

# Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos.

Continuación de la Disposición 2819/04 ANMAT

## ANEXO VI

### Buenas Prácticas de Fabricación para Ingredientes Farmacéuticos Activos.

#### 17.- GENERALIDADES

##### *Introducción*

**17.1** Esta sección apunta a los controles específicos a realizarse sobre APIs o Intermediarios elaborados por cultivo celular o fermentación, utilizando organismos naturales o recombinantes, lo cual no ha sido adecuadamente cubierto en secciones anteriores. No pretende ser tomada como una sección aislada, en general las normas BPF de las secciones previas son aplicables en esta también. Nótese que los principios fermentativos de los procesos "clásicos" para producción de moléculas pequeñas y de los procesos que utilizan organismos recombinantes o no recombinantes para producción de proteínas y/o polipéptidos, son los mismos. Sin embargo, el grado de control será diferente, y esta sección apuntará a esas diferencias. En general el grado de control sobre procesos biotecnológicos usados para obtener proteínas o polipéptidos es mayor que sobre fermentaciones clásicas.

**17.2** El término "procesos biotecnológicos" se refiere al uso de células u organismos que han sido generados o modificados utilizando técnicas de ADN recombinante, o hibridomas u otra técnica para producir APIs. Los APIs producidos por procesos biotecnológicos normalmente consisten en sustancias de alto peso molecular, como proteínas y polipéptidos, para los cuales se da la guía específica en esta sección. Ciertos APIs de bajo peso molecular como antibióticos, aminoácidos, vitaminas y carbohidratos pueden también producirse por tecnología de ADN recombinante. El nivel de control para estos productos es similar al aplicado sobre fermentaciones clásicas.

**17.3** El término "fermentaciones clásicas" se refiere a procesos que utilizan microorganismos tal como existen en la natura-

leza y/o modificados por métodos convencionales (por ejemplo, irradiación o mutagénesis dirigida) para producir APIs. Estos APIs normalmente son de bajo peso molecular como antibióticos, aminoácidos, vitaminas y carbohidratos.

**17.4** La producción de APIs o Intermediarios a partir de cultivos celulares o fermentación involucra procesos biológicos tal como el cultivo de las células y la extracción o la purificación de material a partir de los organismos vivos. Nótese que puede ser que involucre otros pasos adicionales que forman parte del proceso de elaboración, como modificaciones fisicoquímicas. Los materiales de partida usados (medios de cultivo, buffers) pueden ser una fuente potencial de contaminantes biológicos. Dependiendo de la fuente, del método de preparación y del uso que se le dará al APIs o Intermediario, puede ser necesario realizar controles de carga biológica, contaminación viral y/o endotoxinas durante la elaboración, y monitorear el proceso en las etapas apropiadas.

**17.5** Deberán establecerse controles adecuados en todas las etapas de elaboración a fin de asegurar la calidad del APIs o Intermediario. Mientras que esta guía se aplica al proceso a partir del paso de cultivo o fermentación, los pasos previos (como el desarrollo del banco celular) deberán llevarse a cabo bajo los apropiados controles del proceso. Esta guía tendrá aplicación a partir del momento en que un vial de células es retirado del banco celular para ser usado en elaboración.

**17.6** Deberán realizarse controles ambientales y del equipamiento a fin de minimizar todo riesgo de contaminación. El criterio de aceptación para la calidad del medio ambiente y la frecuencia de su monitoreo dependerá de la etapa de producción y de las condiciones en que se lleva a cabo (Sistema cerrado, abierto o contenido).

**17.7** En general, los controles del proceso deben tener en cuenta:

- Mantenimiento del Banco de Células de trabajo (cuando corresponda).
- Inoculación y expansión adecuadas del cultivo.
- Control de los parámetros operativos críticos durante el cultivo o la fermentación.
- Monitoreo del proceso en relación con el crecimiento celular, la viabilidad y la productividad, cuando éstos correspondan.
- Implementar procedimientos de extracción y purificación que remuevan células, desechos celulares y componentes del medio, a fin de proteger el APIs de alteraciones de la calidad y de toda contaminación, principalmente microbiológica.
- Monitoreo de la carga biológica y, cuando sea necesario, de niveles de endotoxinas, en las etapas apropiadas de producción.
- La seguridad viral aplicable es la descrita en la ICH Guideline Q5A (Calidad de Productos Biotecnológicos)

**17.8** Cuando sea apropiado, deberá demostrarse la remoción de componentes del medio, proteínas de la célula huésped, impurezas relacionadas con el proceso o con el producto, y otros contaminantes.

