

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

Capítulo 1

Sistema de Calidad Farmacéutico

Bases legales para la publicación de guías detalladas: El artículo 47 de la Directiva 2001/83/CE sobre el código comunitario relativo a los medicamentos para uso humano y el artículo 51 de la Directiva 2001/82/CE sobre el código comunitario relativo a los medicamentos veterinarios. Este documento proporciona una ayuda para la interpretación de los principios y guías de las Normas de Correcta Fabricación (en adelante, NCF) de los medicamentos tal como se establece en la Directiva 2003/94/CE para medicamentos de uso humano y en la Directiva 91/412/CEE para medicamentos de uso veterinario.

Estado del documento: revisión 3

Motivos de los cambios: Las modificaciones al texto del Capítulo 1 se han realizado para alinearse con los conceptos y la terminología descrita en la guía tripartita ICH Q10 sobre Sistema de Calidad Farmacéutico. El título del capítulo se cambió para reflejar esto.

Fecha de entrada en vigor: 31 de enero de 2013

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

Fecha de publicación en la web Aemps: 14/12/2012



Principio

El titular de una autorización de fabricación debe fabricar medicamentos garantizando que son adecuados para el uso al que están destinados, que cumplen con los requisitos de la autorización de comercialización o autorización de ensayo clínico, según corresponda y que no suponen ningún riesgo para los pacientes a causa de una inadecuada seguridad, calidad o eficacia. Alcanzar este objetivo de calidad es responsabilidad de la dirección y requiere de la participación y del compromiso tanto del personal de distintos departamentos y niveles dentro de la compañía, como de los proveedores y distribuidores. Para conseguir este objetivo de calidad debe existir un Sistema de Calidad Farmacéutico¹ diseñado de forma lógica y correctamente implantado, que incorpore las Normas de Correcta Fabricación y la Gestión de Riesgos para la Calidad. Debe estar totalmente documentado y debe controlarse su eficacia. Todas las partes que integran el sistema de calidad han de estar adecuadamente dotadas de personal competente, así como de instalaciones, locales y equipos adecuados.

El titular de la autorización de fabricación así como la(s) persona(s) cualificada(s) tienen responsabilidades legales adicionales.

Los conceptos básicos de Gestión de Calidad, Normas de Correcta Fabricación y Gestión de Riesgos para la Calidad están interrelacionados; a continuación se describen dichos conceptos con el fin de mostrar su relación y su importancia fundamental en la producción y control de medicamentos.

Sistema de Calidad Farmacéutico

1.1 La Gestión de Calidad es un concepto muy amplio que engloba todo aquello que, de forma individual o colectiva, puede afectar a la calidad de un producto. Representa el conjunto de medidas adoptadas con el objeto de garantizar que los medicamentos son de la calidad requerida para el uso al que están destinados. La Gestión de Calidad incorpora, por lo tanto, las Normas de Correcta Fabricación (NCF).

1.2 Las NCF aplican a todos los estadios de la vida del producto, desde la fabricación del medicamento en fase de investigación, la transferencia de tecnología, su fabricación comercial, hasta la discontinuación del medicamento. Sin embargo, el Sistema de Calidad Farmacéutico puede extenderse al periodo de desarrollo farmacéutico, como se describe en la ICH Q10, que aunque opcional, debe favorecer la innovación y la mejora continua, y fortalecer la unión entre el desarrollo farmacéutico y las actividades de fabricación. La guía ICH Q10 se reproduce en la Parte III de esta Guía, y puede ser usada como complemento a los contenidos de este capítulo.

1.3 En el desarrollo de un nuevo Sistema de Calidad Farmacéutico o en la modificación de uno ya existente debe tenerse en cuenta el tamaño y la complejidad de las actividades de la compañía. El diseño del sistema debe incorporar principios de la gestión de riesgos adecuados, incluyendo el uso de las herramientas apropiadas. Aunque algunos aspectos

¹ El artículo 6 de las Directivas 2003/94/CE y 91/412/CEE exige a los fabricantes que establezcan e implementen un sistema de garantía de calidad farmacéutico efectivo. El término Sistema de Calidad Farmacéutico se usa en este capítulo con el fin de ser consistentes con la terminología de la ICH Q10. Para el propósito de este capítulo ambos términos pueden considerarse intercambiables.



del sistema de calidad puedan ser de ámbito corporativo y otros específicos de la planta, la efectividad del sistema debe ser demostrada normalmente a este último nivel.

