evaluación de riesgos basada en el uso previsto de la infraestructura para identificar áreas donde el excipiente esté en riesgo de resultar contaminado por deficiencias en edificios y/o instalaciones. La evaluación de riesgos deberá considerar como mínimo

lo siguiente para identificar dónde el excipiente está en riesgo de contaminación:

a) ubicación de las operaciones (por ejemplo, interna, externa),
b) Estado de Conservación del Edificio y la Instalación,
c) tamaño, construcción y ubicación adecuados,
d) capacidad para mantener un entorno de edificio e instalación adecuadamente limpios,
e) operaciones que pueden afectar a la calidad del excipiente,
f) presencia de contaminantes en el aire, especialmente sustancias altamente sensibilizantes o tóxicas,
g) presencia de contaminantes ambientales, incluidos microorganismos.

Cuando no se consideren eficaces los controles existentes para minimizar los riesgos de contaminación de los excipientes, se deben documentar e implementar medidas adicionales.

Debe haber controles para asegurar que no se utilice equipo defectuoso. El equipo, incluidos los sistemas informáticos, que puedan afectar a la calidad de los excipientes, deberá ser puesto en marcha antes del uso inicial para garantizar que funcione según lo previsto.

Los equipos deben ser instalados y construidos para facilitar su limpieza y mantenimiento. Se debe registrar el uso, limpieza y mantenimiento de equipos críticos de calidad. El estado del equipo debe ser fácilmente identificable. El equipo debe construirse de modo que las superficies de contacto con el excipiente no sean reactivas, aditivas ni absorbentes.

Los procesos de producción asociados con materiales altamente sensibilizantes o tóxicos deben separarse de los utilizados para excipientes, a menos que se hayan implementado medidas para prevenir la contaminación cruzada y se haya demostrado la eficacia de dichas medidas.

La organización deberá realizar una evaluación de riesgos considerando el riesgo para la calidad de los excipientes provenientes de los servicios públicos (agua, luz, gas) y materiales de proceso (por ejemplo, nitrógeno, aire comprimido, vapor, agua, lubricantes, agentes de limpieza, etc.) utilizados en la producción, almacenamiento o transferencia de materiales. Se deben implementar medidas de control adecuadas para mitigar los riesgos identificados.

La organización debe identificar los sistemas informáticos que afecten a los Sistemas de Gestión de la Calidad o a la calidad de los excipientes. Estos sistemas deberán contar con controles documentados para asegurar un funcionamiento consistente, la integridad de los datos,

mantenimiento, copia de seguridad o archivo, recuperación ante desastres e incluir medidas para prevenir accesos no autorizados o cambios en software, hardware o datos. Los cambios en los sistemas informatizados que puedan afectar a la calidad de los excipientes deberán ser verificados y documentados. (Véase 6.3).

El agua, cuando se utilice en contacto con excipientes, deberá cumplir con las especificaciones escritas y ser monitorizada para confirmar que es de calidad adecuada para su uso previsto.

Nota: El uso previsto determinará qué especificaciones químicas y microbiológicas deben ser monitorizadas.

Salvo que se justifique lo contrario, el agua debe cumplir, como mínimo, las directrices de la OMS para el agua potable.

Si se producen interrupciones en el suministro o desviaciones en la calidad de dicha agua, se documentará evidencia y justificación adecuada que demuestre que dichas interrupciones no han comprometido la calidad del excipiente.
El agua que entre en contacto con el excipiente deberá producirse y distribuirse de manera que evite la entrada o reflujo de contaminación en el sistema.

Cuando se disponga de agua de diferentes calidades, se deben establecer medidas para evitar utilizar el grado incorrecto.

El acceso a áreas de edificios e instalaciones designadas como áreas de acceso limitado deberá estar controlado.

7.1.4 Ambiente para la operación de procesos

El entorno de trabajo debe ser gestionado y controlado para minimizar los riesgos de degradación o contaminación de los excipientes. Se debe documentar una evaluación de riesgos para determinar los controles necesarios. La evaluación de riesgos deberá tener en cuenta cualquier necesidad del cliente y el uso previsto del excipiente.

La evaluación de riesgos documentada deberá considerar los siguientes controles, según corresponda:

a) sistemas de tratamiento de aire,
b) entornos especiales,
c) limpieza y condiciones sanitarias,
d) segregación y eliminación de residuos,
e) Control de plagas,
f) Higiene del personal,
g) otras evaluaciones de riesgos requeridas por este Anexo.

Cuando el mantenimiento del entorno de trabajo sea crítico para la calidad del excipiente, los controles deben ser documentados.

7.1.4.1 Sistemas de tratamiento de aire

Cuando en la evaluación de riesgos se haya identificado la necesidad de un sistema de tratamiento de aire, este debe diseñarse y mantenerse para garantizar la protección adecuada del excipiente. Se demostrará la eficacia del sistema.

Nota: La evaluación de riesgos debe tener en cuenta cualquier impacto del aire reciclado.

7.1.4.2 Entorno de ambiente controlado

Cuando en la evaluación de riesgos se haya identificado la necesidad de un ambiente controlado, se supervisará para asegurar la calidad del excipiente. Cuando se requiera una atmósfera inerte, el gas debe tratarse como materia prima de calidad crítica (véase 8.6) o intermedio.

Si se producen interrupciones en el entorno de ambiente controlado, la organización deberá realizar una investigación. Se documentarán pruebas y justificaciones adecuadas que demuestren que tales interrupciones no han comprometido la calidad del excipiente.

7.1.4.3 Condiciones Sanitarias y Limpieza

Cuando en la evaluación de riesgos se haya identificado la necesidad de condiciones de limpieza y sanitarias, la organización documentará procedimientos, incluyendo como mínimo la asignación de responsabilidad para la limpieza y sanitización; y definirá los detergentes y/o desinfectantes utilizados.

La unidad de calidad aprobará los agentes de limpieza y desinfección críticos para la calidad. Deben mantenerse registros de limpieza. Los residuos deben ser segregados y eliminados de manera oportuna y adecuada. Si los residuos no se eliminan inmediatamente, se deberán identificar adecuadamente.

7.1.4.4 Control de plagas

Cuando en la evaluación de riesgos haya identificado la necesidad de control de plagas, la organización deberá

- aprobar al proveedor (véase la Sección 8.4),
- documenta el programa de control de plagas,
- definir a los responsables de la gestión del programa.

7.1.4.5 Higiene del personal

Cuando en la evaluación de riesgos se han identificado áreas en las que el excipiente está en riesgo de contaminación por parte del personal o

sus actividades, la organización deberá documentar y considerar como mínimo los siguientes controles para prevenir la contaminación de los excipientes:

a) el propio personal y su vestimenta, incluido el equipo de protección personal,
b) objetos sueltos, incluidos los que están en los bolsillos,
c) acceso no autorizado a áreas designadas (véase 7.1.3),
d) el potencial impacto de cualquier persona con una enfermedad aparente o lesiones abiertas,
e) el almacenamiento y uso de alimentos, bebidas, medicamentos personales, productos de tabaco u artículos similares.

Se proporcionarán instalaciones para el aseo del personal, que garanticen el mantenimiento de los estándares de higiene adecuados. Las instalaciones sanitarias limpias deben estar separadas de las zonas de trabajo, pero de fácil acceso. Se debe contar con instalaciones para ducharse y/o cambiarse de ropa, cuando se identifique en la evaluación de riesgos de higiene del personal.

7.1.4.6 Iluminación

Se debe proporcionar iluminación adecuada para facilitar la limpieza, el mantenimiento y las operaciones. Cuando el excipiente esté expuesto al entorno de trabajo o almacenado, la iluminación debe ser a prueba de fracturas o protegida de otro modo.

7.1.4.7 Drenaje

En las zonas donde el excipiente esté expuesto al entorno de trabajo o almacenado, los drenajes deben tener un tamaño adecuado. Los drenajes conectados directamente a una alcantarillada deben estar equipados con una u otro dispositivo mecánico para evitar el sifonaje inverso.

7.1.5 Recursos de Seguimiento y Medición

7.1.5.1 Generalidades

No hay requisitos adicionales.

7.1.5.2 Trazabilidad de las mediciones

Cuando se utilicen estándares primarios de referencia analítica, se documentará su aprobación, certificación, almacenamiento y caducidad.

Además, se debe documentar la preparación y confirmación de estándares primarios de referencia primarios.

7.1.6 Conocimientos de la organización

La organización debe conocer las normativas relativas al uso de los excipientes suministrados en los países donde se comercializa, teniendo

en cuanta nota las declaraciones de la organización sobre los usos del excipiente.

7.2 Competencia

El personal cuyo rol tiene impacto en la calidad del excipiente debe contar con descripciones de puesto escritas.

Los consultores que asesoren en el diseño, producción, empaquetado, evaluación, distribución o almacenamiento de los excipientes deberán contar con la educación, formación y experiencia suficientes o cualquier combinación de ellas para asesorar sobre el tema para el que se les contrata. Se deben mantener registros con el nombre, dirección y calificaciones de los consultores que asesoren sobre cualquier aspecto del Sistema de Gestión de Calidad y el tipo de servicio que presten.

La organización debe:

e) asegurar que la formación, incluidos los requisitos de este Anexo con relación a la función del empleado; sea impartida por personas calificadas,
f) asegurar que la capacitación ocurra antes de realizar las tareas asignadas,
g) Asegura que la formación incluya:
   i. Los principios de las normas GMP y el contenido de este Anexo,
   ii. el riesgo de contaminación a la calidad del excipiente,
   iii. el peligro potencial para el usuario final/paciente si un excipiente está contaminado,
   iv. potencial impacto en la calidad y uso de los excipientes, debido a desviaciones en los procedimientos específicos,
   v. el riesgo de contaminación del excipiente debido a deficiencias en la higiene personal,
   vi. el reporte de fallas significativas y desviaciones respecto a los procedimientos establecidos.
h) asegurar que la formación en la actualización sobre las GMP, se realice con suficiente frecuencia para que los empleados estén familiarizados con los elementos aplicables de este Anexo.

7.3 Toma de Conciencia

La organización debe asegurar que las personas que realizan el trabajan bajo el control de la organización tomen conciencia de:

e) la etapa desde la cual los procesos deben realizarse los bajo los requisitos de GMP definidos en este Anexo,
f) las consecuencias de la contaminación,

g) la necesidad de aplicar los principios y procedimientos de integridad de los datos a sus actividades y acciones (véase 7.1.3 y 7.5.1).

7.4 Comunicación

Los requisitos de GMP y regulatorios deben comunicarse según corresponda a través de toda la organización.

Debe haber un procedimiento que indique a los empleados como informar rápidamente a la Unidad de Calidad, de no conformidades, incidentes de calidad, etc. (véase la Sección 10.2).

Si es requerido por los clientes, se les comunicarán los detalles de los precinto de seguridad (véase la Sección 8.5.4).

La alta dirección debe ser notificada de inmediato sobre cualquier situación crítica de calidad (por ejemplo, aquellas que puedan llevar a una retirada de excipientes del mercado), de acuerdo con un procedimiento documentado.

7.5 Información documentada

7.5.1 Generalidades

El diseño, organización y documentación del sistema de calidad deberá estructurarse para facilitar su comprensión común y una aplicación consistente.

El sistema de gestión de calidad de la organización debe incluir:

c) las intenciones generales de la organización y su enfoque respecto a las GMP,
d) procedimientos requeridos para la conformidad con este Anexo, incluyendo los controles necesarios para la documentación de la información (véase 7.5.3),
e) una evaluación de riesgos documentada que defina y justifique cuando las cláusulas "según aplique" de este Anexo, no se implementen.
f) una evaluación de riesgos documentada para determinar la criticidad de los datos, registros y su integridad para la calidad del excipiente. Los datos y registros críticos deberán cumplir, como mínimo, con los principios ALCOA de integridad de datos.

7.5.2 Creación y actualización

Los documentos que afecten a la calidad del excipiente deben tener un propietario definido.

La Unidad de Calidad debe revisar y aprobar los documentos que impacten a la calidad de los excipientes, incluyendo los cambios a estos documentos.

Nota: La Unidad de Calidad puede delegar esta actividad, salvo que se indique lo contrario en este caso, siempre que existan controles adecuados y estén documentados. (Véase 5.3).

La documentación electrónica debe cumplir con los requisitos mencionados anteriormente.
Si se utilizan firmas electrónicas en documentos, deben controlarse para ser tan seguras como una firma manuscrita.

Nota: Los documentos y firmas electrónicas, también pueden necesitar cumplir con los requisitos regulatorios locales.

La organización debe definir qué registros, resultados e informes de las actividades subcontratadas deben ser conservadas y por parte de quién.

Los registros electrónicos estarán sujetos a los mismos controles que los requeridos para otros registros.

Nota: Esto se aplica tanto a la transferencia de registros electrónicos como a su creación.

Las entradas en los registros de calidad deben ser claras, indelebles y realizadas directamente después de realizar la actividad (en el orden realizado), fechadas, firmadas o con las iniciales de la persona que realiza el registro. Las correcciones a las entradas deberán estar fechadas, firmadas o con las iniciales, dejando el dato original legible y visible. Los incumplimientos repetidos de estos requisitos para datos y registros críticos deberán ser documentados como una no conformidad (Sección 10.2).

7.5.3 Control de la información documentada

7.5.3.1

La información documentada requerida por el sistema de gestión de calidad y por esta Norma Internacional se debe controlar para asegurar que:

c) el personal designado aprueba los documentos para garantizar su adecuación antes de su emisión,
d) se revisan periódicamente, se actualizan según sea necesario y son aprobados nuevamente,
e) se impide el uso no intencionado de la información documentada obsoleta,
f) se aplica una identificación adecuada, si esta debe conservarse para algún propósito.

El periodo de conservación del registro no deberá ser inferior a un año desde la fecha de caducidad o última re-evaluación del excipiente, ni deberá ser menor a cinco años de la fecha de fabricación.

Los Certificados de Análisis (COA) y los Certificados de Conformidad (COCs) son registros necesarios para asegurar la trazabilidad del excipiente hasta el fabricante. Se deben implementar procedimientos documentados para garantizar el control de los Certificados.

7.5.3.2

No hay requisitos adicionales.

8 Operación

8.1 Planificación y control operacional

La organización debe planificar, implementar y controlar los procesos (véase 4.4) necesarios para cumplir los requisitos para la provisión de productos y servicios, y para implementar las acciones determinadas en la Cláusula 6, mediante:

f) la documentación de programas de análisis para materiales críticos de calidad, intermedios y excipientes que incluyan especificaciones adecuadas, planes de muestreo, procedimientos de prueba y liberación,
g) implementar programas de control ambiental e higiene identificados en el apartado 7.1.4, para minimizar los riesgos de contaminación del excipiente,
h) procedimientos documentados que describan las actividades relacionadas con el almacenamiento y distribución de los excipientes,
i) implementar las acciones identificadas a partir de las evaluaciones de riesgos descritas en otras secciones de este Anexo.

Debe justificarse el uso de materiales reciclados o recuperados que contengan cantidades recuperables de los excipientes, reactivos o intermedios

8.2 Requisitos para productos y servicios

8.2.1 Comunicación con el cliente

La comunicación con clientes debe incluir:

f) notificación de cambios significativos. (Véase también 6.3 y 8.2.2),
g) notificación de desviaciones críticas de las que se tenga conocimiento posterior a la liberación del excipiente. (Véase 8.2.2, 8.2.3 y 8.2.4),
h) notificación de recuperación de excipientes del mercado.
i) notificación de inspecciones regulatorias.

Los organismos certificadores deben ser notificados sobre las inspecciones regulatorias para que los detalles puedan incluirse en el próximo informe de auditoría EXCiPACT.

Se deben proporcionar los Certificados de Análisis, que sean trazables al CoA original del fabricante, para cada lote embarcado.

Cuando el excipiente no es fabricado por el proveedor, se comunicarán al cliente la identidad del fabricante y el sitio de fabricación.

La organización debe establecer un sistema para la publicación de los informes de auditoría de EXCiPACT a los clientes, incluyendo cualquier plan de acción acordado con los Organismos de Certificación.

Los informes de auditoría de EXCiPACT no serán editado para ocultar información.

Nota: Si el informe de auditoría contiene información confidencial, la organización puede solicitar al organismo de certificación que vuelva a emitir el informe después de la eliminación o codificación de los detalles específicos, siempre que no se eliminen asuntos relevantes. (véase también ISO 17021-1 Anexo, secciones 8.4 y 9.4.8.3).

8.2.2 Determinación de los requisitos para los productos y servicios

Cuando se determinan los requisitos para los productos y servicios que se van a ofrecer a los clientes, la organización debe asegurarse de que:

a) Los requisitos para los productos y servicios se definen, incluyendo:

1) cualquier requisito legal y regulatorio aplicable.

La organización documentará estos requisitos y demostrará cómo los cumplen. Por tanto, cualquier registro o licencia que posean deberá mantenerse actualizado.

Nota: Respecto a ISO 9001:2015 8.2.2 a), i), los requisitos legales y regulatorios pueden incluir, por ejemplo, requisitos generales, incluyendo TSE/BSE, disolventes residuales, impurezas elementales.