#### ***Mantenimiento del Banco Celular y Registros***

**17.9** El acceso al banco celular deberá limitarse a personal autorizado.

**17.10** El banco celular deberá mantenerse bajo condiciones de almacenamiento designadas para mantener la viabilidad y evitar la contaminación.

**17.11** Deben llevarse registros del uso de los viales del banco celular y de las condiciones de almacenamiento.

**17.12** Cuando corresponda, el banco celular deberá ser periódicamente monitoreado a fin de determinar su aptitud para su uso.

**17.13** Para una más completa discusión acerca del banco celular ver la ICH Guideline Q5A (Calidad de Productos Biotecnológicos).

#### ***Cultivo Celular y Fermentación***

**17.14** Cuando sea necesaria la adición aseptica de sustratos celulares, medio de

cultivo, buffers o gases, deberá usarse de ser posible un Sistema contenido o cerrado. Si la inoculación inicial o transferencias o adiciones posteriores se realizan en recipientes abiertos, deberán existir procedimientos y controles a fin de minimizar el riesgo de contaminación.

**17.15** Cuando la calidad del APIs puede afectarse por contaminación microbiana, la manipulación con recipientes abiertos deberá realizarse en un flujo laminar u otro ambiente controlado similar.

**17.16** El personal deberá estar vestido adecuadamente, y tomará precauciones especiales en el manipuleo de los cultivos.

**17.17** Se deberán monitorear los parámetros operativos críticos (temperatura, pH, velocidad de agitación, adición de gases, presión) a fin de asegurar la consistencia con el proceso establecido. Otros parámetros a monitorear cuando correspondan serán: crecimiento celular, viabilidad y productividad. Los parámetros críticos podrán variar de un proceso a otro, y para la fermentación clásica ciertos parámetros pueden no necesitar monitoreo (como viabilidad celular).

**17.18** El equipamiento para cultivo celular deberá ser limpiado y esterilizado después de cada uso. El equipamiento para fermentación, cuando sea apropiado deberá ser limpiado y sanitizado o esterilizado.

**17.19** Cuando sea apropiado, el medio de cultivo deberá ser esterilizado antes de ser usado, a fin de proteger la calidad del APIs.

**17.20** Deberán existir procedimientos adecuados a fin de detectar contaminaciones, y establecer las acciones a tomar en dicho caso. Deberá incluir procedimientos para determinar el impacto de la contaminación sobre el producto, y para descontaminar el equipo y retornar a las condiciones de uso para lotes sucesivos. Los microorganismos extraños detectados durante la fermentación deberán ser identificados, y evaluado su efecto sobre la calidad del producto. El resultado de esta evaluación se tendrá en consideración para decidir el destino del producto elaborado.

**17.21** Deberán llevarse registros de los eventos de contaminación.

**17.22** Los equipamientos multiproductos (que se utilizan en varias elaboraciones distintas) deberán sufrir evaluaciones adicionales tras la limpieza realizada para cambiar de producto, a fin de minimizar el riesgo de contaminación cruzada.

#### ***Extracción, Aislamiento y Purificación***

**17.23** Los pasos de extracción, ya sean para la remoción de células o componentes celulares, como para la recolección de componentes celulares tras la disrupción celular, debe llevarse a cabo en equipos y áreas designadas a fin de minimizar el riesgo de contaminación.

**17.24** Los procedimientos de extracción y purificación que remueven o inactivan el microorganismo productor, o desechos celulares, o componentes del medio de cultivo deben ser adecuados de forma de asegurar el mantenimiento de la calidad del APIs o Intermediario elaborado.