1.4 Un Sistema de Calidad Farmacéutico apropiado para la fabricación de medicamentos debe garantizar que:

- (i) la fabricación de medicamentos se consigue gracias a un sistema de calidad diseñado, planificado, implantado, mantenido y sometido a mejora continua, que permita la liberación uniforme de medicamentos con los atributos de calidad apropiados;
- (ii) el conocimiento del producto y del proceso se gestiona a través de todos los estadios de la vida del producto;
- (iii) los medicamentos se diseñan y desarrollan teniendo en cuenta los requisitos de las NCF;
- (iv) las operaciones de producción y control se describen claramente y adoptan las NCF;
- (v) las responsabilidades de la dirección se especifican claramente;
- (vi) se toman las medidas oportunas para que la fabricación, suministro, utilización de materias de partida y de materiales acondicionamiento, y la selección y seguimiento de los proveedores sean correctos, y que se verifique que cada entrega proviene de la cadena de suministro aprobada;
- (vii) existen procedimientos para asegurar la gestión de las actividades subcontratadas;
- (viii) mediante el desarrollo y uso de sistemas efectivos de monitorización y control se establece y mantiene un estado de control de la ejecución del proceso y la calidad del producto;
- (ix) los resultados de la monitorización del producto y del proceso se tienen en cuenta para la liberación del lote, para la investigación de las desviaciones, y para llevar a cabo acciones preventivas para evitar posibles desviaciones potenciales futuras;
- (x) se llevan a cabo todos los controles necesarios sobre los productos intermedios, así como los controles en proceso y las validaciones;
- (xi) se facilita la mejora continua mediante la implantación de mejoras de calidad adecuadas al nivel actual de conocimiento del proceso y del producto;
- (xii) existen medidas implantadas para la evaluación prospectiva de cambios planificados y su aprobación previa a su implantación, considerando la notificación y aprobación por las autoridades regulatorias cuando sea necesario;
- (xiii) tras la implantación de cualquier cambio, se lleva a cabo una evaluación para confirmar que se han alcanzado los objetivos de calidad y que no se ha producido ningún impacto negativo no intencionado en la calidad del producto;
- (xiv) durante la investigación de desviaciones, sospechas de defectos de productos u otro tipo de problemas, debe aplicarse un análisis de la causa raíz. Este análisis puede determinarse en base a los principios de gestión de riesgos. En los casos en los que la causa(s) raíz no pueda determinarse, debe considerarse la causa o causas más probables, y abordar éstas. Si se sospecha o identifica como causa raíz



un error humano, debe justificarse habiendo tenido en cuenta que no se han pasado por alto errores o problemas en los procesos, procedimientos o sistemas. Deben identificarse y adoptarse acciones correctoras y/o preventivas adecuadas (CAPAs) en respuesta a las investigaciones realizadas. La efectividad de estas acciones debe monitorizarse y evaluarse, en línea con los principios de gestión de riesgos de la calidad.

- (xv) ningún medicamento se vende o se suministra sin que previamente una Persona Cualificada haya certificado que cada lote de fabricación se ha producido y controlado según los requisitos establecidos en la Autorización de Comercialización y cualquier otra regulación relativa a la producción, control y liberación de medicamentos;
- (xvi) se adoptan medidas satisfactorias que garantizan, en la medida de lo posible, que los medicamentos se almacenan, distribuyen y posteriormente se manejan de tal modo que la calidad se mantiene íntegra durante el periodo de validez;
- (xvii) existe un procedimiento de autoinspecciones y/o de auditorías de calidad, que evalúa regularmente la eficacia y la aplicación del Sistema de Calidad Farmacéutico.

1.5 La Dirección tiene la responsabilidad última de asegurar que se cuenta con un Sistema de Calidad Farmacéutico efectivo, con los recursos necesarios, y que los roles, responsabilidades y autoridades están definidos, y son comunicados e implantados en toda la organización. El liderazgo y la participación activa de la alta dirección en el Sistema de Calidad Farmacéutico es esencial. Este liderazgo debe asegurar el soporte y el compromiso de los empleados con el sistema de calidad, a todos los niveles y en todas las plantas dentro de la organización.

1.6 Debe existir una revisión periódica por parte de dirección del funcionamiento del Sistema de Calidad Farmacéutico, con la involucración de la alta dirección, para identificar oportunidades de mejora continua de productos, procesos, y del propio sistema.