8.2.3 Revisión de los requisitos para los productos y servicios

No hay requisitos adicionales.

8.2.4 Cambios en los requisitos para los productos y servicios

La organización debe definir los cambios que requieran notificación y/o aprobación previa documentada por parte del cliente.

8.3 Diseño y desarrollo de los productos y servicios

El grado de conformidad con este Anexo para los lotes de desarrollo de excipientes debe comunicarse al cliente. (Véase 8.2.1).

8.3.1 Generalidades

No hay requisitos adicionales.

8.3.2 Planificación del diseño y desarrollo

No hay requisitos adicionales.

8.3.3 Entradas para el diseño y desarrollo

No hay requisitos adicionales.

8.3.4 Controles del diseño y desarrollo

No hay requisitos adicionales.

8.3.5 Salidas del diseño y desarrollo

No hay requisitos adicionales.

8.3.6 Cambios del diseño y desarrollo

No hay requisitos adicionales.

8.4 Control de los procesos, productos y servicios GDP 8.4.1 externamente

8.4.1 Generalidades

Los materiales y servicios críticos de calidad, deben identificarse y justificarse.

Nota: Las técnicas de evaluación de riesgos son una forma útil de identificar materiales y servicios críticos de calidad.

Los proveedores de materiales y servicios críticos de calidad deben ser aprobados por la Unidad de Calidad tras una evaluación documentada del sistema de gestión de calidad del proveedor, incluyendo evidencia adecuada de que pueden cumplir consistentemente con los requisitos acordados.

Si se subcontrata un material o servicio crítico de calidad, la organización debe;

a) realizar una evaluación de riesgos para determinar los estándares y secciones relevantes de este anexo que deben aplicarse a la actividad (véase 4.4),

b) tener una aceptación por escrito de que el proveedor acepta cumplir con los requisitos, y
c) tener evidencia de que el proveedor ha implementado los requisitos (véase 9.2.1),

Deben establecerse las especificaciones del material de empaque primario, y en un procedimiento escrito debe definirse claramente los materiales de empaque primario para cada excipiente individual, en función de las propiedades y estabilidad del excipiente.

8.4.2 Tipo y alcance de control

La organización debe:

e) definir la responsabilidad para calidad y las medidas de control dentro del sistema de gestión de calidad,
f) comunicar los principios aplicables de GMP de acuerdo con este Anexo el cual se aplicará a dichas operaciones.

Los materiales críticos de calidad entrantes deben ser puestos en cuarentena física o administrativa, hasta que hayan sido evaluados o verificados y aprobados para su uso. Cuando la cuarentena no sea factible, por ejemplo, para materiales suministrados por oleoductos, el fabricante del excipiente debe establecer un acuerdo con el proveedor para que se le notifique cuando el material no cumpla con las especificaciones.

Nota: Esto se aplica a la recepción de materiales subcontratados.

La organización debe definir y documentar los controles utilizados para verificar la identidad y calidad del producto adquirido.

El muestreo debe realizarse conforme a un procedimiento documentado diseñado para prevenir la contaminación.

Los materiales críticos de calidad utilizados en la fabricación del excipiente deben ser analizados o verificados antes de su uso. Los materiales que no sean muestreados deben contar con controles alternativos para garantizar su calidad.

Las entregas a granel deben tener controles para minimizar los riesgos de contaminación.

8.4.3 Información para los proveedores externos

La organización debe comunicar a los proveedores externos sus requisitos para:

g) notificación de subcontratación u otros cambios significativos a los materiales que puedan afectar potencialmente la calidad de los excipientes.

8.5 Producción y provisión del servicio

8.5.1 Control de la producción y la provisión del servicio

Las condiciones controladas deben incluir, según corresponda:

a) *La disponibilidad de información documentada que defina,*

3) Instrucciones de trabajo y registros para lotes y procesos continuos.

Se deben conservar registros de cada lote de excipiente producido y se debe incluir la información relacionada con la producción y control del lote. Cuando sea crítico para la calidad del excipiente, los registros deben incluir:

- Fecha/hora en que se completó cada paso o registro de fechas/horas de los parámetros clave,
- identificación de las personas que realizaron o revisaron cada operación o parámetro de control,
- identificación de los principales equipos y líneas utilizadas,
- limpieza de equipos y utensilios,
- conformidad con los rangos operativos especificados,
- insumos de materiales que permita la trazabilidad (por ejemplo, número de lote y cantidades de materia prima/intermedio, momento en que se añadió, etc.),
- Descripción del muestreo realizado,
- Resultados del control de proceso y laboratorio,
- registros de control del etiquetado,
- fallas desviaciones y sus investigaciones,
- resultados de la inspección final del excipiente.

Y según sea aplicable:

- la cantidad producida para el lote definido y una declaración del porcentaje de rendimiento teórico,
- verificación de la homogeneidad de lotes mixtos.

Los registros de uso de equipos críticos para la calidad deben permitir determinar la secuencia de las actividades de limpieza, mantenimiento y producción. Cuando se utilice un equipo multiusos, los registros deben identificar el uso previo.

Los controles de empaquetado y etiquetado deben estar documentados y deben asegurar que:

- Las instalaciones de empaque y etiquetado se inspeccionan inmediatamente antes de su uso para asegurar que se hayan retirado los materiales que no son necesarios para la operación actual,

- se imprimen y emiten etiquetas correctamente que contienen la información correcta,
- la información en la etiqueta debe ser permanente e imborrable,
- la etiqueta correcta se aplica a todos los recipientes o contenedores,
- Las etiquetas excedentes se destruyen inmediatamente o se devuelven a un almacenamiento controlado.

Cuando los disolventes se recuperan para su reutilizar, deben cumplir las especificaciones antes de su reutilización o mezclarse con otro disolvente aprobado.

b) *La disponibilidad y uso de recursos adecuados de monitoreo y medición*,

No hay requisitos adicionales.

c) *La implementación de actividades de monitoreo y medición..,*

Los métodos de muestreo deben estar documentados y debe definirse la frecuencia y el lugar de muestreo, debe asegurarse que la muestra es representativa y está debidamente etiquetada. Las muestras en proceso no deben devolverse a producción para su incorporación al lote final.

d) *El uso de instalaciones y ambientes adecuados para la operación de los procesos,*

La organización debe diseñar y justificar los procedimientos de limpieza y desinfección de equipos y proporcionar evidencia de su efectividad.

El equipo y utensilios deben limpiarse y, cuando sea crítico para la calidad del excipiente, desinfectarse. Se debe identificar el estado de limpieza/desinfección del equipo.

Para equipos dedicados, la frecuencia de limpieza del equipo debe ser determinada por la organización y justificada.

e) *El nombramiento de personas competentes, incluyendo cualquier calificación requerida,*

No hay requisitos adicionales.

f) *La validación y revalidación periódica de la capacidad para lograr los resultados planificados del proceso para la producción y prestación de servicios, cuando el resultado no puede ser verificado mediante monitoreo y monitoreo posteriores,*

El funcionamiento coherente del proceso de fabricación del excipiente deberá demostrarse sobre la base del conocimiento de los parámetros del proceso, los atributos del excipiente y su interrelación.

Cuando la intención de mezclar es asegurar la uniformidad del lote final, se debe demostrar que dicho procesamiento logra un estado de homogeneidad.

Después de la implementación de cambios significativos, se debe evaluar el impacto en la capacidad del proceso.

g) *La implementación de medidas para prevenir errores humanos,*

No hay requisitos adicionales.

h) *La implementación de actividades de liberación, entrega y post-entrega.*

No hay requisitos adicionales.

8.5.2 Identificación y trazabilidad

La identificación y trazabilidad son requisitos necesarios para materias primas críticas de calidad, materiales de empaque, intermedios y excipientes finales. Los contenedores de almacenamiento deben identificarse e indicar su contenido.

Los registros deben permitir la trazabilidad del excipiente desde las materias primas hasta la entrega a los clientes iniciales, y viceversa. Se deben definir los métodos utilizados para la trazabilidad e identificación de materias primas empleadas en excipientes producidos mediante procesos continuo.

Nota: El stock mantenido por terceros, por ejemplo, almacenes externos subcontratados o stocks de consignación, deberá incluirse en los sistemas de trazabilidad.

La organización debe garantizar que exista un proceso para comunicar el origen y la trazabilidad del excipiente al cliente.

Las etiquetas de los excipientes deben incluir como mínimo:

a) el nombre del excipiente y el grado, si es aplicable,
b) el nombre y dirección de la organización,
c) el número de lote,
d) Condiciones especiales de almacenamiento, si procede.

8.5.3 Propiedad perteneciente a los clientes o proveedores externos

Los materiales suministrados por el cliente o que se conserven en su nombre serán controlados en la misma medida que los materiales comprados, salvo que se acuerde lo contrario por escrito con el cliente.

8.5.4 Preservación

Se deben mantener las condiciones de almacenamiento. Deben ser monitorizadas y registradas si son críticas para el mantenimiento de las

características de calidad del envase, la materia prima, el producto intermedio o el excipiente. Se deben evaluar las desviaciones respecto a las condiciones de almacenamiento especificadas. Se deben definir procedimientos de almacenamiento y manejo para proteger los recipientes, las etiquetas y los cierres, minimizar el riesgo de contaminación, daño o deterioro del excipiente y evitar mezclas.

Deberá disponerse de un sistema en el sitio, para garantizar que el excipiente se suministre dentro de su fecha de caducidad y/o intervalo de reevaluación.

A los proveedores de servicios de transporte se les proporcionarán las condiciones de transporte controladas de conservación, necesarias para mantener las condiciones requeridas.

Para el transporte a granel, procedimientos para la verificación de limpieza deben ser justificados y aplicados. Se deben conservar los registros de las operaciones de limpieza.

Se debe proporcionar a las compañías de transporte una lista de cargas anteriores permitidas y/o restringidas.

Se deben establecer medidas, como precintos a prueba de manipulación, para proporcionar evidencia de acceso no autorizado a los materiales transportados.

La organización justificará y documentará la selección de los sistemas de envasado del excipiente.
El sistema de envasado del excipiente deberá incluir las siguientes características:

a) especificaciones de empaque escritas, incluyendo cualquier condición especial de almacenamiento necesaria para preservar el empaque,
b) recipientes que no interactúen con el excipiente ni lo contaminen,
c) precintos a prueba de manipulación, salvo que una justificación por escrito demuestre que no son requeridos,
d) cuando los recipientes deban reutilizarse para el excipiente, se deben aplicar procedimientos de verificación de limpieza, que incluyan los medios para eliminar etiquetas anteriores. Se deben conservar los registros de limpieza.

Nota: Los precinto a prueba de manipulación debe tener un diseño distintivo y poseer características de identificación únicas que sean difíciles de replicar. Cada precinto a prueba de manipulación debe ser rastreable hasta el fabricante del excipiente y, cuando sea posible, contabilizado atribuible al fabricante del excipiente y no debe ser reutilizable una vez roto el precinto.

8.5.5 Actividades posteriores a la entrega

No hay requisitos adicionales.

8.5.6 Control de los cambios

Véase la Sección 6.3.

8.6 Liberación de los productos y servicios

Los métodos de prueba deben estar documentados y ser adecuados para su propósito previsto.

Si la organización afirma que el excipiente cumple con una farmacopea o un compendio oficial, entonces:

- Los métodos analíticos compéndiales deberán ser verificados de acuerdo con un protocolo definido y notificarse como un registro de calidad,
- Los métodos analíticos no compéndiales deben ser validadas para demostrar que son al menos equivalentes a las compéndiales,
- El método deberá cumplir con los capítulos generales y avisos aplicables,
- Se deberá asignar la responsabilidad de revisar la farmacopea actualizada o el compendio oficial de referencia.

Se deben establecer procedimientos escritos para el monitoreo y control de las características de calidad de los excipientes. Estos deben incluir, según sea aplicable:

a) Controles de laboratorio: incluyendo la preparación y uso de soluciones de laboratorio, estándares de referencia,
   i. Los controles de laboratorio deben incluir los datos completos derivados de las pruebas necesarias para asegurar la conformidad con especificaciones y Los registros de estos controles deben incluir:
      - ✓ identificación y trazabilidad de muestras,
      - ✓ método de prueba utilizado,
      - ✓ datos en bruto, incluyendo los relacionados con la preparación de la muestra,
      - ✓ cálculos realizados,
      - ✓ resultados de pruebas y cómo se comparan con las especificaciones establecidas,
      - ✓ Nombre de la persona que realizó cada prueba y la(s) fecha(s) en que se realizaron.
   ii. Debe haber un procedimiento documentado y registros para la preparación de reactivos y soluciones de laboratorio. Los reactivos

y soluciones deben estar etiquetados con el nombre, concentración y fecha de caducidad,

iii. Los patrones de referencia primarios y los reactivos adquiridos deben verificarse al recibirlos y almacenarse adecuadamente. Debe haber un procedimiento documentado para la calificación de los patrones de referencia secundarios frente a los patrones de referencia primarios que incluya su preparación, aprobación y almacenamiento. Se debe definir el periodo de reevaluación para los patrones de referencia secundarios y cada lote debe ser recalificado periódicamente de acuerdo con un procedimiento documentado.

b) pruebas y liberación del excipiente,

i. Debe haber un procedimiento para garantizar que se evalúe que la documentación de fabricación es adecuada (véase 8.5.1), además de la conformidad de los resultados de las pruebas con las especificaciones, antes de la liberación del excipiente terminado. La Unidad de Calidad será responsable de la liberación del excipiente terminado. (Véase 5.3).

ii. Si se utilizan muestras compuestas, debe haber evidencia documentada de que son representativas del lote.

Nota: Para los excipientes producidos en un proceso continuo, la garantía de que el excipiente cumple con las especificaciones puede obtenerse, mediante los resultados de las pruebas realizadas durante el proceso u otras evaluaciones de monitoreo del proceso.

c) Investigación de resultados de las pruebas fuera de especificación,

i. los resultados de las pruebas fuera de especificación (OOS) deben ser investigados y documentados de acuerdo con un procedimiento documentado.

Cuando no exista una causa asignable para invalidar los resultados/datos originales, el procedimiento OOS debe definir como mínimo lo siguiente:

a) técnicas estadísticas que se deben utilizar y bajo qué circunstancias,

b) criterios para el uso de resultados de reevaluación y/o re-muestreo,

c) criterios para el re-muestreo.

Los resultados confirmados como fuera de especificación deben tratarse como una no conformidad.

Nota: Estos requisitos también pueden aplicarse a los resultados de pruebas en proceso donde se tenga un resultado original no espera.

d) la retención de muestras de cada lote del excipiente,
   i. Se conservará una muestra representativa de cada lote del excipiente, salvo que se justifique y documente lo contrario,
   ii. Para los excipientes envasados, el periodo de retención debe ser justificado y sustentado en la fecha de caducidad o reevaluación del excipiente,
   iii. Para excipientes a granel, el periodo de retención debe estar justificado y sustentado en el intervalo de caducidad o reevaluación, o en la duración del envío al cliente,
   iv. Debe almacenarse en un lugar seguro, de fácil acceso y en condiciones acordes con las recomendadas para el excipiente terminado,
   v. El tamaño de la muestra debe ser al menos el doble de la requerida para realizar pruebas completas de especificación.

e) preparación y emisión de certificados de análisis, El Certificado de Análisis debe incluir como mínimo[6]:
   - el nombre del excipiente y, si es aplicable, el grado y referencia compendial,
   - el nombre del fabricante y el lugar de fabricación,
   - la fecha de fabricación,
   - el número de lote o número de lote granel,
   - la fecha de caducidad, de repetición de la prueba o reevaluación,
   - una declaración de conformidad con la especificación requerida,
   - los resultados analíticos específicos del lote, las excepciones requeridas deberán de indicarse,
   - los criterios de aceptación,
   - la referencia del método analítico,
   - la identidad de la persona autorizada que aprobó el Certificado de Análisis.

f) Pruebas y límites para impurezas,
   i. Los fabricantes de excipientes deben identificar y establecer límites apropiados para impurezas conocidas y microorganismos indeseables conocidos.

6 Véase también la Guía del Certificado de Análisis del IPEC para excipientes farmacéuticos.

Nota 1: Los límites deben basarse en datos de seguridad apropiados o en límites descritos en guías oficiales y compendios (por ejemplo, residuales de disolventes y catalizadores metálicos).

Nota 2: La "IPEC Technically Unavoidable Particle Profile Guide", puede ayudar a definir y comunicar las partículas visibles que puedan estar presentes en el excipiente.

g) Una evaluación de la estabilidad del excipiente.
La organización debe evaluar la estabilidad del excipiente basándose en datos históricos o estudios específicos. La organización debe definir y justificar el intervalo de caducidad o reevaluación y se asegurará de que este se comunique al cliente.

Nota: La "IPEC Stability Guide" ilustra métodos adecuados para determinar la estabilidad de excipientes.

8.7 Control de las salidas no conformes

8.7.1

La mezcla de lotes contaminados o adulterados para reducir la contaminación o adulteración por debajo de un límite aceptable o detectable no es aceptable de acuerdo con este Anexo.