**17.25** Todos los equipamientos deberán ser adecuadamente limpiados y sanitizados después de su uso. Sin embargo podrán elaborarse varios lotes sucesivos sin limpiar entre ellos si se demuestra que esto no compromete la calidad del APIs.

**17.26** Si se están utilizando Sistemas abiertos, la purificación deberá realizarse bajo condiciones ambientales apropiadas a fin de preservar la calidad del producto.

**17.27** Si se utilizan equipamientos multiproductos puede ser necesario implementar controles adicionales.

#### ***Etapas de Remoción o Inactivación Viral***

**17.28** Para mayor información ver la ICH Guideline Q5A (Calidad de Productos Biotecnológicos).

**17.29** Las etapas de remoción o inactivación viral son pasos críticos en algunos procesos y deben llevarse a cabo dentro de sus parámetros validados.

**17.30** Deberán tomarse las precauciones pertinentes para prevenir la contaminación viral desde los pasos previos a la remoción/inactivación hacia los pasos posteriores. Por ese motivo, los procesos en Sistemas abiertos deberán realizarse

en áreas separadas y tener diferentes unidades de ventilación o acondicionamiento del aire.

**17.31** No es común que se utilice el mismo equipo en diferentes pasos de la purificación, sin embargo si esto ocurriera, dicho equipo deberá ser adecuadamente limpiado y sanitizado antes de su reutilización. Deberán tomarse las precauciones apropiadas para prevenir potenciales transferencias de virus desde pasos previos.

## **18. APIS PARA USO EN ENSAYOS CLINICOS**

### ***Generalidades***

**18.1** No todos los controles de las secciones previas de esta guía son adecuados para la manufactura de un nuevo APIs que se usará en investigación durante su desarrollo.

**18.2** Los controles usados en la fabricación de APIs para usar en ensayos clínicos deberán ser consistentes con la etapa de desarrollo del producto droga que incorporará al API. Los procedimientos de proceso y testeo deberán ser flexibles para facilitar cambios a medida que aumenta el conocimiento del proceso y del testeo clínico de un producto droga progresando desde las etapas pre-clínicas hasta las etapas clínicas. Cuando el desarrollo de la droga alcanza la etapa en la que el APIs es producido para usarlo en productos drogas destinado a ensayos clínicos, los fabricantes deberán asegurar que los APIs son manufacturados en instalaciones aptas, utilizando procedimientos apropiados de producción y de control para asegurar la calidad del APIs.

### ***Calidad***

**18.3** Se deberán aplicar conceptos apropiados de BPF en la manufactura de APIs para uso en ensayos clínicos con un mecanismo adecuado de aprobación para cada lote.

**18.4** Una unidad de calidad independiente de la producción deberá establecerse para la aprobación o rechazo de cada lote de APIs para usar en los ensayos clínicos

**18.5** Alguna de las funciones de testeo comúnmente llevadas a cabo por la o las

unidades de calidad puede ser realizada dentro de otras unidades organizacionales.

**18.6** Las mediciones de calidad deberían incluir un sistema para teste de materias primas, materiales de empaque, intermediarios, y API.

**18.7** Todos los problemas de procesamiento y calidad deberán ser evaluados.

**18.8** El etiquetado de APIs destinados al uso en ensayos clínicos deberá ser adecuadamente controlado y se deberá identificar el material como destinado a uso en investigación

### ***Equipamiento y Facilidades***

**18.9** Durante todas las fases del desarrollo clínico, incluyendo el uso de instalaciones de pequeña escala o laboratorios para fabricar lotes de APIs para utilizar en ensayos clínicos, los procedimientos deberán realizarse asegurando que el equipo es calibrado, limpio y adecuado para el uso proyectado.

**18.10** Los procedimientos para el uso de instalaciones deberán asegurar que los materiales son manipulados de forma que minimice el riesgo de contaminación y de contaminación cruzada.

### ***Control de Materiales de Partida***

**18.11** Los materiales de partida utilizados en la producción de APIs para uso en ensayos clínicos deberán ser evaluados, o recibidos ya con análisis del proveedor y sujetos a teste de identidad. Cuando un material es considerado riesgoso, el análisis del proveedor debería ser suficiente.