1.7 El Sistema de Calidad Farmacéutico debe estar definido y documentado. Debe establecerse un Manual de Calidad o documento equivalente, y debe contener una descripción del sistema de gestión de la calidad, incluyendo las responsabilidades de la dirección.

Normas de correcta fabricación de medicamentos (NCF)

1.8 Las NCF son la parte de la Gestión de Calidad que asegura que la producción y el control de los productos concuerdan con el nivel de calidad adecuado a su uso previsto y según los requisitos de la Autorización de Comercialización, la Autorización de Ensayo Clínico o las especificaciones de producto. Las NCF se aplican tanto a la producción como al control de calidad. Los requisitos básicos de las NCF son los siguientes:

- (i) todos los procesos de fabricación se definen claramente, se revisan sistemáticamente en función de la experiencia adquirida y son capaces de producir de forma uniforme medicamentos de la calidad requerida y que cumplen sus especificaciones;

- (ii) se validan los pasos críticos de los procesos de fabricación y los cambios significativos de los procesos;
- (iii) se proporcionan todos los medios necesarios para cumplir las NCF:
 - personal adecuadamente formado y cualificado;
 - instalaciones y espacio adecuados;
 - equipos y servicios adecuados;
 - materiales, envases y etiquetas correctos;
 - procedimientos e instrucciones aprobadas, conformes al Sistema de Calidad Farmacéutico;
 - almacenamiento y transporte adecuados.
- (iv) las instrucciones y los procedimientos se escriben con un lenguaje claro y sin ambigüedades, de forma instructiva, adaptándolos en particular a la finalidad prevista;
- (v) los procedimientos se llevan a cabo correctamente y se forma al personal para ello;
- (vi) se llevan a cabo registros durante la fabricación, de forma manual y/o a través de otros medios, de tal modo que se demuestre que todos los pasos descritos en los procedimientos e instrucciones se han seguido y que la cantidad y calidad del producto es la esperada.
- (vii) cualquier desviación significativa ha de quedar totalmente registrada y debe ser investigada, con el objetivo de determinar la causa raíz, e implantar las acciones correctoras y preventivas adecuadas;
- (viii) los registros de la fabricación, incluyendo la distribución, se conservan de una manera completa y accesible para permitir trazar la historia completa de un lote;
- (ix) la distribución de los productos minimiza cualquier riesgo para su calidad, y tiene en cuenta las Normas de Correcta Distribución;
- (x) se dispone de un sistema para la retirada de cualquier lote, bien sea desde los puntos de venta o desde el canal de distribución;
- (xi) se estudian las reclamaciones relativas a los productos, se investigan las causas de los defectos de calidad y se adoptan las medidas oportunas, no solamente en lo que concierne al defecto del producto sino para prevenir que se repitan.

Control de Calidad

1.9 El control de calidad es la parte de las NCF que concierne al muestreo, especificaciones y análisis, así como a los procedimientos de organización, documentación y liberación, que garantizan que todos los controles necesarios y adecuados han sido realmente efectuados, y que los materiales y los productos no se han liberado para su utilización, venta o distribución sin que su calidad no haya sido juzgada como satisfactoria.

Los requisitos fundamentales de Control de calidad son los siguientes:

- (i) se dispone de instalaciones adecuadas, personal formado y procedimientos adecuados para el muestreo y análisis de materiales de partida, materiales de

- acondicionamiento, intermedios, graneles y producto terminado, y, cuando corresponda, para el control de las condiciones ambientales en lo que a NCF se refiere;
- (ii) se dispone de personal y métodos aprobados para el muestreo de materiales de partida, material de acondicionamiento, producto intermedio, producto a granel y producto terminado;
 - (iii) se validan los métodos analíticos;
 - (iv) se hacen registros, de forma manual y/o a través de otros medios de registro, que demuestran que realmente se han llevado a cabo los procedimientos requeridos de muestreo, inspección y análisis. Cualquier desviación ha de quedar completamente registrada, y debe ser investigada;
 - (v) los productos terminados contienen las sustancias activas establecidas en la composición cualitativa y cuantitativa de la Autorización de Comercialización o la autorización de ensayos clínicos, son de la pureza requerida, se encuentran en los envases adecuados y están correctamente etiquetados;
 - (vi) los resultados de los controles y análisis de los materiales, intermedios, graneles y productos terminados, se registran y evalúan conforme a sus especificaciones. La evaluación incluye la revisión y valoración de la documentación de producción, así como la valoración de las desviaciones de los procedimientos especificados;
 - (vii) no se libera para su venta o distribución ningún lote de producto sin que previamente una Persona Cualificada haya certificado que cumple con los requisitos de la autorización pertinente, conforme al Anexo 16;
 - (viii) se guardan suficientes muestras de referencia de materiales de partida y de productos, conforme al Anexo 19, para poder realizar, en caso de necesidad, controles futuros; los productos han de guardarse en su envase final.