La organización debe gestionar los resultados no conformes de una o más de las siguientes maneras:

e) El reprocesamiento solo se realizará cuando se haya evaluado que el excipiente puede procesarse de esa manera,

f) el retrabajo solo debe realizarse después de que la Unidad de Calidad haya documentado una evaluación de riesgos. El método de retrabajo debe estar documentado y cumplir con los resultados de la evaluación de riesgos. es un cambio significativo (véase 6.3). Se deberá notificar a los clientes tomando nota de cualquier requisito del Acuerdo de Calidad.

g) reclasificación (por ejemplo, a un no excipiente o cuando el lote cumple los requisitos de otro cliente).

Tanto para la reprocesamiento como para retrabajos, se deben proporcionar consideraciones para:

- nuevas impurezas que puedan introducirse,
- pruebas adicionales para controlar el proceso revisado,
- registros y trazabilidad a los lotes originales,
- criterios de aceptación adecuados,
- impacto en la estabilidad o en la validez del intervalo de reevaluación,
- Impacto en el desempeño del excipiente.

Se deben investigar los incidentes de incumplimiento para evaluar el impacto en otros lotes/productos y en los procesos y actividades validados (véase la Sección 10.2).

Debe haber un procedimiento documentado que defina cómo gestionar la recuperación de excipientes del mercado. Se debe identificar a las autoridades reguladoras y otras partes interesadas que requieran ser notificadas de la recuperación de producto del mercado. Todos los procesos de recuperación de producto del mercado, deben ser documentados, notificados al fabricante original, a las autoridades regulatorias identificadas, y los registros deben conservarse. Los excipientes retirados deben ser identificados y puestos en cuarentena. El proceso de recuperación debe se evaluado periódicamente para verificar su efectividad.

Nota: En Estados Unidos, el término 'retiro del producto' (recall en inglés) tiene implicaciones regulatorias específicas, y es más común usar el término 'recuperación' (retrieval) para el procedimiento descrito anteriormente (véase glosario en la sección de Recall).

Las recuperaciones debe notificarse al Organismo de Certificación sin demora injustificada.

Nota 1: Los detalles de la recuperación se deben incluir en el próximo informe de auditoría de EXCiPACT.

Nota 2: El organismo certificador deben informar a EXCiPACT asbl sobre la recuperación.

Los excipientes devueltos deberán ser identificados y controlados para evitar su uso involuntario o su liberación para la venta hasta que la Unidad de Calidad haya completado una evaluación documentada de su calidad. Cuando se haya confirmado la conformidad de un excipiente devuelto y la intención sea poner el excipiente devuelto, a disposición para su venta a otro cliente farmacéutico, la evaluación debe considerar su integridad y conformidad con las condiciones requeridas de almacenamiento y/o transporte a lo largo de toda la cadena de distribución. Los registros deben garantizar la trazabilidad, incluir el motivo de la devolución y la decisión tomada sobre la nueva disposición.

8.7.2

Se deben conservar los registros de las actividades de reprocesamiento y retrabajo.

9 Evaluación del desempeño

9.1 Seguimiento, medición, análisis y evaluación

9.1.1 Generalidades

No hay requisitos adicionales.

9.1.2 Satisfacción del cliente

No hay requisitos adicionales.

9.1.3 Análisis y evaluación

No hay requisitos adicionales.

9.2 Auditoría interna

9.2.1

La organización debe realizar auditorías internas en intervalos planeados para determinar si el sistema de gestión de calidad.

c) cumple con los requisitos de este Anexo.

Nota: Los proveedores subcontratados de materiales o servicios críticos de calidad pueden incluirse en los planes de auditoría interna (véase 8.4.1)

9.2.2.

No hay requisitos adicionales.

9.3 Revisión por la Dirección

9.3.1 Generalidades

La revisión del sistema de gestión de calidad de la organización debe asegurar que mantiene la idoneidad, eficacia y alineación con este Anexo.

9.3.2 Entradas de la revisión por la dirección

La revisión del sistema de gestión por parte de la dirección se debe planificar y llevará a cabo teniendo en cuenta:

c) Información sobre el desempeño y eficacia del sistema de gestión de la calidad, incluyendo tendencias en:

8) Resultados de análisis fuera de especificación (OOS) y otras fuentes de variación en los análisis y resultados de laboratorio.

9) verificación de que los cambios significativos cumplieron el propósito previsto, especialmente en relación con la calidad y seguridad de los excipientes.

g) requisitos reglamentarios nuevos revisados o propuestos,

h) la idoneidad de la política de calidad. (Véase 5.3).

9.3.3 Salidas de la revisión por la dirección

Los resultados de la revisión por la dirección deben incluir decisiones y acciones relacionadas con:

d) mejoras necesarias debido a la revisión de los requisitos reglamentarios,
e) Cualquier actualización necesaria de la política de calidad.

Nota: Los cambios necesarios identificados en las revisiones por la dirección deben evaluarse e implementarse mediante el procedimiento de control de cambios. (Véase 6.3).

10 Mejora

10.1 Generalidades

La organización debe evaluar si los planes de corrección, las acciones correctivas y la mejora continua deben gestionarse en el marco de la Planificación de Cambios (véase la Sección 6.3).

10.2 No conformidad y accione correctiva

No hay requisitos adicionales.

10.3 Mejora continua

No hay requisitos adicionales.

EXCiPACT

Anexo del GDP a la ISO 9001:2015
Requisitos adicionales para Excipientes farmacéuticos

Revisión 2025

Prólogo del Anexo de la GDP ISO 9001

Muchos fabricantes y distribuidores de excipientes ya están registrados bajo la ISO 9001:2015, "Sistemas de Gestión de la Calidad – Requisitos", y como consecuencia EXCiPACT ha desarrollado este Anexo a esa norma para permitir que dichas organizaciones puedan ser evaluadas simultáneamente conforme a la ISO 9001:2015 y a los requisitos de GDP para excipientes farmacéuticos. Este Anexo a ISO 9001:2015 se basa en la versión actual de la Guía de Buenas Prácticas de Distribución del IPEC para Excipientes Farmacéuticos. La guía ("cómo hacer") de ese documento se ha convertido en un estándar auditable ("qué hacer") y se han eliminado las partes ya cubiertas por la ISO 9001:2015, lo que ha dado lugar a este Anexo.

Las organizaciones que distribuyen excipientes pueden optar por certificarse en este Anexo y en el correspondiente Anexo GMP, al mismo tiempo o por separado, dependiendo de sus acuerdos comerciales.

El texto principal que sigue se basa en los encabezados de la ISO 9001:2015 y detalla los requisitos de GDP para excipientes farmacéuticos:

Los textos en negrita son encabezados ISO 9001:2015

Los textos estándar son requisitos de GDP

Los textos en cursiva se toman directamente de la ISO 9001:2015 para dar contexto a las declaraciones del Anexo que siguen inmediatamente.

Para una comprensión completa, este Anexo debe leerse junto con la ISO 9001:2015, que puede adquirirse a través de www.iso.org.

Esta versión del anexo EXCiPACT GDP se basa en una realineación de las cláusulas del Anexo EXCiPACT GDP 2012 para ajustarlas a la estructura de cláusulas en ISO 9001:2015. Se han realizado revisiones menores al texto para ajustarse a los requisitos de ISO 9001:2015 e incorporar el aprendizaje de la implementación del Esquema de Certificación EXCiPACT.

0 Introducción

Este documento es un Anexo a la ISO 9001:2015. Las organizaciones que requieran certificación para este Anexo deberán poseer un certificado ISO 9001:2015, emitido bajo la acreditación de un miembro del Foro Internacional de Acreditación, un Organismo Nacional de Acreditación y que cubra el alcance de la distribución de productos

excipientes relevantes. Para las organizaciones que no posean un certificado ISO 9001:2015 vigente, y para la recertificación, se podrá realizar simultáneamente una evaluación conforme a los requisitos de este Anexo e ISO 9001:2015.

Nota: Cada vez más los usuarios de excipientes farmacéuticos están obligados por las autoridades reguladoras a incluir auditorías de sus proveedores en su proceso de calificación de proveedores. Aunque el objetivo de estas normas es reducir el número de estas auditorías, la certificación EXCiPACT puede no ser siempre adecuada para los requisitos de calificación de proveedores de todos los clientes. Por lo tanto, las auditorías en proveedores de excipientes críticos para la aplicación de los usuarios pueden seguir siendo necesarias.

0.1 Generalidades

La distribución de excipientes se llevará a cabo conforme a los principios de Buenas Prácticas de Distribución (GDP) consistentes con este Anexo. El objetivo de las GDP para excipiente es garantizar que la distribución de los excipientes dé lugar a un material consistente con las características de calidad adecuadas deseadas, garantizar la integridad y calidad constante del producto, evitar la contaminación del producto y garantizar que se mantengan los registros adecuados.

A lo largo de este documento, las referencias a "GDP para excipientes farmacéuticos" se denominarán "GDP" y "excipientes" para significar "excipientes farmacéuticos".

Un excipiente solo puede ser asignado como grado farmacéutico cuando cumple con una especificación farmacopea (si existe para el excipiente específico) y/o con los requisitos regulatorios apropiados, y se fabrica, re-empaqueta y maneja conforme al GMP y GDP adecuados del excipiente (por ejemplo, EXCiPACT GMP, EXCiPACT GDP, IPEC-PQG Excipient GMP Guide, IPEC Excipient GDP, OMS EXCIPIENT GTDP, NSF/IPEC/ANSI 363-2016). Los excipientes, incluidos los coprocesados y otros tipos de excipientes sin especificación farmacopea, pueden seguir siendo adecuados para uso farmacéutico si existe una especificación acordada y si cumplen los requisitos para un GMP y GDP apropiados.

Este estándar puede aplicarse a la fabricación de excipientes estériles, pero no se incluyen requisitos específicos para la esterilidad. Se recomienda que, al evaluar la esterilidad (o riesgos biológicos), se haga referencia, por ejemplo, a la serie de normas ISO 13408, anexo 1 de la UE GMP. El informe de auditoría de EXCiPACT debería indicar cómo se ha logrado la esterilidad.

Esta norma GDP puede aplicarse a la fabricación de Materiales Auxiliares Farmacéuticos (PAMs). Estos son materiales utilizados en procesos para fabricar productos medicinales, ingredientes farmacéuticos activos (API) y sustancias farmacéuticas[7]. No se incluyen intencionadamente en el producto final y, por tanto, no se administran al paciente. Sin embargo, los niveles residuales que no pueden eliminarse pueden permanecer en el producto medicinal, API o sustancia farmacéutica. Por lo tanto, los PAMs pueden necesitar distribuirse de acuerdo con los principios del GDP, incluyendo la reducción y control de agentes contaminantes. Una guía aparte ofrece más detalles sobre cómo aplicar este estándar a las PAMs[8].

Este documento incluye requisitos adicionales a la ISO 9001:2015 que apoyan la aplicación del GDP a la distribución de los excipientes. Los encabezados de las secciones son consistentes con los de la ISO 9001:2015. Cuando una lista no comienza por "a)", entonces es una adición al texto del párrafo correspondiente en ISO 9001; por ejemplo, en la versión 5.11, donde la lista empieza por "k"). Cuando se hace referencia a ISO 9001, esto significa ISO 9001:2015.

La certificación conforme a los requisitos de este Anexo solo está permitida si se han fabricado lotes de excipientes.

0.2 Principios de la Gestión de la Calidad

No hay requisitos adicionales.

0.3 Enfoque por procesos

0.3.1 Generalidades

No hay requisitos adicionales.

0.3.2 Ciclo de Planificar-Hacer- Verificar -Actuar

No hay requisitos adicionales.

0.3.3 Enfoque basado en riesgos

La fabricación, origen y distribución de los excipientes son excepcionalmente variables, por lo que no es posible adoptar un enfoque "talla única" para definir las GDP para excipientes. En tales circunstancias, utilizar evaluaciones de riesgos por parte del distribuidor de excipientes identificará aquellos aspectos de la distribución que requieren la implementación de controles GDP para minimizar las

[7] Los PAMS pueden utilizarse en la fabricación de excipientes, pero corresponde a cada fabricante de excipientes decidir si esta definición de GMP es adecuada y debe aplicarse a esos materiales.

[8] Aplicación de la norma GMP EXCiPACT a materiales auxiliares farmacéuticos.

amenazas a la calidad del excipiente, la seguridad del paciente y el cumplimiento normativo. Por ello, en este Anexo se hace un uso generalizado para que el distribuidor de excipientes realice y documente evaluaciones de riesgos y sus planes de acción. Estas evaluaciones de riesgos y los resultados resultantes de cualquier acción identificada forman una parte clave del sistema de gestión de calidad y su documentación.

Existen muchos enfoques y herramientas adecuadas para la evaluación de riesgos, y el distribuidor puede utilizar aquellos que mejor se adapten a sus circunstancias.

Nota: Las metodologías detalladas en el ICH Q9 son especialmente aplicables a un entorno farmacéutico.

0.4 Relación con otras normas de sistemas de gestión

No hay requisitos adicionales.

Sistemas de Gestión de la Calidad y GDP –Requisitos

1 Objetivo y campo de aplicación

El alcance de este Anexo es la adición de los requisitos de GDP para excipientes a la ISO 9001:2015. Estos principios deben aplicarse desde el punto del proceso de distribución en el que se ha determinado que comienza el GDP. (Véase 4.3).

Estos requisitos adicionales de GDP también pueden aplicarse a la fabricación de PAMs.

El anexo y su uso

Para orientación sobre los requisitos de este Anexo, consulte la edición actual de la Guía de Buenas Prácticas de Distribución de IPEC para Excipientes Farmacéuticos.

2 Referencias normativas

ISO 9001:2015 Sistemas de Gestión de la Calidad - Requisitos
OMS, Directrices para la Calidad del Agua Potable, 4ª edición, 2011[9]

Nota: Véase también el Apéndice 2 para otras referencias.

[9] https://www.who.int/publications/i/item/9789241549950

3 Términos y definiciones

Véase el Apéndice 1 "Definiciones".

4 Contexto de la organización

4.1 Comprensión la organización y de su contexto.

La organización definirá el(los) uso(s) previsto(s) de los excipientes. Estas definiciones serán registradas.

Los asuntos externos e internos incluirán actividades subcontratadas (véase 8.4) que puedan afectar a la calidad de los excipientes y de las que la organización tenga control y responsabilidad.

4.2 Comprensión las necesidades y expectativas de las partes interesadas

No hay requisitos adicionales.

Nota: Las autoridades reguladoras que rigen los productos farmacéuticos deben incluirse como partes interesadas, incluso en los casos en que no tengan jurisdicción directa sobre el proveedor excipiente.

4.3 Determinación del alcance del Sistema de Gestión de la Calidad

Este Anexo incluye requisitos adicionales a los fines de certificación ISO 9001 y permite a las organizaciones demostrar la conformidad con las GDP para la distribución de excipientes.

La organización deberá establecer y mantener documentación o referencias de apoyo, incluyendo:

a) una definición de hasta qué punto este Anexo se aplica a su sistema de gestión de calidad y a sus procesos empresariales,
b) una identificación y justificación del punto al cual los requisitos completos de este Anexo se aplican a cada proceso de distribución para cada excipiente dentro del alcance. (Véase la Sección 1).

Nota 1: Los principios de GDP en este Anexo pueden aplicarse antes de este punto en los procesos de distribución de excipientes.

Nota 2: Los principios de GDP en este anexo pueden aplicarse a la prestación de servicios de GDP. Sin embargo, en el contexto de este anexo solo se hace referencia a "Producto".

4.4 Sistema de Gestión de la Calidad y sus procesos

4.4.1

No hay requisitos adicionales.

4.4.2

No hay requisitos adicionales.

4.4.3

La documentación del sistema de gestión de calidad incluirá:

a) las intenciones generales y el enfoque de la organización respecto a las GDP,
b) procedimientos documentados requeridos para la conformidad con este Anexo,
c) evaluación(es) de riesgo documentada(s) que define y justifica cuando las cláusulas de este Anexo "si/si es aplicable", no se implementen.

Cuando se subcontraten operaciones de fabricación, pruebas u otras que puedan afectar a la calidad de los excipientes, la organización debe definir:

- el alcance de las actividades externalizadas,
- aquellas que sean críticos para la calidad,
- las responsabilidades de calidad, y
- las medidas de control dentro del sistema de gestión de calidad (véase también 8.4),

y demostrar que los principios aplicables del GDP de acuerdo con este Anexo se aplican a dichas operaciones.

Nota: La gestión de riesgos de calidad puede ser útil para identificar y priorizar áreas de mejora continua.

5 Liderazgo

5.1 Liderazgo y compromiso

5.1.1 Generalidades

La alta dirección debe demostrar liderazgo y compromiso respecto al sistema de gestión de la calidad mediante:

k) asegurando que se establezcan los objetivos del GDP, su monitoreo y evaluación periódica (véase también 9.3),
l) comunicando a la organización la importancia de cumplir con los requisitos de este Anexo.