**18.12** En algunas instancias, la aptitud de la materia prima puede ser determinada antes de su uso, basándose en la aceptabilidad de reacciones en pequeña escala (ej. teste de uso) más que sobre teste analítico solamente.

### ***Producción***

**18.13** La producción de APIs para uso en ensayos clínicos deberá ser documentada en los libros de laboratorio, registros de lotes, o por otro medio apropiado. Estos documentos deberán incluir información

sobre el uso de los materiales de producción, equipamiento, proceso, y observaciones científicas.

**18.14** Los rendimientos esperados pueden ser más variables y menos definidos que los rendimientos esperados utilizados en los procesos comerciales. No se prevén investigaciones sobre las variaciones de rendimiento.

### ***Validación***

**18.15** Un proceso de validación para la producción de APIs a ser utilizados en ensayos clínicos es normalmente inapropiado cuando se produce un solo lote de APIs o cuando el cambio del proceso durante el desarrollo del APIs hace difícil o inexacta la replicación de un lote. La combinación de controles, calibración, y donde sea apropiado, un equipo calificado, aseguran la calidad del APIs durante esta fase del desarrollo

**18.16** Los procesos de validación deberán ser conducidos de acuerdo con la Sección 12 como cuando los lotes son producidos para uso comercial, aun cuando tales lotes sean producidos en pequeña escala o escala piloto.

### ***Cambios***

**18.17** Son previsibles los cambios durante el desarrollo, en la medida en que se gana conocimiento y la escala de producción aumenta. Cada cambio en la producción, especificaciones o procedimientos de teste deberá ser registrado adecuadamente.

### ***Controles de Laboratorio***

**18.18** En tanto los métodos analíticos destinados a evaluar un lote de APIs para ensayos clínicos no puedan aun ser validados, deberán ser científicamente aptos.

**18.19** Debe establecerse un sistema para guardar muestras de retención de todos los lotes. Este sistema debe asegurar que una cantidad suficiente de cada muestra de retención queda durante un lapso apropiado después de la aprobación, terminación o discontinuación de un producto.

**18.20** La fecha de vencimiento y re-evaluación tal como se define en la sección

## GLOSARIO

### **APIs (Ingrediente farmacológico activo) = Sustancia Droga**

Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinada a ser usada en la manufactura de un producto medicinal y que, cuando es utilizada en la producción de una droga, se transforma en ingrediente activo del producto droga.

Tales sustancias están destinadas a proveer actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, alivio, tratamiento, o prevención de enfermedades o para afectar la estructura y función del cuerpo.

### **Auxiliares de proceso**

Materiales, excluyendo solventes, utilizados como ayuda en la manufactura de un intermediario o API, que no participan en sí mismos en una reacción química o biológica (ej. ayuda de filtrado, carbón activado, etc.)

### **Calibración**

La demostración que produce un instrumento o dispositivo particular, dentro de límites específicos, por comparación con aquellos producidos por un Estándar de Referencia o sustancia detectable, a través de un rango apropiado de mediciones

### **Calificación o aptitud**

Acción de probar y documentar que los equipos y sistemas auxiliares están instalados adecuadamente, trabajan correctamente, y efectivamente conducen a los resultados esperados. La calificación o aptitud es parte de la validación, pero las etapas individuales de aptitud por sí solas no constituyen un proceso de validación.

### **Carga biológica**

El nivel y tipo (sea objetable o no) de microorganismos que pueden estar presentes en las materias primas, materiales de partida APIs, intermediarios o APIs. La carga biológica puede no ser considerada contaminación a menos que los niveles hayan excedido o se hayan detectado organismos objetables definidos.

### **Contaminación**

La introducción indeseada de impurezas de naturaleza química o microbiológica, o de una sustancia extraña, dentro de un

material de partida, intermediario, o APIs durante la producción, muestreo, embalaje o re embalaje, almacenamiento o transporte

### **Contaminación cruzada**

Contaminación de un material o producto con otro material o producto

### **Control de calidad (QC)**

Evaluar o testear que se cumplan las especificaciones

### **Control del proceso**

Chequeos realizados durante la producción, a fin de monitorear y, en caso de necesitarlo, ajustar el proceso y/o asegurar que el intermediario o APIs concuerda con las especificaciones.