Revisión de la calidad del producto

1.10 Se han de realizar revisiones de calidad, periódicas o continuas, de todos los medicamentos autorizados, incluyendo aquellos productos destinados exclusivamente a la exportación, con el objetivo de verificar la consistencia del proceso existente, la pertinencia de las especificaciones en curso tanto de materiales de partida como de producto terminado, para destacar cualquier tendencia, y para identificar mejoras de proceso y de producto. Estas revisiones deben hacerse y documentarse, por lo general, anualmente, teniendo en cuenta revisiones previas, y han de incluir al menos:

- (i) una revisión de los materiales de partida incluyendo los materiales de acondicionamiento, especialmente los de nueva procedencia, y en particular la revisión de la trazabilidad de la cadena de suministro de las sustancias activas;
- (ii) una revisión de los controles en proceso críticos y de los resultados de los controles de producto terminado;
- (iii) una revisión de los lotes no conformes con la(s) especificación(es) establecida(s) y su investigación correspondiente;
- (iv) una revisión de las desviaciones importantes o de los resultados no conformes, sus investigaciones y la eficacia de las medidas correctoras y preventivas adoptadas;



- (v) una revisión de todos los cambios realizados sobre los procesos o métodos analíticos,
- (vi) una revisión de las variaciones presentadas, concedidas o denegadas, de la Autorización de Comercialización, incluidas las de productos destinados exclusivamente a terceros países;
- (vii) una revisión de los resultados del programa de estabilidad en curso, y cualquier tendencia negativa;
- (viii) una revisión de todas las devoluciones por calidad, reclamaciones y retiradas, y de las investigaciones realizadas;
- (ix) una revisión de la idoneidad de cualquier otra medidas correctoras anteriormente adoptadas en los equipos o procesos de producción;
- (x) solo en el caso de nuevas autorizaciones de comercialización o de variaciones de la autorización de comercialización, una revisión de los compromisos posteriores a la comercialización;
- (xi) el estado de cualificación de los principales equipos y servicios, tales como sistemas de tratamiento de aire (HVAC), agua, de gases comprimidos, etc.;
- (xii) una revisión de los acuerdos contractuales tal como los define el capítulo 7, con el fin de garantizar que están actualizados.

1.11 El fabricante y el titular de la autorización de comercialización, si difieren, deben evaluar los resultados de esta revisión, y valorar la necesidad de adoptar medidas correctoras o preventivas, o bien de realizar una revalidación, conforme al Sistema de Calidad Farmacéutico. Los procedimientos han de describir la gestión y revisión de estas acciones, y la eficacia de estos procedimientos debe verificarse durante las autoinspecciones. Las revisiones de calidad pueden agruparse por tipo de producto, por ejemplo, formas farmacéuticas sólidas, líquidas, productos estériles, etc., cuando así se justifique desde un punto de vista científico.

Cuando el titular de la autorización de comercialización difiere del fabricante, debe haber un acuerdo técnico entre las partes que defina las responsabilidades respectivas en el proceso de revisión de la calidad.

Gestión de riesgos para la calidad

1.12 La gestión de riesgos para la calidad es un proceso sistemático de evaluación, control comunicación y revisión de los riesgos que afectan a la calidad del medicamento. Se puede aplicar tanto de forma prospectiva como retrospectiva.

1.13 Los principios de la gestión de riesgos para la calidad son:

- (i) la evaluación de todo riesgo para la calidad se basa en el conocimiento científico y en la experiencia adquirida en los procesos; la evaluación ha de estar ligada en última instancia a la protección de los pacientes;
- (ii) el nivel de esfuerzo, de detalle, y el volumen de documentación que suponga el proceso de gestión de riesgos para la calidad, son acordes al nivel de riesgo.

Pueden encontrarse ejemplos de procesos y aplicaciones de la gestión de riesgos para la calidad, entre otros, en la guía ICH Q9, reproducida en la Parte III de esta Guía.