5.1.2 Enfoque al cliente

La alta dirección deberá demostrar liderazgo y compromiso respecto al enfoque al cliente asegurando que:

d) los requisitos del cliente relacionados con las GDP para excipientes farmacéuticos se determinan, comprenden, se acuerdan con el cliente y se cumplen.

5.2 Política

5.2.1 Establecimiento de la Política de Calidad

La alta dirección deberá establecer, implementar y mantener una política de calidad que:

e) incluye un compromiso de cumplir con los requisitos de GDP.

5.2.2 Comunicación de la Política de Calidad

No hay requisitos adicionales.

5.3 Roles, responsabilidades y autoridades en la organización

La alta dirección designará a un miembro de la organización que, independientemente de otras responsabilidades, tendrá la responsabilidad y autoridad que incluyan:

a) asegurar que los procesos necesarios para el sistema de gestión de la calidad se establezcan, implementen y mantengan,
b) informar a la alta dirección sobre el desempeño del sistema de gestión de calidad y cualquier necesidad de mejora,
c) asegurar la promoción de la concienciación sobre los requisitos de los clientes en toda la organización,
d) asegurar la promoción y la concienciación de los requisitos normativos en toda la organización.

La alta dirección asignará la autoridad y responsabilidad de:

f) una Unidad de Calidad independiente de la unidad de producción, que será responsable como mínimo de:
   - asegurar que las actividades críticas de calidad se identifiquen y lleven a cabo como está definido,
   - aprobar proveedores de materiales y servicios críticos de calidad,
   - aprobar o rechazar componentes de envasado y excipientes terminados,
   - revisar los registros de lotes para asegurar que las desviaciones significativas han sido completamente investigadas y documentadas,
   - asegurar que se implementen correcciones, acciones correctivas y acciones para abordar riesgos y oportunidades,

- revisar y aprobar los cambios significativos (véase 6.3), incluyendo aquellos cambios relacionados con equipos, procesos, especificaciones, procedimientos y métodos de análisis,
- aprobar los resultados de investigaciones sobre desviaciones a las instrucciones de proceso, resultados fuera de especificaciones y reclamaciones,
- desarrollar e implementar un programa de auditoría interna,
- asegurar que los proveedores de servicios externos o subcontratados aceptan cumplir con las secciones pertinentes de este Anexo.
- asegurando que los datos y registros críticos de calidad cumplan, como mínimo, con los principios de integridad de los datos de ALCOA.

Estas responsabilidades pueden ser delegadas por la Unidad de Calidad si existen controles adecuados y están documentados.

La independencia de la Unidad de Calidad debe documentarse y demostrarse mostrando las relaciones interdepartamentales, así como la relación con la alta dirección.

6 Planificación

6.1 Acciones para abordar riesgos y oportunidades

No hay requisitos adicionales.

Nota: La ISO 9001 ya no utiliza el término "acción preventiva" porque ha sido reemplazado por la aplicación del pensamiento basado en riesgos (véase 0.3.3). La acción preventiva y la mitigación de un riesgo existente en nuevas situaciones tienen el mismo resultado.

6.2 Objetivos de calidad y planificación para lograrlos

Los objetivos de calidad deberán:

h) incluir el cumplimiento de los requisitos de este Anexo.

6.3 Planificación de cambios

Debe contar con procedimiento documentado que defina las responsabilidades y requisitos para la evaluación y aprobación de cambios que puedan afectar a la calidad del excipiente, incluyendo el impacto en cualquier presentación enviada a las autoridades regulatorias por la organización. La evaluación y aprobación de los cambios debe realizarse antes de la implementación. El procedimiento debe describir cómo se determina un cambio significativo. Los cambios considerados

significativos serán aprobados por la Unidad de Calidad y notificados a los clientes. La comunicación con el cliente debe hacerse con antelación siempre que sea posible. Cuando corresponda, también se comunicarán cambios significativos a las autoridades reguladoras. (Véase 8.2.1). Se conservarán los registros del proceso de control de cambios.

Debe evaluarse el impacto de los cambios en los procesos y actividades y se documentarán las acciones. (Véase 8.5.1).

Nota 1: Para referencia, consulte la versión actual de la Guía de Cambios Significativos para Excipientes Farmacéuticos de la Federación IPEC.

Nota 2: La gestión de riesgos de calidad puede utilizarse para evaluar los cambios propuestos. El nivel de esfuerzo y formalidad de la evaluación debe ser proporcional al nivel de riesgo.

Nota 3: Si se han descubierto cambios que se han implementado sin aprobación previa, entonces deben investigarse como no conformidades y evaluarse las posibles consecuencias. (Véase 10.2).

Nota 4: La subcontratación externa de un material o servicio crítico de calidad es un cambio significativo (véase 8.4.1).

7 Apoyo

7.1 Recursos

7.1.1 Generalidades

La organización debe determinar y proporcionar los recursos necesarios para satisfacer los requisitos de GDP de este Anexo.

7.1.2 Personas

No hay requisitos adicionales.

7.1.3 Infraestructura

La infraestructura deberá diseñarse, operarse, limpiarse y mantenerse para evitar contaminaciones y mezclas de excipientes.

La organización realizará una evaluación de riesgos basada en el uso previsto de la infraestructura para identificar áreas donde el excipiente esté en riesgo de contaminación por deficiencias en edificios y/o instalaciones. La evaluación de riesgos deberá considerar como mínimo lo siguiente para identificar dónde el excipiente está en riesgo de contaminación:

a) ubicación de las operaciones (por ejemplo, interna, externa),
b) Estado de Conservación del Edificio y la Instalación,

c) tamaño, construcción y ubicación adecuados,
d) capacidad para mantener un entorno de edificio e instalación adecuadamente limpios,
e) operaciones que pueden afectar la calidad del excipiente,
f) presencia de contaminantes en el aire, especialmente sustancias altamente sensibilizantes o tóxicas,
g) presencia de contaminantes ambientales, incluidos microorganismos.

Cuando no se consideren eficaces los controles existentes para minimizar los riesgos de contaminación de los excipientes, se deben documentar e implementar medidas adicionales.

Debe haber controles para asegurar que no se utilice equipo defectuoso. El equipo, incluidos los sistemas informáticos, que puedan afectar a la calidad de los excipientes deberá ser puesto en marcha antes del uso inicial para asegurar que funcione según lo previsto.

Se colocarán y construirán equipos para facilitar la limpieza y el mantenimiento. Se registrará el uso, la limpieza y el mantenimiento de equipos críticos de calidad. El estado del equipo debe ser fácilmente identificable. El equipo debe construirse de modo que las superficies de contacto no sean reactivas, aditivas ni absorbentes.

Los procesos asociados con materiales altamente sensibilizantes o tóxicos se separarán de los utilizados para los excipientes, salvo que se hayan implementado medidas para prevenir la contaminación cruzada y se haya demostrado la eficacia de dichas medidas.

La organización deberá realizar una evaluación de riesgos considerando el riesgo para la calidad de los excipientes provenientes de los servicios públicos (agua, luz, gas) y materiales de proceso (por ejemplo, nitrógeno, aire comprimido, vapor, agua, lubricantes, agentes de limpieza, etc.) utilizados en la producción, almacenamiento o transferencia de materiales. Se deben implementar medidas de control adecuadas para mitigar los riesgos identificados.

La organización debe identificar los sistemas informáticos que afecten a los Sistemas de Gestión de la Calidad o a la calidad excipiente. Estos sistemas deberán contar con controles documentados para garantizar un funcionamiento coherente, la integridad de los datos, mantenimiento, copia de seguridad o archivo, recuperación ante desastres e incluir medidas para prevenir accesos no autorizados o cambios en software, hardware o datos. Los cambios en los sistemas informatizados que

puedan afectar a la calidad de los excipientes deberán ser verificados y documentados. (Véase 6.3).

El agua, cuando se utilice en contacto con excipientes, deberá cumplir con las especificaciones escritas y ser monitorizada para confirmar que es de calidad adecuada para su uso previsto.

Nota: El uso previsto determinará qué especificaciones químicas y microbiológicas deben ser monitorizadas.

Salvo que se justifique lo contrario, el agua debe cumplir, como mínimo, las directrices de la OMS para la calidad del agua potable (potable).

Si se producen interrupciones en el suministro o desviaciones en la calidad de dicha agua, se documentará evidencia y justificación adecuada que demuestre que dichas interrupciones no han comprometido la calidad del excipiente.

El agua que entre en contacto con el excipiente deberá producirse y distribuirse de manera que evite la entrada o reflujo de contaminación en el sistema.

Cuando haya agua de múltiples calidades disponible, se debe prever para evitar confusiones.

El acceso a áreas de edificios e instalaciones designadas como áreas de acceso limitado estará controlado.

7.1.4 Ambiente para la operación de procesos

El entorno de trabajo debe ser gestionado y controlado para minimizar los riesgos de degradación o contaminación de los excipientes. Se debe documentar una evaluación de riesgos para determinar los controles necesarios. La evaluación de riesgos deberá tener en cuenta cualquier necesidad del cliente y el uso previsto del excipiente.

La evaluación de riesgos documentada deberá considerar los siguientes controles, según corresponda:

a) sistemas de tratamiento de aire,
b) entornos especiales,
c) limpieza y condiciones sanitarias,
d) segregación y eliminación de residuos,
e) Control de plagas,
f) Higiene del personal,
g) otras evaluaciones de riesgos requeridas por este Anexo.

Cuando el mantenimiento del entorno de trabajo sea crítico para la calidad del excipiente, los controles deben ser documentados.

7.1.4.1 Sistemas de tratamiento de aire

Cuando la evaluación de riesgos haya identificado la necesidad de un sistema de tratamiento de aire, debe diseñarse y mantenerse para garantizar la protección adecuada del excipiente. Se demostrará la eficacia del sistema.

Nota: La evaluación de riesgos debe tener en cuenta cualquier impacto del aire reciclado.

7.1.4.2 Entorno de ambiente controlado

Cuando la evaluación de riesgos haya identificado la necesidad de un entorno controlado, se supervisará para asegurar la calidad del excipiente. Cuando se requiera una atmósfera inerte, el gas debe tratarse como materia prima de calidad crítica (véase 8.6) o intermedio.

Si se producen interrupciones en el entorno ambiente controlado, la organización deberá realizará una investigación. Se documentarán pruebas y justificaciones adecuadas que demuestren que tales interrupciones no han comprometido la calidad del excipiente.

7.1.4.3 Condiciones Sanitarias y Limpieza

Cuando la evaluación de riesgos haya identificado la necesidad de condiciones de limpieza y sanitarias, la organización documentará procedimientos, incluyendo como mínimo la asignación de responsabilidad para la limpieza y sanitización; y definirá los detergentes y/o desinfectantes utilizados.

La unidad de calidad aprobará los agentes de limpieza y desinfección críticos para la calidad. Deben mantenerse registros de limpieza. Los residuos deben ser segregados y eliminados de manera oportuna y adecuada. Si los residuos no se eliminan inmediatamente, deben identificarse adecuadamente.

7.1.4.4 Control de plagas

Cuando en la evaluación de riesgos ha identificado la necesidad de control de plagas, la organización documentará el programa de control de plagas y definirá los responsables de la gestión del mismo.

7.1.4.5 Higiene del personal

Cuando la evaluación de riesgos ha identificado áreas en las que el excipiente está en riesgo de contaminación por parte del personal o sus actividades, la organización deberá documentar y considerar como mínimo los siguientes controles para prevenir la contaminación de los excipientes:

a) el propio personal y su atuendo, incluido el equipo de protección individual,
b) objetos sueltos, incluidos los que están en los bolsillos,
c) acceso no autorizado a áreas designadas (véase 7.1.3),
d) el posible impacto de cualquier persona con una enfermedad aparente o lesiones abiertas,
e) el almacenamiento y uso de alimentos, bebidas, medicamentos personales, productos de tabaco u artículos similares.

Se proporcionarán instalaciones para el lavado del personal que garanticen el mantenimiento de los estándares de higiene adecuados. Las instalaciones sanitarias limpias deben estar separadas de las zonas de trabajo, pero de fácil acceso. Se proporcionarán instalaciones para ducharse y/o cambiarse de ropa, cuando se identifique en la evaluación de riesgos de higiene del personal.

7.1.4.6 Iluminación

Se debe proporcionar iluminación adecuada para facilitar la limpieza, el mantenimiento y las operaciones. Cuando el excipiente esté expuesto al entorno de trabajo o almacenado, la iluminación debe ser a prueba de fracturas o protegida de otro modo.

7.1.4.7 Drenaje

En las zonas donde el excipiente está expuesto al entorno de trabajo o almacenado, los desagües deben tener un tamaño adecuado. Los desagües conectados directamente a una alcantarillada deben estar equipados con trampa de aire u otro dispositivo mecánico para evitar el sifonaje inverso.

7.1.5 Recursos de seguimiento y medición

7.1.5.1 Generalidades

Cuando se utilicen estándares de referencia primaria analíticos, se documentarán su aprobación, certificación, almacenamiento y caducidad

Además, se documentará la preparación y confirmación de los estándares de referencia primarios preparados.

7.1.5.2 Trazabilidad de las mediciones

No hay requisitos adicionales.

7.1.6 Conocimientos de la organización

La organización tendrá conocimiento de las normativas relativas al uso de los excipientes suministrados a los países donde se comercializa,

tomando nota las declaraciones de la organización sobre los usos del excipiente.

Nota: El conocimiento estaría alineado con las declaraciones hechas sobre el excipiente, sus usos previstos y los países en los que se comercializa.

Nota: Los distribuidores que venden excipientes deben verificar que el excipiente sea adecuado para la venta en los países donde lo distribuyen.

7.2 Competencia

El personal cuyo papel influye en la calidad del excipiente debe tener descripciones de puesto escritas.

Los consultores que asesoren en el envasado, prueba, distribución o almacenamiento de excipientes deberán contar con la educación, formación y experiencia suficientes o cualquier combinación de ellas para asesorar sobre el tema para el que se les contrata. Se mantendrán registros con el nombre, dirección y calificaciones de los consultores que asesoren sobre cualquier aspecto del Sistema de Gestión de Calidad y el tipo de servicio que prestan.

La organización debe:

e) garantizar que la formación, incluidos los requisitos de este Anexo en relación con la función del empleado, sea impartida por personas calificadas,
f) asegurar que la formación se realice antes de realizar las tareas asignadas,
g) Asegura que la formación incluya:
   i. Principios del GDP y el contenido de este Anexo,
   ii. el riesgo de contaminación a la calidad del excipiente,
   iii. el peligro potencial para el usuario final/paciente si un excipiente está contaminado,
   iv. el posible impacto en la calidad y el uso de los excipientes, debido a desviaciones de los procedimientos especificados,
   v. el riesgo de contaminación del excipiente por deficiencias en la higiene personal,
   vi. la notificación de fallas significativos y desviaciones respecto a los procedimientos.
h) asegurar que la formación de actualización sobre las GDP se realice con suficiente frecuencia para que los empleados estén familiarizados con los elementos aplicables de este Anexo.
i)

7.3 Toma de conciencia

La organización debe asegurarse de que las personas que trabajan bajo su control estén al tanto de:

e) la etapa desde la cual los procesos deben realizarse los bajo los requisitos de GDP definidos por este Anexo,

f) Las consecuencias de la contaminación.

g) la necesidad de aplicar los principios y procedimientos de integridad de los datos a sus actividades y acciones (véase 7.1.3 y 7.5.1).

7.4 Comunicación

Los requisitos del GDP y normativos deben comunicarse según corresponda en toda la organización.

Debe haber un procedimiento que indique a los empleados como informar rápidamente a la Unidad de Calidad, de no conformidades incidentes de calidad, etc. (véase la Sección 10.2).

Si es requerido por los clientes, se les comunicarán los detalles de los precinto de seguridad (véase la Sección 8.5.4).

La alta dirección debe ser notificada rápidamente sobre cualquier situación crítica de calidad (por ejemplo, aquellas que puedan llevar a una retirada de excipiente del mercado), de acuerdo con un procedimiento documentado.

7.5 Información documentada

7.5.1 Generalidades

El diseño, organización y documentación del sistema de calidad debe estructurarse para facilitar la comprensión común y la aplicación consistente.

El sistema de gestión de calidad de la organización debe incluir:

c) las intenciones generales y el enfoque de la organización respecto al GDP,

d) procedimientos requeridos para la conformidad con este Anexo, incluyendo los controles necesarios para la información documentada (véase 7.5.3),

e) una evaluación de riesgos documentada que defina y justifique cuando las cláusulas "según aplique" de este Anexo, no se implementen.

f) una evaluación documentada de riesgos para determinar la criticidad de los datos, los registros y su integridad para la calidad del excipiente. Los datos y registros críticos deberán cumplir, como mínimo, con los principios ALCOA de integridad de los datos.

7.5.2 Creación y actualización

Los documentos que afecten a la calidad del excipiente deben tener un propietario definido.

La Unidad de Calidad revisará y aprobará documentos que afecten a la calidad de los excipientes, incluyendo los cambios a estos documentos.