### **Criterio de aceptación**

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

### **Crítico**

Describe un paso del proceso, la condición del proceso, los requerimientos de testeo u otro parámetro relevante o punto que debe ser controlado, dentro de un criterio predeterminado, para asegurar que el APIs cumple con la especificación.

### **Cuarentena**

Estado de materiales aislados físicamente o por otros medios efectivos, con decisión pendiente acerca de su aprobación o rechazo subsiguiente.

### **Departamento de calidad**

Una unidad organizacional independiente de la producción, que cumple las responsabilidades de la Garantía de calidad y del Control de calidad. Puede darse en forma separada en unidades de QA y de QC o reunidos en un solo individuo o grupo, dependiendo del tamaño y la estructura de la organización.

### **Desvío**

Alejamiento de una instrucción aprobada o Estándar establecido.

### **Elaboración**

Todas las operaciones de recepción de materiales, producción, empaque, reempaque, rotulado, rerrotulado, control de calidad, despacho, almacenaje y distribución de los APIs y sus controles asociados.

**Elaborador contratado**

Un elaborador que realiza algún aspecto de la manufactura para el elaborador original

**Especificación**

Una lista de pruebas referidas a los procedimientos analíticos, y de criterios adecuados de aceptación que son límites numéricos, rangos, u otro criterio para el test que se describe. Establece un conjunto de criterios con los cuales el material debe cumplir para ser considerado aceptable para su uso propuesto.

"Conforme a la especificación" significa que el material, al ser testeado de acuerdo con los procedimientos analíticos listados, concuerda con los criterios establecidos de aceptación.

**Estándar de referencia primario**

Substancia que ha sido probada como material auténtico por un extenso juego de ensayos analíticos, siendo en consecuencia de alta pureza.

Este Estándar puede ser:

1) obtenido de una fuente oficialmente reconocida, 2) preparado por síntesis independiente, 3) obtenido de material de producción de alta calidad, existente, o 4) preparado por purificación adicional de material de producción existente.

**Estándar de referencia secundario**

Substancia de calidad y pureza establecidas, demostradas por comparación de un Estándar de referencia primario, utilizada como Estándar de referencia para análisis de laboratorio de rutina.

**Fecha de expiración**

La fecha colocada en el contenedor/etiqueta de un API, designando el tiempo durante el cual el APIs es supuesto que el producto permanecerá dentro de las especificaciones de su vida útil, si es almacenado en las condiciones requeridas, y después de la cual no debería ser usada.

**Fecha de re-evaluación**

La fecha en la que el material debería ser reexaminado para asegurar que permanece apto para su uso.

**Firma (firmado)**

Ver definición posterior de firmado

**Firmado**

El registro del individuo que llevó a cabo

una acción particular o revisión. Este registro puede ser con iniciales, firma completa a mano, sello personal, o firma electrónica asegurada y autenticada.

**Garantía de calidad (QA)**

La suma total de las disposiciones organizadas hechas con el objeto de asegurar que todos los APIs son de la calidad requerida para el uso que están destinados y que los sistemas de calidad son constantes y mantenidos.

**Impureza**

Todo componente presente en el intermediario o API, que no sea la entidad deseada.

**Intermediario**

El material producido durante las etapas del proceso de un APIs que experimenta cambios moleculares adicionales antes de que se transforme en API. Los intermediarios pueden o no estar aislados (Nota: esta guía sólo se refiere a aquellos intermediarios producidos después del punto en que la Compañía ha definido como punto en el que comienza la producción del APIs)

**Líquidos madre**

El líquido residual que resta luego de los procesos de cristalización o aislamiento. Un líquido madre puede contener materiales no reactivos, intermediarios, niveles del API y/o impurezas. Puede ser utilizado para un proceso adicional.