Nota: La Unidad de Calidad puede delegar esta actividad, salvo que se indique lo contrario en este caso, siempre que existan controles adecuados y estén documentados. (Véase 5.3).

La documentación electrónica debe cumplir con los requisitos mencionados anteriormente.

Si se utilizan firmas electrónicas en documentos, deben controlarse para ser tan seguras como una firma manuscrita.

Nota: Los documentos electrónicos y firmas también pueden necesitar cumplir con los requisitos regulatorios locales.

La organización debe definir qué registros, resultados e informes de las actividades de los subcontratistas se conservarán y por quién.

Los registros electrónicos estarán sujetos a los mismos controles que los requeridos para otros registros.

Nota: Esto se aplica tanto a la transferencia de registros electrónicos como a su creación.

Las entradas en los registros de calidad deben ser claras, imborrables y realizadas directamente después de realizar la actividad (en el orden realizado), fechadas, firmadas o con las iniciales de la persona que realiza el registro. Las correcciones a las entradas deberán estar fechadas, firmadas o inicialadas, dejando el dato original legible y visible. Los incumplimientos repetidos de estos requisitos para datos y registros críticos deben documentarse como una no conformidad (10.2).

7.5.3 Control de la información documentada

7.5.3.1

La información documentada requerida por el sistema de gestión de calidad y por esta Norma Internacional se debe controlar para asegurar que:

c) el personal designado aprueba los documentos para garantizar su adecuación antes de su emisión,
d) se revisan periódicamente, se actualizan según sea necesario y se vuelven a aprobar,
e) se impide el uso no intencionado de la información documentada obsoleta,

f) se aplica una identificación adecuada si los documentos se conservan para algún propósito.

El periodo de conservación del registro no será inferior a un año desde la fecha de caducidad o última reevaluación del excipiente, ni deberá ser menor a cinco años desde la fecha de fabricación.

Los Certificados de Análisis (CoAs) y los Certificados de Conformidad (CoC) son registros necesarios para garantizar la trazabilidad del excipiente hasta el fabricante. Se deben implementar procedimientos documentados para garantizar el control de los Certificados.

7.5.3.2

No hay requisitos adicionales.

8 Operación

8.1 Planificación y control operacional

La organización debe planificar, implementar y controlar los procesos (véase 4.4) necesarios para cumplir con los requisitos de provisión de productos y servicios, y para llevar a cabo las acciones determinadas en la Cláusula 6, mediante:

f) documentar programas de análisis para materiales de calidad crítica, intermedios y excipientes que incluyan especificaciones adecuadas, planes de muestreo, análisis y procedimientos de liberación,
g) implementar programas de control ambiental e higiene identificados en el apartado 7.1.4 para minimizar los riesgos de contaminación del excipiente,
h) procedimientos documentados que describan las actividades relacionadas con el almacenamiento y distribución de excipientes,
i) implementar las acciones identificadas a partir de las evaluaciones de riesgos descritas en otras secciones de este Anexo.

8.2 Requisitos para productos y servicios

8.2.1 Comunicación con el cliente

La comunicación con los clientes debe incluir:

f) notificación de cambios significativos (véase también 6.3 y 8.2.2),
g) notificación de desviaciones críticas que se conozcan tras la entrega del excipiente (véase 8.2.2, 8.2.3 y 8.2.4),
h) notificación de recuperación de excipientes del mercado,
i) la transferencia de la información de calidad o regulatoria, desde el fabricante original del excipiente al cliente.

j) notificación de inspecciones regulatorias.

Los organismos certificadores deben ser notificados sobre las inspecciones regulatorias para que los detalles puedan incluirse en el próximo informe de auditoría EXCiPACT.

Se deben proporcionar los Certificados de Análisis, que se pueden rastrear hasta el CoA del fabricante original, para cada lote enviado.

La identidad del fabricante original y el lugar de producción deben comunicarse al cliente.

La organización debe establecer un sistema para la publicación de los informes de auditoría de EXCiPACT a los clientes, incluyendo cualquier plan de acción acordado con los Organismos de Certificación.

Los informes de auditoría de EXCiPACT no serán censurados.

Nota: Si el informe de auditoría contiene información confidencial, la organización puede solicitar al organismo de certificación que vuelva a emitir el informe tras la eliminación o codificación de los detalles específicos, siempre que no se eliminen asuntos relevantes. (véase también ISO 17021-1 Anexo, secciones 8.4 y 9.4.8.3).

8.2.2 Determinación de los requisitos para los productos y servicios

Al determinar los requisitos de los productos y servicios que se ofrecerán a los clientes, la organización debe asegurarse de que:

a) Los requisitos para productos y servicios se redefinen, incluyendo:

1) cualquier requisito legal y regulatorio aplicable.

La organización documentará estos requisitos y demostrará cómo los cumplen. Cualquier registro o licencia que posean deberá mantenerse actualizado.

Nota: Respecto a ISO 9001:2015 8.2.2 a), i), los requisitos legales y regulatorios pueden incluir, por ejemplo, requisitos generales compéndiales, incluyendo TSE/BSE, disolventes residuales, impurezas elementales.

8.2.3 Revisión de los requisitos para los productos y servicios

No hay requisitos adicionales.

8.2.4 Cambios en los requisitos para los productos y servicios

Se deben definir los cambios que requieran notificación y/o aprobación previa documentada por parte del cliente.

8.3 Diseño y Desarrollo de productos y servicios

No hay requisitos adicionales.

8.3.1 Generalidades

No hay requisitos adicionales.

8.3.2 Planificación de diseño y desarrollo

No hay requisitos adicionales.

8.3.3 Entradas para el diseño y desarrollo

No hay requisitos adicionales.

8.3.4 Controles del diseño y desarrollo

No hay requisitos adicionales.

8.3.5 Salidas del diseño y desarrollo

No hay requisitos adicionales.

8.3.6 Cambios del diseño y desarrollo

No hay requisitos adicionales.

8.4 Control de procesos, productos y servicios suministrados externamente

8.4.1 Generalidades

Cuando se subcontraten pruebas u otras operaciones que puedan afectar a la calidad del excipiente, la organización debe definir:

g) la responsabilidad sobre la calidad y las medidas de control dentro del sistema de gestión de la calidad,
h) los principios aplicables del GDP de acuerdo con este Anexo que se aplicarán a esas operaciones.

Se identificarán y justificarán materiales y servicios críticos de calidad.

Nota: Las técnicas de evaluación de riesgos son una forma útil de identificar materiales y servicios críticos de calidad.

Los proveedores de materiales y servicios críticos de calidad deben ser aprobados por la Unidad de Calidad tras una evaluación documentada del sistema de gestión de calidad del proveedor, incluyendo pruebas adecuadas de que pueden cumplir consistentemente con los requisitos acordados.

Si se subcontraten un material o servicio crítico de calidad, la organización deberá;

a) realizar una evaluación de riesgos para determinar los estándares y secciones relevantes de este anexo que deben aplicarse a la actividad (véase 4.4),
b) tener una aceptación por escrito de que el proveedor acepta cumplir con los requisitos, y
c) tener pruebas de que el proveedor ha implementado los requisitos (véase 9.2.1),

La organización debe exigir que los fabricantes contratados o laboratorios cumplan con las secciones pertinentes de este Anexo. (Véase 4.4).

Se deben disponer de especificaciones de materiales de embalaje primarios. Cuando el excipiente se vuelve a empaquetar, un procedimiento escrito debe definir claramente los materiales primarios de embalaje para cada excipiente individual en función de las propiedades y estabilidad del excipiente.

8.4.2 Tipo y alcance de control

La organización deberá:

e) definir la responsabilidad de la calidad y las medidas de control dentro del sistema de gestión de la calidad,
f) comunicar los principios aplicables de las GDP de acuerdo con este Anexo que se aplicarán a dichas operaciones.

Cuando se subcontraten operaciones de fabricación, pruebas u otras que puedan afectar a la calidad de los excipientes, la organización deberá demostrar que los principios aplicables de las GDP de acuerdo con este Anexo se aplican a dichas operaciones.

Los materiales críticos de calidad entrantes (incluidas las etiquetas preimpresas) deberán ser puestos en cuarentena física o administrativa hasta que hayan sido analizados o verificados y aprobados para su uso. Cuando la cuarentena no sea factible, el distribuidor del excipiente deberá establecer un acuerdo con el proveedor para que se le notifique el material que no cumpla con las especificaciones.

Nota: Esto se aplica a la recepción de materiales subcontratados.

La organización debe definir y documentar los controles utilizados para verificar la identidad y calidad del producto adquirido.

El muestreo se realizará conforme a un procedimiento documentado diseñado para prevenir la contaminación.

Los materiales que no sean muestreados deben contar con controles alternativos para garantizar su calidad.

Las entregas al por mayor deben tener controles para minimizar los riesgos de contaminación.

8.4.3 Información para proveedores externos

La organización comunicará a proveedores externos sus requisitos para:

g) notificación de subcontratación u otros cambios significativos en materiales que puedan afectar potencialmente la calidad de los excipientes.

8.5 Producción y prestación del servicio

8.5.1 Control de la producción y la prestación del servicio

Las condiciones controladas deben incluir, según corresponda:

a) *La disponibilidad de información documentada que defina,*

1) Para el reempaquetado, se pondrán a disposición instrucciones escritas para el operador.

Se deben conservar los registros de cada lote de excipiente reenvasado e incluir información relacionada con la producción y el control del lote. Cuando sea crítico para la calidad del excipiente, los registros incluirán:

- Fecha/hora en que se completó cada paso o registro de fechas/horas de los parámetros clave,
- identificación de personas que realicen o revisen cada operación o parámetro de control,
- identificación de los principales equipos y líneas utilizadas,
- limpieza de equipos y utensilios,
- conformidad con los rangos operativos especificados,
- insumos de materiales que permita la trazabilidad (por ejemplo, número de lote y cantidades de material, hora en que se añadió, etc.),
- descripción del muestreo realizado,
- en los resultados de control de procesos y laboratorio,
- registros de control del etiquetado,
- fallas, desviaciones y sus investigaciones,
- resultados de la inspección final del excipiente.

Los registros de uso crítico de equipos de calidad deben permitir determinar la secuencia de las actividades de limpieza, mantenimiento y producción. Cuando se utilice un equipo multiusos, los registros deben identificar el uso previo.

Los controles de envasado y etiquetado deberán estar documentados y garantizar que:

- Las instalaciones de envasado y etiquetado se inspeccionan inmediatamente antes de su uso para asegurar que se hayan retirado los materiales que no son necesarios para la operación actual,
- se imprimen y emiten etiquetas correctas que contienen la información correcta,
- la información en la etiqueta será indeleble,
- la etiqueta correcta se aplica a todos los recipientes,
- Las etiquetas sobrantes se destruyen inmediatamente o se devuelven a un almacenamiento controlado.

b) *La disponibilidad y uso de recursos adecuados de monitorización y monitoreo,*

No hay requisitos adicionales.

c) *La implementación de actividades de seguimiento y monitoreo....,*

Los métodos de muestreo deben estar documentados y definir el momento y el lugar de muestreo, asegurándose de que la muestra sea representativa y claramente etiquetada. Las muestras en proceso no deben devolverse a producción para su incorporación al lote final.

d) *El uso de infraestructuras y entornos adecuados para el funcionamiento de los procesos,*

La organización diseñará y justificará los procedimientos de limpieza y desinfección de equipos y aportará pruebas de su eficacia.

El equipo y utensilios deben limpiarse y, cuando sea crítico para la calidad del excipiente, desinfectarse. Se debe identificar el estado de limpieza/desinfección del equipo.

La frecuencia de la limpieza del equipo será determinada por la organización y justificada.

e) *El nombramiento de personas competentes, incluyendo cualquier calificación requerida,*

No hay requisitos adicionales.

f) *La validación y revalidación periódica de la capacidad para lograr los resultados planificados del proceso para producción y prestación de servicios, cuando el resultado no pueda ser verificado mediante monitorización y monitoreo posteriores,*

Cuando la intención de mezclar es asegurar la uniformidad del lote final, se demostrará que dicho procesamiento logra un estado de homogeneidad.

g) *La implementación de acciones para prevenir errores humanos,*

No hay requisitos adicionales.

h) *La implementación de actividades de liberación, entrega y post-entrega*.

No hay requisitos adicionales.

8.5.2 Identificación y trazabilidad

El fabricante original, los intermediarios y las operaciones de manejo del excipiente deben ser rastreables. La identidad del fabricante original se comunicará a los clientes. Los contenedores de almacenamiento deben identificarse y marcar con su contenido.

Los registros permitirán la trazabilidad del proveedor del excipiente a los clientes iniciales, y viceversa.

Nota: El stock poseído por terceros, por ejemplo, almacenes subcontratados o stocks de consignación, deben incluirse en los sistemas de trazabilidad.

La organización debe garantizar que exista un proceso para comunicar el origen y la trazabilidad del excipiente al cliente.

Las etiquetas excipientes incluirán como mínimo:

a) el nombre del excipiente y el grado si procede,
b) el nombre y dirección de la organización,
c) el número de lote,
d) Cualquier condición especial de almacenamiento, si corresponde.

8.5.3 Propiedad perteneciente a clientes o proveedores externos

Los materiales suministrados por el cliente o almacenados en su nombre estarán controlados en la misma medida que los materiales adquiridos, salvo que se acuerde lo contrario por escrito con el cliente.

8.5.4 Preservación

Se deben mantener las condiciones de almacenamiento. Deben ser monitorizados y registradas si son críticas para el mantenimiento del envase o para las características de calidad de los excipientes. Se deben evaluar las desviaciones respecto a las condiciones de almacenamiento especificadas. Se deben definir procedimientos de almacenamiento y manejo para proteger los recipientes, las etiquetas y los cierres, minimizar el riesgo de contaminación, daño o deterioro del excipiente y prevenir evitar mezclas.

Debe disponerse de un sistema en el sitio, para garantizar que el excipiente se suministre dentro de su fecha de expiración y/o re-evaluacón.

A los proveedores de servicios de transporte se les proporcionarán las condiciones controladas necesarias para mantener las condiciones requeridas.

Para el transporte a granel se justificarán y aplicarán procedimientos de limpieza verificados. Se conservarán los registros de limpieza.

Se deberá suministrar a las compañías de transporte una lista de cargas anteriores restringidas y/o permitidas.

Se deben tomar medidas, como sellos a prueba de manipulación, para proporcionar pruebas de acceso no autorizado a los materiales transportados.

Cuando el excipiente se vuelva a envasar, la selección de los sistemas de envasado del excipiente será justificada y documentada por la organización.

El sistema de envasado del excipiente deberá incluir las siguientes características:

a) especificaciones de envase escritas, incluyendo cualquier condición especial de almacenamiento necesaria para preservar el envase,
b) recipientes que no interactúan ni contaminan el excipiente,
c) sellos de prueba de manipulación, salvo que una justificación por escrito demuestre que no son factibles de aplicar,
d) Cuando los recipientes deban reutilizarse para el excipiente, se aplicarán procedimientos de limpieza verificados, incluyendo medios para eliminar etiquetas anteriores. Se conservarán los registros de limpieza.

Nota: Un sello a prueba de manipulación debe tener un diseño distintivo y poseer características identificativas únicas que sean difíciles de replicar. Cada sello a prueba de manipulación debe ser rastreable hasta el fabricante del excipiente y, cuando sea posible, contabilizado por el fabricante del excipiente y no debe ser reutilizable una vez roto el sello.

8.5.5 Actividades posteriores a la entrega

No hay requisitos adicionales.

8.5.6 Control de los cambios

Véase la Sección 6.3.

8.6 Liberación de productos y servicios

Los métodos de prueba deben estar documentados y ser adecuados para su propósito previsto.

Si la organización afirma que el excipiente cumple con una farmacopea o un compendio oficial, entonces:

- Los métodos analíticos compéndiales deben verificarse según un protocolo definido y reportarse como un registro de calidad,
- Las pruebas analíticas no compéndiales deberán ser validadas para demostrar que son al menos equivalentes a las de los compendios,
- El método deberá cumplir con los capítulos generales y avisos aplicables
- Se deberá asignar la responsabilidad de revisar la farmacopea actualizada o el compendio oficial.

Se deben establecer procedimientos escritos para el monitoreo y control de y controlar las características de calidad de los excipientes. Estos deben incluir, según sea aplicable:

a) controles de laboratorio, incluyendo la preparación y uso de soluciones de laboratorio, estándares de referencia,
   i. Los controles de laboratorio deben incluir los datos completos derivados de las pruebas necesarias para asegurar el cumplimiento de especificaciones y estándares. Los registros de estos controles incluir:
      - identificación y trazabilidad de muestras,
      - método de prueba utilizado,
      - datos en bruto, incluyendo la preparación de la muestra,
      - cálculos realizados,
      - resultados de pruebas y cómo se comparan con las especificaciones establecidas,
      - Nombre de la persona que realizó cada prueba y la(s) fecha(s) en que se realizaron.
   ii. Debe haber un procedimiento documentado y registros para la preparación de reactivos y soluciones de laboratorio. Los reactivos y soluciones deben estar etiquetados con el nombre, concentración y fecha de caducidad.
   iii. Los estándares de referencia primarios y los reactivos adquiridos deben verificarse al recibirlos y almacenarse adecuadamente. Debe haber un procedimiento documentado para la calificación de los estándares de referencia secundarios frente a los estándares de referencia primarios que incluya su preparación, aprobación y almacenamiento. Se debe definir el periodo de reevaluación para los estándares de referencia secundarios y cada lote debe ser periódicamente de acuerdo con un procedimiento documentado.

b) control analítico de excipientes y liberación,
   i. Debe existir un procedimiento para garantizar se evalúe que la documentación es adecuada, además de la conformidad de los resultados de las pruebas con las especificaciones, antes de la liberación del excipiente terminado. La Unidad de Calidad será responsable de la liberación del excipiente terminado. (Véase 5.3).
   ii. Si se utilizan muestras compuestas, debe haber evidencia documentada de que son representativas del lote.

c) Investigación de resultados de pruebas fuera de especificación,
   i. los resultados de las pruebas fuera de especificación (OOS) deben ser investigados y documentados de acuerdo con un procedimiento documentado.
   Cuando no exista una causa asignable para invalidar los resultados/datos originales, el procedimiento OOS debe definir como mínimo lo siguiente:
      a) técnicas estadísticas que se deben utilizar y bajo qué circunstancias,
      b) criterios para el uso de resultados de reevaluación y/o remuestreo,
      c) criterios para el remuestreo.

   Los resultados confirmados fuera de especificación deben tratarse como una no conformidad.

d) la retención de muestras de cada lote del excipiente,
   i. Cuando se reempaquete, se conservará una muestra representativa de cada lote del excipiente, salvo que se justifique y documente lo contrario,
   ii. Para los excipientes envasados, el periodo de retención debe ser justificado y sustentado en la fecha de caducidad o reevaluación del excipiente,
   iii. Para excipientes a granel, el periodo de retención estará justificado y se basará en el intervalo de caducidad o reevaluación, o en la duración del envío al cliente,
   iv. Debe almacenarse en un lugar seguro, de fácil acceso y en condiciones compatibles con las condiciones recomendadas para el excipiente terminado,
   v. El tamaño de la muestra debe ser al menos el doble de la requerida para realizar pruebas completas de especificación.

e) preparación y emisión de Certificados de Análisis, el Certificado de Análisis debe incluir como mínimo[10]:
   - el nombre del excipiente y, es aplicable, el grado y referencia compendial,
   - el nombre del distribuidor,
   - la fecha de fabricación,
   - el lote o número de lote,
   - la fecha de caducidad, de repetición de la prueba o reevaluación,
   - una declaración de conformidad con la especificación requerida,
   - los resultados analíticos específicos del lote, salvo que se indique y explique lo contrario,
   - los criterios de aceptación,
   - la referencia del método analítico,
   - la identidad de la persona autorizada que aprobó el Certificado de Análisis.

El nombre y la dirección originales del fabricante deben comunicarse al cliente.

f) Una evaluación de la estabilidad del excipiente.
   i. Cuando los excipientes se reempaquetan, debe haber evidencia documentada de que su estabilidad no se ha visto afectada negativamente y se justifican fechas de caducidad o intervalos de reevaluación especificados.

Nota: La Guía de Estabilidad IPEC ilustra métodos adecuados para determinar la estabilidad excipiente.

8.7 Control de las salidas no conformes

8.7.1

La mezcla de lotes contaminados o adulterados para reducir la contaminación o adulteración por debajo de un límite aceptable o detectable no es aceptable según este Anexo.

La organización debe gestionar los resultados no conformes de una o más de las siguientes maneras:

g) rechazo,

h) reclasificación (por ejemplo, a un no excipiente o cuando el lote cumple los requisitos de otro cliente),

i) devolución del material al fabricante original,

[10] Véase también la Guía del Certificado de Análisis del IPEC para excipientes farmacéuticos

j) Destrucción.

Debe haber procedimientos para la retención, prueba y reducción del grado de excipientes no conformes.

Se deben investigar los incidentes de no cumplimiento para evaluar el impacto en otros lotes/productos y en los procesos y actividades validados (véase la Sección 10.2).

Las quejas de los clientes y la información sobre posibles defectos deben ser investigadas y documentadas sistemáticamente, con base en un procedimiento escrito con responsabilidades asignadas. Las reclamaciones de los clientes sobre la calidad del excipiente, que no son responsabilidad del distribuidor, deben ser comunicadas al fabricante original para su investigación y su respuesta comunicada al cliente.

Debe haber un procedimiento documentado que defina cómo gestionar recuperación de excipientes del mercado. Se deben identificar a las autoridades reguladoras y otras partes interesadas que requieran ser notificación de recuperación del producto del mercado. Todos los procesos de recuperación del producto del mercado deben ser documentados, notificados al fabricante original, a las autoridades reguladoras según corresponda y se deben conservar los registros. Los excipientes retirados deben ser identificados y puestos en cuarentena. El proceso de recuperación debe ser evaluado periódicamente para verificar su efectividad.

Nota: En Estados Unidos, el término 'retiro del producto' tiene implicaciones regulatorias específicas, y es más común usar el término 'recuperación' para el procedimiento descrito anteriormente (véase glosario en la sección de recordatorio).

Las recuperaciones deben notificarse al Organismo de Certificación sin demora injustificada.

Nota 1: Los detalles de la recuperación se deben incluir en el próximo informe de auditoría de EXCiPACT.

Nota 2: El organismo certificador debe informar a EXCiPACT asbl sobre la recuperación.

Los excipientes devueltos deberán ser identificados y controlados para evitar su uso involuntario o su liberación para la venta hasta que la Unidad de Calidad haya completado una evaluación documentada de su calidad. Cuando se haya confirmado la conformidad de un excipiente devuelto y la intención sea poner el Excipient devuelto a disposición para su venta a otro cliente farmacéutico, la evaluación debe considerar su integridad y conformidad con las condiciones requeridas de almacenamiento y/o transporte a lo largo de toda la cadena de

suministro. Los registros deben garantizar la trazabilidad, incluir el motivo de la devolución y la decisión tomada sobre la nueva disposición.

8.7.2

No hay requisitos adicionales.

9 Evaluación del desempeño

9.1 Seguimiento, medición, análisis y evaluación

9.1.1 Generalidades

No hay requisitos adicionales.

9.1.2 Satisfacción del cliente

No hay requisitos adicionales.

9.1.3 Análisis y evaluación

No hay requisitos adicionales.

9.2 Auditoría interna

9.2.1

La organización debe realizar auditorías internas a intervalos planificados para determinar si el sistema de gestión de calidad

c) cumple con los requisitos de este Anexo.

Nota: Los proveedores subcontratados de materiales o servicios críticos de calidad pueden incluirse en los planes de auditoría interna (véase 8.4.1)

9.2.2.

No hay requisitos adicionales.

9.3 Revisión por la dirección

9.3.1 Generalidades

La revisión del sistema de gestión de calidad de la organización garantizará su continuidad de idoneidad, adecuación, eficacia y alineación con este Anexo.

9.3.2 Aportaciones para la revisión de la dirección

La revisión del sistema de gestión por parte de la dirección se debe planificar y llevará a cabo teniendo en cuenta:

c) Información sobre el rendimiento y la eficacia del sistema de gestión de la calidad, incluyendo tendencias en:

8) Resultados de pruebas fuera de la vista y otras fuentes de variación en las pruebas y resultados de laboratorio.

9) verificación de que los cambios significativos cumplieron el propósito previsto, especialmente en relación con la calidad y seguridad de los excipientes.

g) nuevos requisitos regulatorios revisados o propuestos,

h) la idoneidad de la política de calidad. (Véase 5.3).

9.3.3 Salidas de la revisión por la dirección

Los resultados de la revisión por la dirección deben incluir decisiones y acciones relacionadas con:

d) mejoras necesarias debido a la revisión de los requisitos regulatorios,

e) Cualquier actualización necesaria de la política de calidad.

Nota: Los cambios necesarios identificados en las revisiones por la dirección deben evaluarse e implementarse mediante el procedimiento de control de cambios. (Véase 6.3).

10 Mejora

10.1 Generalidades

La organización debe evaluar si los planes de corrección, las acciones correctivas y la mejora continua deben gestionarse en el marco de la Planificación de Cambios (véase la Sección 6.3).

10.2 No conformidad y accione correctiva

No hay requisitos adicionales.

10.3 Mejora continua

No hay requisitos adicionales

EXCiPACT

Anexo GWP a ISO 9001:2015
Requisitos adicionales para
Excipientes farmacéuticos

Revisión 2025

Prólogo de este anexo

Hay muchas organizaciones implicadas en la cadena de suministro de excipientes, incluidos almacenes, que reciben, almacenan y envían los excipientes en los paquetes originales tal como se recibieron, sin ningún cambio en los envases o etiquetas. Cuando estas organizaciones ya están registradas bajo la ISO 9001:2015, "Sistemas de Gestión de la Calidad – Requisitos", pueden evaluarse simultáneamente según la ISO 9001:2015 y los requisitos aquí establecidos. Este Anexo a la ISO 9001:2015 se basa en la parte de la versión actual del Anexo de Buenas Prácticas de Distribución (GDP) de EXCiPACT para Excipientes Farmacéuticos, que se aplica al, almacenamiento y transporte de excipientes envasados. A lo largo de este Anexo, el término Buenas Prácticas de Almacenamiento (GWP) se refiere a las buenas prácticas asociadas con la recepción, almacenamiento, envío y transporte de excipientes farmacéuticos en los recipientes originales, y que no están reetiquetados.

Nota: El alcance de este Anexo está completamente alineado con las columnas de la Guía de Aplicabilidad de la Federación IPEC titulada "Almacenamiento / Distribución".
El texto principal que sigue se basa en los encabezados de la ISO 9001:2015 y detalla los requisitos de GWP excipientes farmacéuticos.

Los textos en negrita son encabezados ISO 9001:2015

Los Textos Estándar son requisitos de GWP.

Los textos en cursiva se toman directamente de la ISO 9001:2015 para dar contexto a las declaraciones del Anexo que siguen inmediatamente.

Para una comprensión completa, este Anexo debe leerse junto con la ISO 9001:2015, que puede adquirirse a través de www.iso.org.

0 Introducción

Este documento es un anexo a la ISO 9001:2015. Las organizaciones que requieran la certificación para este Anexo deberán poseer un certificado ISO 9001:2015, emitido bajo la acreditación de un miembro del Foro Internacional de Acreditación, un Organismo Nacional de Acreditación, y que cubra la recepción, almacenamiento, envío y transporte de productos excipientes. Para las organizaciones que posean un certificado ISO 9001:2015 vigente, y para la recertificación, se podrá

realizar una evaluación conforme a los requisitos de este Anexo y de la ISO 9001:2015 simultáneamente.

NOTA: Cada vez más los usuarios de excipientes farmacéuticos están obligados por las autoridades reguladoras a incluir auditorías de sus proveedores en su proceso de calificación de proveedores. El objetivo de la certificación según estos estándares es reducir el número de estas auditorías para los usuarios. La certificación EXCiPACT puede no ser siempre suficiente para los requisitos de calificación de todos los proveedores, por lo que aún pueden requerirse auditorías de proveedores de excipientes.

0.1 Generalidades

El almacenamiento de excipientes se llevará a cabo de acuerdo con los principios del GWP, conforme a este Anexo. El objetivo del GWP para excipientes es garantizar que:

- La recepción, almacenamiento, envío y transporte de excipientes en embalaje cerrado mantiene el material con las características de calidad deseadas,
- asegura la integridad del producto, trazabilidad y calidad constante,
- evita la contaminación del producto, y
- se asegura que se mantengan los registros adecuados.

Las normativas locales pueden tener requisitos específicos, que se aplicarán además de este estándar.

A lo largo de este documento, las referencias a "GWP para excipientes farmacéuticos" se denominarán "GWP" y "excipientes" para significar "excipientes farmacéuticos".
Un excipiente solo puede ser asignado como grado farmacéutico cuando cumple con su especificación farmacopea (si existe para el excipiente específico) y/o con los requisitos regulatorios apropiados, y es fabricado, empaquetado, reempaquetado y manipulado conforme a los GMP, GDP y GWP del excipiente (por ejemplo, GDP excipiente IPEC, excipiente GTDP DE LA OMS, NSF/IPEC/ANSI 363).

Los excipientes, incluidos los coprocesados y otros tipos de excipientes sin especificación farmacopea, pueden seguir siendo adecuados para uso farmacéutico si existe una especificación acordada y si cumplen los requisitos para un GMP y GDP apropiados.

Esta norma puede aplicarse al almacenamiento de excipientes estériles y materiales auxiliares farmacéuticos (PAMs). Los PAMs son materiales utilizados en procesos para fabricar productos medicinales, ingredientes

farmacéuticos activos (API) y sustancias farmacéuticas[11]. No se incluyen intencionadamente en el producto final y, por tanto, no se administran al paciente. Sin embargo, los niveles residuales que no pueden eliminarse pueden permanecer en el producto medicinal, API o sustancia farmacéutica. Por lo tanto, los PAMs pueden necesitar almacenarse conforme a los principios del GWP, incluyendo la prevención de contaminaciones. Una guía aparte ofrece más detalles sobre cómo aplicar este estándar a las PAMs[12].

Este documento incluye requisitos adicionales que respaldan la aplicación del GWP en la recepción, almacenamiento, envío y transporte de excipientes empaquetados.
Los encabezados de las secciones son consistentes con los de la ISO 9001:2015. Cuando una lista no comienza por "a)", entonces es una adición al texto del párrafo correspondiente en ISO 9001; por ejemplo, en la versión 5.11, donde la lista empieza por "k"). Cuando se hace referencia a ISO 9001, esto significa ISO 9001:2015.

La certificación conforme a los requisitos de este Anexo solo está permitida si se han almacenado lotes o muchos excipientes en la instalación.

0.2 Principios de la Gestión de la Calidad

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

0.3 Enfoque por procesos

0.3.1 Generalidades

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

0.3.2 Ciclo Planificar-Hacer- Verificar -Actuar

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

0.3.3 Enfoque basado en el riesgo

El almacenamiento y transporte de excipientes depende de la naturaleza de la infraestructura, las condiciones climáticas y el envase utilizado, por lo que no es posible adoptar un enfoque "único" para definir el GWP de excipiente. En tales circunstancias, utilizar evaluaciones de riesgos por

[11] Los PAP pueden utilizarse en la fabricación de excipientes, pero corresponde a cada fabricante de excipientes decidir si esta definición de GMP es adecuada y debe aplicarse a esos materiales.

[12] https://www.excipact.org/publications.html

parte del distribuidor excipiente identificará aquellos aspectos almacenamiento y transporte que requieren la implementación de controles GWP para minimizar las amenazas a la calidad del excipiente, la seguridad del paciente y el cumplimiento normativo. El almacenamiento y el transporte pueden conllevar riesgos adicionales relacionados con la selección de materiales, errores de etiquetado y documentación que pueden depender en gran medida de errores humanos. Por ello, este Anexo se utiliza ampliamente para realizar y documentar evaluaciones de riesgos y sus planes de acción. Estas evaluaciones de riesgos y los resultados de cualquier acción identificada, forman una parte clave del sistema de gestión de calidad y su documentación.

Existen muchos enfoques y herramientas adecuadas para la evaluación de riesgos, y el operador del almacén puede utilizar aquellas que mejor se adapten a sus circunstancias.

Nota: Las metodologías detalladas en el ICH Q9 pueden aplicarse a este Anexo.

0.4 Relación con otras normas de Sistemas de Gestión

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

Sistemas de Gestión de la Calidad y GWP – Requisitos

1 Objetivo y campo de aplicación

El alcance de este Anexo es la adición de los requisitos de GWP para excipientes a la ISO 9001:2015. Estos principios deben aplicarse a la recepción, almacenamiento, emisión y transporte de excipientes que permanezcan en el embalaje original tal como se reciben en el almacén. (Véase 4.3).

Estos requisitos adicionales de GWP también pueden aplicarse al almacenamiento de PAMs.

El anexo y su uso

Para más información sobre los requisitos de este Anexo, consulte la edición actual de la Guía de Buenas Prácticas de Distribución de IPEC para Excipientes Farmacéuticos.

2 Referencias normativas

ISO 9001:2015 Sistemas de gestión de la calidad – Requisitos.

3 Términos y definiciones

Véase el Apéndice 1 "Definiciones y Glosario".

Excipientes farmacéuticos

Los excipientes farmacéuticos son sustancias distintas del Ingrediente Farmacéutico Activo que han sido evaluadas adecuadamente para su seguridad y que se incluyen intencionadamente en un sistema de administración de fármacos.

4 Contexto de la organización

4.1 Comprensión la organización y de su contexto

La organización debe definir y registrará su enfoque hacia el GWP como cuestiones internas. Los asuntos externos e internos incluirán servicios subcontratados (véase 8.4), que pueden afectar a la calidad de los excipientes y sobre los que la organización tiene control y responsabilidad.