**Lote**

Una cantidad específica de material producido en un proceso o serie de procesos de forma que se espera que sea homogéneo dentro de límites especificados. En el caso de producción continua, un lote puede corresponder a una fracción definida de la producción. El tamaño del lote puede ser definido ya sea por una cantidad fija o por la suma producida en un intervalo fijo de tiempo.

**Material**

Término general utilizado para denotar materiales de partida (materiales iniciales, reactivos, solventes) auxiliares del proceso, intermediarios, APIs y materiales de embalaje y etiquetado

**Material de embalaje**

Todo material destinado a proteger un

intermediario o APIs durante el almacenamiento o transporte.

#### **Material de inicio API**

Una materia prima, intermedia o un APIs que es utilizada en la producción de otro APIs y que es incorporada como fragmento estructural significativo dentro de la estructura del APIs. Un material de inicio APIs puede ser un artículo comercial, un material comprado a uno o más proveedores bajo contrato o acuerdo marcial, o producido domésticamente. Los materiales de inicio APIs son definidos normalmente por sus propiedades y estructura química.

#### **Materia prima**

Término general utilizado para denotar materiales de inicio, reactivos y solventes destinados a ser utilizados en la producción de intermediarios o de APIs.

#### **Número de Lote**

Una combinación única de números, letras, y/o símbolos que identifica un lote y por el cual puede ser determinado el historial de la producción y distribución. Perfil de impureza

Una descripción de las impurezas identificadas y no identificadas, presentes en el APIs.

#### **Procedimiento**

Descripción documentada de las operaciones a desarrollar, las precauciones que se deben tomar y las medidas a aplicar directa o indirectamente, relacionadas con la manufactura de un intermediario o APIs

#### **Producción**

Todas las operaciones involucradas en la preparación de un APIs desde la recepción de los materiales a lo largo de todo el proceso y hasta el acondicionamiento. Producto droga (medicinal)

La fórmula de dosificación ya en el envase final inmediato, destinado al mercado (referencia Q1A)

#### **Protocolo de validación**

Un plan escrito mencionando como debe ser conducida la validación y que define el criterio de aceptación.

Por ejemplo, el protocolo para un proceso de manufactura identifica el equipo de procesamiento, los rangos críticos de parámetros de proceso y de operación, características del producto, muestras, datos del test que deben recogerse,

número de corridas de validación, y resultados aceptables del testeo.

#### **Reelaboración**

Someter a un intermediario o API que no conforma los Estándares o especificaciones a uno o mas pasos del proceso, difiriendo del proceso de manufactura establecido, para obtener un intermediario o APIs de calidad aceptable (ej. recristalización con diferente solvente).

#### **Rendimiento esperado**

La cantidad de material o el porcentaje de rendimiento teóricamente esperado, en una fase apropiada de producción basado en escalas piloto de laboratorio previas, o en datos de fabricación.

#### **Rendimiento teórico**

La cantidad que debería ser producida en una fase apropiada de producción, basada en la cantidad de material utilizado, y en la ausencia de toda pérdida o error en la producción actual

#### **Reprocesamiento**

Introducción de un intermediario o APIs, incluso uno que no conforme los Estándares o especificaciones, nuevamente en el proceso y repitiendo un paso de cristalización u otro paso de manipulación química o física (ej: destilación, filtración, cromatografía, molienda) que sean parte del proceso establecido de manufactura.

A la continuación de un paso del proceso después de que el testeo de control del proceso haya demostrado que la etapa está incompleta, se la considerará parte de un proceso normal, y no un Reprocesamiento.

#### **Sistema computarizado**

Un grupo de componentes de hardware y su software asociado, diseñados y organizados para cumplir una función específica o grupo de funciones.

#### **Solvente**

Líquido orgánico o inorgánico utilizado como vehículo para la preparación de soluciones o suspensiones en la manufactura de un intermediario o API

#### **Sustancia droga**

Ver APIs (o sustancia droga)

#### **Validación**

Programa documentado que suministra un alto grado de seguridad de que un proceso específico, método, o sistema producirán consistentemente un resultado que conformará con un criterio predefinido de aceptación.