4.2 Comprensión las necesidades y expectativas de las partes interesadas

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

Nota: Las autoridades reguladoras que rigen los productos farmacéuticos deben incluirse como parte interesada, incluso si no tienen jurisdicción directa sobre la organización.

4.3 Determinación del alcance del Sistema de gestión de la calidad

Este Anexo incluye requisitos adicionales a los para fines de certificación ISO 9001 y permite a las organizaciones demostrar conformidad con el GWP para el almacenamiento y transporte de excipientes.

La organización establecerá y mantendrá documentación o referencias de apoyo que definan hasta qué punto este Anexo se aplica a su sistema de gestión de la calidad, sus procesos empresariales y la infraestructura.

Nota: Los principios GWP de este anexo pueden aplicarse a la prestación de servicios GWP. Sin embargo, en el contexto de este anexo solo se hace referencia a "Producto".

4.4 Sistema de Gestión de la Calidad y sus procesos

4.4.1

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

4.4.2

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

4.4.3

La documentación del sistema de gestión de calidad incluirá:

a) las intenciones generales y el enfoque de la organización respecto a GWP.
b) procedimientos documentados requeridos para cumplir con este Anexo.
c) evaluación(es) documentada(s) de riesgos que defina y justifique cuando las cláusulas "si/ si es aplicable " en este Anexo no se implementen.

Cuando se subcontraten almacenes, almacenamiento y otras operaciones, la organización debe definir:

- el alcance de las actividades subcontratadas,
- los críticos para la calidad,
- las responsabilidades de calidad, y
- las medidas de control dentro del sistema de gestión de calidad (véase también 8.4),

y demostrar que los principios de GMP aplicables de acuerdo con este Anexo se aplican a esas operaciones.

NOTA 1: Las operaciones subcontratadas serán auditadas como parte de las auditorías GWP de EXCiPACT cuando se incluyan en el Alcance de la Certificación (véase Anexo ISO 17021, Sección 9.1.1).

NOTA 2: La gestión del riesgo de calidad puede ser útil para identificar y priorizar áreas de mejora continua.

5 Liderazgo

5.1 Liderazgo y compromiso

5.1.1 Generalidades

La alta dirección debe demostrar liderazgo y compromiso respecto al sistema de gestión de la calidad mediante:

k) asegurando que se establezcan los objetivos del las GWP, monitoreo y evaluado periódicamente (véase también 9.3),

l) comunicando a la organización la importancia de cumplir con los requisitos de este Anexo.

5.1.2 Enfoque al cliente

La alta dirección deberá demostrar liderazgo y compromiso respecto al enfoque al cliente asegurando que:

d) se determinan los requisitos del cliente relacionados con las GWP para excipientes farmacéuticos, se acuerdan con el cliente y se cumplen.

5.2 Política

5.2.1 Establecimiento de la Política de Calidad

La alta dirección deberá establecer, implementar y mantener una política de calidad que:

e) incluye un compromiso de cumplir con los requisitos del GWP.

5.2.2 Comunicación de la Política de Calidad

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

5.3 Roles, responsabilidades y autoridades en la organización.

Nota: Dado el tamaño y la naturaleza de las operaciones de almacenamiento y transporte, puede que no exista un puesto de calidad a tiempo completo en el lugar de trabajo como algo habitual. No obstante, deben cumplirse las siguientes responsabilidades.

La alta dirección asignará la autoridad y responsabilidad de:

f) una persona o representante responsable de calidad que será como mínimo responsable de:
- asegurar que las actividades críticas de calidad se identifican y llevan a cabo como está definido,
- aprobar proveedores de materiales y servicios críticos de calidad,
- asegurar que las desviaciones y reclamaciones significativas han sido completamente investigadas, aprobadas y documentadas,
- asegurar que se implementen acciones correctivas para abordar riesgos y oportunidades,

- asegurar que los excipientes se segreguen si no son aptos para su liberación,
- aprobar cambios significativos, (véase 6.3),
- desarrollar e implementar un programa de auditoría interna,
- asegurar que los proveedores de servicios externos o subcontratados aceptan cumplir con las secciones pertinentes de este Anexo,
- asegurar la promoción y concienciación en toda la organización de los requisitos regulatorios relativos al almacenamiento y transporte de excipientes.
- asegurando que los datos y registros críticos de calidad se ajusten, como mínimo, a los principios de integridad de los datos de ALCOA.

6 Planificación

6.1 Acciones para abordar riesgos y oportunidades

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

Nota: La ISO 9001 ya no utiliza el término "acción preventiva" porque ha sido reemplazado por la aplicación del pensamiento basado en riesgos (véase 0.3.3). La acción preventiva y la mitigación de un riesgo existente en nuevas situaciones tienen el mismo resultado.

6.2 Objetivos de calidad y planificación para lograros

Los objetivos de calidad deberán:

h) incluir objetivos para el cumplimiento de los requisitos de este Anexo.

6.3 Planificación de cambios

Debe contar un procedimiento documentado que defina las responsabilidades y requisitos para la evaluación y aprobación de cambios que puedan afectar la calidad del excipiente o cualquier registro regulatorio. La organización debe definir los criterios para un cambio significativo. La evaluación y aprobación de los cambios debe realizarse antes de la implementación. La persona responsable de calidad o el designado debe aprobar los cambios significativos que puedan afectar a la calidad del excipiente. Cuando se determine que el impacto en la calidad del excipiente es significativo, dichos cambios deberán comunicarse con antelación siempre que sea posible a los clientes y, en caso contrario, a los fabricantes de excipientes y/o a las autoridades

regulatorias (véase 8.2.1). Se deben conservar los registros del proceso de control de cambios.

Se debe evalar el impacto de los cambios en los procesos y actividades y se documentarán las acciones. (Véase 8.5.1).

Nota: Los usuarios de Excipient deben conocer los cambios significativos para poder evaluar el impacto en la calidad de sus productos que contienen el excipiente.

Los cambios notificados por el fabricante del excipiente que afecten a la calidad del excipiente o cualquier aportación regulatoria realizada por el fabricante deben comunicarse a los clientes. (Véase también 8.2.1).

Nota 1: Para referencia, consulte la versión actual de la Guía de Cambios Significativos para Excipientes Farmacéuticos de la Federación IPEC.

Nota 2: La gestión de riesgos de calidad puede utilizarse para evaluar los cambios propuestos. El nivel de esfuerzo y formalidad de la evaluación debe ser proporcional al nivel de riesgo.

Nota 3: Si se detecta que los cambios se implementan sin aprobación previa, deben investigarse como no conformes. (Véase 10.2).

Nota 4: La subcontratación de un material o servicio crítico de calidad es un cambio significativo (véase 8.4.1).

7 Apoyo

7.1 Recursos

7.1.1 Generalidades

La organización debe determinar y proporcionar los recursos necesarios para cumplir con los requisitos de GWP de este Anexo.

7.1.2 Personas

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

7.1.3 Infraestructura

La infraestructura deberá diseñarse, operarse, limpiarse y mantenerse para evitar contaminaciones y mezclas de excipientes

La organización deberá realizar una evaluación de riesgos basada en el uso previsto de la infraestructura para identificar áreas en las que el excipiente empaquetado esté en riesgo de contaminación por

deficiencias en edificios y/o instalaciones. La evaluación de riesgos deberá considerar como mínimo lo siguiente para identificar dónde el excipiente está en riesgo de contaminación:

a) ubicación de las operaciones (por ejemplo, interna, externa),
b) Estado de Conservación del Edificio y la Instalación,
c) tamaño, construcción y ubicación adecuados,
d) capacidad para mantener un entorno de edificio e instalación adecuadamente limpios,
e) presencia de contaminantes en el aire, especialmente polvo, suciedad, olores y sustancias altamente sensibilizantes o tóxicas,

Cuando los controles existentes para minimizar los riesgos de contaminación de los excipientes no se consideren efectivos, se deben documentar e implementar medidas adicionales.

Los equipos defectuosos que puedan afectar la calidad de los excipientes deben ser identificados y reparados con rapidez.

Instalaciones y equipos deben construirse para facilitar la limpieza y el mantenimiento.

Los materiales altamente sensibilizantes, olores o tóxicos deben separarse de los excipientes, salvo que se hayan implementado medidas para prevenir la contaminación.

La organización debe identificar los sistemas informáticos que afecten a los SISTEMAS DE GESTIÓN DE LA CALIDAD o a la calidad excipiente. Estos sistemas deberán contar con controles documentados para garantizar un funcionamiento consistente, la integridad de los datos, el mantenimiento, la copia de seguridad o archivo, la recuperación ante desastres y medidas para prevenir accesos no autorizados o cambios en software, hardware o datos. Los cambios en los sistemas informatizados que puedan afectar a la calidad de los excipientes deberán evaluarse conforme a la Sección 6.3.

Nota: La eficacia puede demostrarse mediante datos históricos de rendimiento.

El acceso a edificios e instalaciones debe estar controlado. Solo el personal designado podrá acceder a las áreas de almacenamiento, recepción y despacho.

7.1.4 Ambiente para la operación de procesos

El entorno de trabajo debe ser gestionado y controlado para garantizar la calidad del excipiente y prevenir la degradación o la contaminación. Se debe realizar una evaluación documentada de riesgos para determinar los controles necesarios. La evaluación de riesgos deberá tener en cuenta cualquier requisito de proveedor del excipiente y/o cliente necesario para garantizar la calidad del excipiente.

La evaluación de riesgos documentada deberá considerar los siguientes controles, según corresponda:
a) entornos controlados y monitorizados,
b) condiciones de limpieza,
c) Control de plagas,
d) Higiene del personal,
e) otras evaluaciones de riesgos requeridas por este Anexo.
Cuando el mantenimiento del entorno de trabajo sea crítico para la calidad del excipiente, los controles deben ser documentados.

7.1.4.1 Entornos Controlados y Monitoreados

Cuando el proveedor del excipiente o la evaluación de riesgos haya identificado la necesidad de un entorno controlado (por ejemplo, temperatura, humedad, luz), se implementará y se supervisará para garantizar la calidad del producto y se verificará su eficacia.

Si se producen interrupciones en el entorno controlado, la organización deberá realizar una investigación. Se deben documentar pruebas y justificaciones adecuadas que demuestren que tales interrupciones no han comprometido la calidad del excipiente.

7.1.4.2 Condiciones limpieza

La evaluación de riesgos debe determinar el tipo y grado de limpieza requeridos. La organización debe documentar los procedimientos, asignando la responsabilidad para la limpieza a seguir. Se deben mantener los registros de limpieza. Los residuos deben ser segregados y eliminados de manera oportuna y adecuada. Si los residuos no se eliminan inmediatamente, deben identificarse adecuadamente.

7.1.4.3 Control de plagas

La evaluación de riesgos debe determinar el tipo de control de plagas necesario. La organización implementará y debe implementar y documentar el programa de control de plagas y definir a los responsables de la gestión del mismo.

7.1.4.4 Higiene del personal

Se deben proporcionar instalaciones para el aseo del personal que garanticen que se mantengan estándares de higiene definidos. Las instalaciones sanitarias limpias deben estar separadas de las zonas de trabajo, pero de fácil acceso.

7.1.4.5 Iluminación

La iluminación facilitará la limpieza, el mantenimiento y las operaciones. Si la iluminación contiene cristal, plásticos quebradizos, etc., la evaluación de riesgos deberá incluir una evaluación del posible impacto de la ruptura.

7.1.4.6 Drenaje

Si la instalación tiene drenaje interno, la evaluación de riesgos deberá incluir una evaluación del posible impacto de la contaminación, incluidos los malos olores, derivados del drenaje.

7.1.5 Recursos de seguimiento y medición

7.1.5.1 Generalidades

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

7.1.5.2 Trazabilidad de las mediciones

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

7.1.6 Conocimientos de la organización

La organización debe conocer las condiciones y normativas pertinentes necesarias para garantizar la calidad del excipiente durante el almacenamiento y transporte en los países donde se suministra, tomando nota de las declaraciones de la organización y del fabricante sobre los usos del excipiente.

7.2 Competencia

El personal cuyo papel influye en la calidad del excipiente debe tener descripciones de puesto escritas.

Los consultores que asesoren en el almacenamiento y transporte de excipientes deberán contar con la educación, formación y experiencia suficientes o cualquier combinación de ellas para asesorar sobre el tema para el que estén contratados. Se mantendrán registros con el nombre, dirección y calificaciones de los consultores que asesoren sobre cualquier aspecto del Sistema de Gestión de Calidad y el tipo de servicio que prestan.

La organización debe:

e) garantizar que la formación, incluidos los requisitos de este Anexo en relación con la función del empleado, sea impartida por personas calificadas,
f) asegurar que la formación se realice antes de realizar las tareas asignadas,
g) Asegura que la formación incluya:
   i. Principios del GWP y el contenido de este Anexo,
   ii. el riesgo de contaminación a la calidad del excipiente,
   iii. el peligro potencial para el usuario final/paciente si un excipiente está contaminado,
   iv. impacto potencial en la calidad y el uso del producto, debido a desviaciones respecto a los procedimientos especificados,
   v. la notificación de fallas y desviaciones significativas de los procedimientos,
h) asegurar que la formación de actualización sobre las GWP se realice con suficiente frecuencia para que los empleados estén familiarizados con los elementos aplicables de este Anexo.

7.3 Toma de conciencia

La organización debe asegurarse de que las personas que trabajan bajo su control estén al tanto de:

f) Las consecuencias de la contaminación.
g) la necesidad de aplicar los principios y procedimientos de integridad de los datos a sus actividades y acciones (véase 7.1.3 y 7.5.1).

7.4 Comunicación

Los requisitos de GWP y normativos deben comunicarse según corresponda en toda la organización.

Nota: Estos requisitos deben comunicarse en el idioma que entiendan los empleados y contratistas en la instalación.

Debe haber un procedimiento que indique a los empleados como informar rápidamente de no conformidades de calidad, incidentes, etc. a la Unidad de Calidad (véase la Sección 10.2).

Si es requerido por los clientes, se les comunicarán los detalles de los precinto de seguridad (véase la Sección 8.5.4).

La alta dirección debe ser notificada de inmediato sobre cualquier situación crítica de calidad (por ejemplo, aquellas que puedan llevar a

una retirada de excipiente del mercado), de acuerdo con un procedimiento documentado.

7.5 Información documentada

7.5.1 Generalidades

El diseño, organización y documentación del sistema de calidad debe estructurarse para facilitar la comprensión común y la aplicación coherente.

La documentación del sistema de gestión de calidad debe incluir:

c) las intenciones generales y el enfoque de la organización respecto a GWP,
d) procedimientos requeridos para la conformidad con este Anexo, incluyendo los controles necesarios para la información documentada (véase 7.5.3),
e) una evaluación de riesgos documentada que defina y justifique cuando las cláusulas "según aplique" en este Anexo no se implementen.
f) una evaluación documentada de riesgos para determinar la criticidad de los datos, los registros y su integridad para la calidad del excipiente. Los datos y registros críticos deberán cumplir, como mínimo, con los principios de integridad de los datos ALCOA.

7.5.2 Creación y actualización

Los documentos que afecten a la calidad del excipiente deben tener un propietario definido.
La persona responsable de calidad o el designado deberá revisar y aprobar los documentos que afecten a la calidad del excipiente, incluyendo los cambios en dichos documentos.

La documentación electrónica debe cumplir con los requisitos mencionados anteriormente.

Si se utilizan firmas electrónicas en documentos, deben controlarse para ser tan seguras como una firma manuscrita.

Nota: Los documentos electrónicos y firmas también pueden necesitar cumplir con los requisitos regulatorios locales.

La organización debe definir qué registros, resultados e informes de las actividades de los subcontratistas se conservarán y por quién.

Los registros electrónicos estarán sujetos a los mismos controles que los requeridos para otros registros.

Nota: Esto se aplica tanto a la transferencia de registros electrónicos como a su creación.

Las entradas en los registros de calidad deben ser claras, imborrables y realizadas directamente después de realizar la actividad (en el orden realizado), fechadas, firmadas o inicialadas por la persona que realiza el registro. Las correcciones a las entradas deberán estar fechadas, firmadas o inicialadas, dejando el dato original legible y visible. Los incumplimientos repetidos de estos requisitos para datos y registros críticos deben documentarse como una no conformidad (10.2).

7.5.3 Control de la información documentada

7.5.3.1

La información documentada requerida por el sistema de gestión de calidad y por esta Norma Internacional se debe controlar para asegurar que:

c) el personal designado aprueba los documentos para garantizar su adecuación antes de su emisión,
d) se revisan periódicamente, se actualizan según sea necesario y se vuelven a aprobar,
e) se impide el uso no intencionado de la información documentada obsoleta,
f) se aplica una identificación adecuada si se conservan para algún propósito.

Los Certificados de Análisis (COA) y los Certificados de Conformidad (COCs) son registros necesarios para garantizar la trazabilidad del excipiente hasta el fabricante. Se deben implementar procedimientos documentados para garantizar el control de los Certificados.

El periodo de conservación de registros será al menos de cinco años desde la fecha de la última recepción del lote del excipiente.

7.5.3.2

No hay requisitos adicionales.

8 Operación

8.1 Planificación y control operacional

La organización debe planificar, implementar y controlar los procesos (véase 4.4) necesarios para cumplir con los requisitos de provisión de

productos y servicios, y para llevar a cabo las acciones determinadas en la Cláusula 6, mediante:

g) implementar programas de control ambiental e higiene para minimizar los riesgos de contaminación del excipiente identificado en los apartados 7.1.3 y 7.1.4,
h) procedimientos documentados que describan las actividades relacionadas con el almacenamiento y distribución de excipientes,
i) implementar las acciones identificadas a partir de evaluaciones de riesgos descritas en otras secciones de este Anexo.

8.2 Requisitos para los productos y servicios

8.2.1 Comunicación con el cliente

La comunicación con los clientes debe incluir:

f) notificación de cambios significativos, incluidos los notificados por el proveedor del excipiente (véase también 6.3 y 8.2.2),
g) notificación de desviaciones críticas que se conozcan tras la entrega del excipiente (véase 8.2.2, 8.2.3 y 8.2.4),
h) notificación de recuperación de excipientes del mercado,
i) la transferencia de información a lo largo de toda la cadena de suministro, incluyendo información de calidad o normativa, desde el fabricante original del excipiente hasta los clientes finales,
j) para cada lote, las fechas de caducidad y/o reevaluación del fabricante original.
k) notificación de inspecciones regulatorias.

Los organismos certificadores deben ser notificados sobre las inspecciones regulatorias para que los detalles puedan incluirse en el próximo informe de auditoría EXCiPACT.

Se deben proporcionar los certificados de análisis para cada lote enviado.

Si el COA original del fabricante se proporciona a los clientes, los detalles no se modificarán y el COA podrá ser rastreable hasta el COA original del fabricante.

La identidad del fabricante original y el lugar de producción deben comunicarse al cliente.

La organización debe establecer un sistema para la publicación de los informes de auditoría de EXCiPACT a los clientes, incluyendo cualquier plan de acción acordado con los Organismos de Certificación.

Los informes de auditoría de EXCiPACT no serán censurados.

Nota: Si el informe de auditoría contiene información confidencial, la organización puede solicitar al organismo de certificación que vuelva a emitir el informe tras la eliminación o codificación de los detalles específicos, siempre que no se eliminen asuntos relevantes. (véase también ISO 17021-1 Anexo, secciones 8.4 y 9.4.8.3).

8.2.2 Determinación de los requisitos para los productos y servicios

Se deben determinar los cambios que requieran notificación al cliente. Las condiciones de almacenamiento y transporte deben cumplir con las recomendaciones de los proveedores excipientes.

8.2.3 Revisión de los requisitos para los productos y servicios

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

8.2.4 Cambios en los requisitos para los productos y servicios

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

8.3 Diseño y desarrollo del productos y servicios

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

8.3.1 Generalidades

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

8.3.2 Planificación de diseño y desarrollo

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

8.3.3 Entradas para el diseño y desarrollo

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

8.3.4 Controles del diseño y desarrollo

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

8.3.5 Salidas del diseño y desarrollo

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

8.3.6 Cambios en el diseño y desarrollo

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

8.4 Control de procesos, productos y servicios suministrados externamente

8.4.1 Generalidades

Cuando se subcontraten operaciones que puedan afectar a la calidad de los excipientes, la organización debe definir:

a) la responsabilidad sobre la calidad y las medidas de control dentro del sistema de gestión de la calidad,
b) los principios aplicables del GWP de acuerdo con este Anexo que se aplicarán a esas operaciones.

Los proveedores de servicios críticos de calidad deban ser aprobados por la persona responsable de calidad o su designado tras una evaluación documentada del sistema de gestión de calidad del proveedor, incluyendo pruebas adecuadas de que pueden cumplir de forma consistente con los requisitos acordados.

Si se subcontrata un material o servicio crítico de calidad, la organización debe;

a) realizar una evaluación de riesgos para determinar los estándares y secciones relevantes de este anexo que deben aplicarse a la actividad (véase 4.4),
b) tener una aceptación por escrito de que el proveedor acepta cumplir con los requisitos, y
c) tener pruebas de que el proveedor ha implementado los requisitos (véase 9.2.1),

La organización debe exigir que los contratistas cumplan con las secciones pertinentes de este Anexo (véase 4.4).

8.4.2 Tipo y alcance del control

Cuando las operaciones que puedan afectar la calidad de los excipientes se subcontraten, la organización debe demostrar que los principios aplicables del GWP de acuerdo con este Anexo se aplican a esas operaciones.

Los materiales entrantes, incluidas las etiquetas, serán puestos en cuarentena física o administrativa hasta que se haya revisado que,

- la identidad y la cantidad coincidan con las instrucciones de entrega,
- la ausencia de daños,
- las etiquetas contengan la información correcta.

Y además, para los excipientes,

- la ausencia o daño en los sellos del envase del excipiente,

- la ausencia de contaminación en el empaque.

Nota: Esto se aplica a la recepción de materiales subcontratados.

La organización debe definir y documentar los controles utilizados para verificar la identidad y calidad del excipiente recibido.

8.4.3 Información para proveedores externos

Cualquier actividad relevante para GWP subcontratada a otra parte se acordará en un contrato escrito que incluya la aplicación de las partes relevantes de este anexo.

8.5 Producción y prestación del servicio

8.5.1 Control de la producción y la prestación del servicio

Las condiciones controladas deben incluir, según corresponda:

a) La disponibilidad de información documentada que defina:

3) Para las operaciones de almacenamiento y manejo se pondrán a disposición instrucciones escritas para el operador.

Se deben conservar los registros de cada lote de excipiente almacenado y manipulado,

Cuando sea crítico para la calidad del excipiente, los registros incluirán:

- Fecha/hora de cada paso completado o registro de fechas/horas de las actividades clave,
- identificación de personas que realizan y supervisan o revisan directamente cada paso significativo, operación o parámetro de control,
- conformidad con cualquier control de temperatura y otros requeridos por el fabricante del excipiente o definidos por la organización,
- cualquier etiquetado adicional,
- fallas, desviaciones y sus investigaciones,
- Inspección del estado del empaque externo del excipiente en la recepción y despacho de mercancías.

Cuando se utilice etiquetado adicional, los controles deben documentarse y garantizar que:

- Las etiquetas originales que muestran la información de identidad del excipiente permanecen sin alterar ni ocultar,
- se imprimen y emiten etiquetas correctas que contienen la información correcta,

- la información en la etiqueta es indeleble,
- la etiqueta correcta se aplica a todos los recipientes,
- Las etiquetas sobrantes se destruyen inmediatamente o se devuelven a un almacenamiento controlado.

b) La disponibilidad y uso de recursos adecuados de monitoreo y medición,

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

c) La implementación de actividades de monitoreo y medición....,

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

d) El uso de infraestructuras y entornos adecuados para el funcionamiento de los procesos,

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

e) El nombramiento de personas competentes, incluyendo cualquier calificación requerida,

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

f) La validación y revalidación periódica de la capacidad para lograr los resultados planificados del proceso para producción y prestación de servicios, cuando el resultado no pueda ser verificado mediante monitoreo y monitoreo posteriores,

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

g) La implementación de acciones para prevenir errores humanos,

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

h) La implementación de actividades de liberación, entrega y post-entrega,

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

8.5.2 Identificación y trazabilidad

El fabricante original, los intermediarios y las operaciones de manejo del excipiente siempre deben ser rastreables, y la información puesta a disposición bajo demanda (por ejemplo, al fabricante original).

La organización debe garantizar que exista un proceso para comunicar el origen y la trazabilidad del excipiente al cliente.

Se deben proporcionar documentos que faciliten la trazabilidad y los acuerdos de compra para cada entrega, según lo acordado con el cliente.

Nota: El stock poseído por terceros, por ejemplo, almacenes subcontratados o stocks de consignación, deben incluirse en los sistemas de trazabilidad.

8.5.3 Propiedad perteneciente a los clientes o proveedores externos

Los materiales suministrados por el cliente o almacenados en su nombre, estarán controlados en la misma medida que los materiales adquiridos, salvo que se acuerde lo contrario por escrito con el cliente.

8.5.4 Preservación

Las condiciones de almacenamiento deben mantenerse de acuerdo con las recomendaciones del fabricante del excipiente. Deben ser monitoreadas y registradas si son críticas para el mantenimiento de las características de calidad del excipiente. Se evaluarán las desviaciones respecto a las condiciones de almacenamiento especificadas. Se deben definir procedimientos de almacenamiento y manejo para proteger los contenedores, etiquetas y los cierres, minimizar el riesgo de contaminación, daño o deterioro del excipiente y prevenir mezclas.

Debe existir un sistema para garantizar que el excipiente se suministre dentro de su intervalo de expiración y/o reevaluación.

Si procede, se notificará a los proveedores de servicios de transporte y se comprometerá a cumplir con cualquier condición controlada.

8.5.5 Actividades posteriores a la entrega

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

8.5.6 Control de los cambios

Véase la Sección 6.3.

8.6 Liberación de productos y servicios

El excipiente debe ser liberado una vez que se ha verificado con éxito que:

- Está de acuerdo con la documentación de despacho (por ejemplo, identidad, números de lote, cantidad),
- La limpieza,
- la ausencia de daños significativos en el empaque y/o las etiquetas,
- la integridad de los sellos a prueba de manipulación.

El transporte, incluidos los contenedores, deben ser inspeccionado para asegurarse de que están limpios y son capaz de proporcionar la protección necesaria a los paquetes de los excipientes en tránsito.

Las cargas completas del contenedor deben asegurarse mediante un sello aprobado (por ejemplo, ISO 17712).

Nota: Es buena práctica fotografiar los paquetes de los excipientes liberados en el momento del envío.

8.7 Control de las salidas no conformes

8.7.1

La organización debe gestionar los resultados no conformes de una o más de las siguientes maneras:

e) segregación,
f) devolución del material al proveedor original,
g) Destrucción.

Debe haber procedimientos para la segregación y disposición de excipientes no conformes.

Se deben investigar los incidentes de no cumplimiento para evaluar el impacto en otros lotes/excipientes, así como en procesos y actividades. (Véase 10.2).

Las quejas de los clientes y la información sobre posibles defectos deben ser investigadas y documentadas sistemáticamente, con base en un procedimiento escrito con responsabilidades asignadas. Las quejas de los clientes sobre la calidad del excipiente, que no son responsabilidad del almacén, deben ser comunicadas al fabricante original para su investigación y su respuesta comunicada al cliente.

Debe haber un procedimiento documentado que defina cómo gestionar la recuperación de excipientes del mercado. Todos los procesos de recuperación del producto del mercado deben ser documentados, notificados al fabricante original, a otras partes interesadas identificadas y se deben conservar los registros. Los excipientes recuperados deben ser identificados y puestos en cuarentena. El proceso de recuperación debe ser evaluado periódicamente para verificar su efectividad.

La recuperaciones debe ser notificada al Organismo Certificador sin demora injustificada.
Nota 1: Los detalles de la recuperación se deben incluir en el próximo informe de auditoría de EXCiPACT.

Nota 2: El organismo certificador debe informar a EXCiPACT asbl sobre la recuperación.

Los excipientes devueltos deben ser identificados y controlados para evitar el uso inadvertido o la liberación para la venta hasta que la persona responsable de la Calidad o el destinatario haya realizado una evaluación documentada de su calidad. Cuando se haya confirmado la conformidad de un excipiente devuelto y la intención sea poner el excipiente devuelto a disposición para su venta a otro cliente farmacéutico, la evaluación debe considerar su integridad y conformidad con las condiciones requeridas de almacenamiento y/o transporte a lo largo de toda la cadena de suministro. Los registros deben incluir el motivo de la devolución y la decisión tomada sobre la nueva disposición.

8.7.2

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

9 Evaluación del desempeño

9.1 Seguimiento, medición, análisis y evaluación

9.1.1 Generalidades

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

9.1.2 Satisfacción del cliente

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

9.1.3 Análisis y evaluación

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

9.2 Auditoría interna

9.2.1

La organización debe realizar auditorías internas a intervalos planificados para determinar si el sistema de gestión de la calidad:

c) cumple con los requisitos de este Anexo.

Nota: Los proveedores subcontratados de materiales o servicios críticos de calidad pueden incluirse en los planes de auditoría interna (véase 8.4.1)

9.2.2.

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

9.3 Revisión por la dirección

9.3.1 Generalidades

La revisión del sistema de gestión de calidad de la organización garantizará su adecuación, eficacia y alineación continuas con este anexo.

9.3.2 Entradas de la revisión de la dirección

La revisión del sistema de gestión por parte de la dirección se debe planificar y llevará a cabo teniendo en cuenta:

c) Información sobre el rendimiento y la eficacia del sistema de gestión de la calidad, incluyendo tendencias en:

8) verificación de que los cambios significativos cumplieron el propósito previsto, especialmente en relación con la calidad y seguridad de los excipientes.

g) nuevos requisitos regulatorios revisados o propuestos,
h) la idoneidad de la política de calidad (véase 5.3).

9.3.3 Salidas de la revisión por la dirección

Los resultados de la revisión por la dirección deben incluir decisiones y acciones relacionadas con:

mejoras necesarias debido a la revisión de los requisitos regulatorios,

d) Cualquier actualización necesaria de la política de calidad.

Nota: Los cambios necesarios identificados en las revisiones por la dirección deben evaluarse e implementarse mediante el procedimiento de control de cambios. (Véase 6.3).

10 Mejora

10.1 Generalidades

La organización debe evaluar si los planes de corrección, las acciones correctivas y la mejora continua deben gestionarse en el marco de la Planificación de Cambios (véase la Sección 6.3).

10.2 No conformidad y accione correctiva

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

10.3 Mejora continua

No hay requisitos adicionales para ISO 9001.

Definiciones del Apéndice 1

Las definiciones no han sido traducidas. Por favor, consulte la versión en inglés.

Apéndice 2 Referencias

Los siguientes documentos se utilizaron en la creación de estas normas y proporcionan información técnica detallada:

- Comisión Europea, EudraLex. Las normas que rigen los productos medicinales en la Unión Europea Volumen 4 Buenas prácticas de fabricación para uso humano y veterinario Parte II: Requisitos básicos para sustancias activas utilizadas como materias de partida[13]
- Guía Tripartita Armonizada del ICH, *Q6A: Especificaciones: Procedimientos de prueba y criterios de aceptación para nuevas sustancias farmacéuticas y nuevos productos farmacéuticos: Sustancias químicas,* noviembre de 1999[14]
- Guía Tripartita Armonizada del ICH, *Q8: Desarrollo Farmacéutico,* agosto de 2009[15]
- Guía Tripartita Armonizada del ICH, *Q9: Gestión de Riesgos de Calidad*, noviembre de 2005[16]
- Guía Tripartita Armonizada del ICH, *Q10 Sistema de Calidad Farmacéutica*, junio de 2008[17]
- ISO 9001:2015, *Sistemas de gestión de calidad – Requisitos*, octubre de 2015[18]
- Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos, *Guía del Certificado de Análisis IPEC para Excipientes Farmacéuticos*, 2013[19]
- Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos y Guía de *Buenas Prácticas de Fabricación Conjunta IPEC – PQG del Grupo de Calidad Farmacéutica*, 2017[20]
- Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos, *Guía de Buenas Prácticas de Distribución para Excipientes Farmacéuticos de IPEC*, 2017[21]
- Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos, *Guía de Cambios Significativos para Excipientes Farmacéuticos a Granel del Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos*, 2014[22]

[13] https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2014-08_gmp_part1.pdf
[14] https://www.ich.org/page/quality-guidelines
[15] https://www.ich.org/page/quality-guidelines
[16] https://www.ich.org/page/quality-guidelines
[17] https://www.ich.org/page/quality-guidelines
[18] https://www.iso.org/iso-9001-quality-management.html
[19] https://www.ipec-europe.org/guidelines.html
[20] https://ipec-federation.org/home/guidelines/
[21] http://www.ipec.org/sites/default/files/files/20170515_GDP Guide 2017_FINAL.pdf https://ipec-federation.org/home/guidelines/
[22] https://www.ipec-europe.org/guidelines.html

- Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos. *Guía del Programa de Estabilidad Ejecutiva de IPEC, 2010* [23]
- Integridad de datos de la MHRA del Reino Unido, *Buenas Prácticas de Fabricación (GMP): una nueva mirada a un tema antiguo, parte 2*[24]
- Guía de la EMA sobre buenas prácticas de fabricación y buenas prácticas de distribución: Preguntas y respuestas (sección sobre Integridad de Datos) [25]

[23] https://www.ipec-europe.org/guidelines.html
[24] Integridad de datos en Buenas Prácticas de Fabricación (GMP): una nueva mirada a un tema antiguo, parte 2 – Inspección de la MHRA
[25] Orientación sobre buenas prácticas de fabricación y buenas prácticas de distribución: Preguntas y respuestas | Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

MEMBERS





info@excipact.org
www.excipact.org

EXCiPACT is a registered trademark