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

Capítulo 5: Producción

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 www.aemps.gob.es: 08/02/2012

Principio

Las operaciones de producción deberán seguir procedimientos claramente definidos y cumplir las Normas de Correcta Fabricación con el fin de obtener productos de la calidad requerida con arreglo a las Autorizaciones de Fabricación y Comercialización.

Normas generales

5.1 La producción debe ser realizada y supervisada por personal competente.

5.2 Toda manipulación de materiales y productos, como recepción y cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, fraccionamiento, elaboración, acondicionamiento y distribución debe realizarse con arreglo a procedimientos o instrucciones escritas y, en su caso, debe quedar registrada.

5.3 Todos los materiales que se reciben deben someterse a pruebas para garantizar que el envío corresponde al pedido. Los envases se limpiarán cuando sea necesario y se etiquetarán con los datos establecidos.

5.4 Cualquier deterioro de los envases u otro problema que pueda afectar negativamente a la calidad de un material deberá investigarse, registrarse y ser objeto de un informe al departamento de control de calidad.

5.5 Los materiales de partida y los productos terminados deberán mantenerse en cuarentena, física o administrativamente, inmediatamente después de su recepción o elaboración, hasta que se haya aprobado su utilización o distribución.

5.6 Los productos intermedios y a granel adquiridos como tales deben tratarse a su recepción como si fueran materiales de partida.

5.7 Todos los materiales y productos deben almacenarse en las condiciones adecuadas establecidas por el fabricante y de forma ordenada para permitir la separación de lotes y la rotación de las existencias.

5.8 Deberán realizarse comprobaciones de rendimiento y balance de cantidades en la medida necesaria para garantizar que no existen discrepancias que excedan los límites aceptables.

5.9 No deberán realizarse de forma simultánea o consecutiva en la misma sala operaciones con distintos productos salvo que no haya peligro de confusión ni contaminación cruzada.

5.10 En todas las fases de la elaboración, los productos y materiales deberán protegerse de la contaminación microbiana o de otro tipo.

5.11 Durante el trabajo con materiales y productos secos, deberán adoptarse precauciones especiales para evitar la producción y difusión de polvo. Esto afecta especialmente a la manipulación de materiales muy activos o sensibilizantes.

5.12 Durante todo el proceso, todos los materiales, envases de granel, equipos importantes y, en su caso, salas utilizadas deberán rotularse, o identificarse de otra forma, con indicación del producto o material que se esté elaborando, su presentación (en su caso) y número de lote. Cuando proceda, esta indicación deberá mencionar también la fase de producción.

MINISTERIO DE SANIDAD,
SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD
Agencia Española de
Medicamentos y
Productos Sanitarios

5.13 Las etiquetas aplicadas a los envases, equipos o locales deberán ser claras, inequívocas y de un formato aprobado por la empresa. Frecuentemente es útil utilizar colores para indicar la situación (por ejemplo, en cuarentena, aceptado, rechazado, limpio,....) además de la expresión escrita.

5.14 Deberá comprobarse que las conducciones y otros elementos de los equipos utilizados para transporte de algunos productos de una zona a la otra están conectadas de forma correcta.

5.15 En la medida de lo posible, deberá evitarse cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos. Si se producen desviaciones, éstas deberán ser aprobadas por escrito por una persona competente, con participación del departamento de Control de Calidad cuando así convenga.

5.16 El acceso a los locales de producción quedará limitado al personal autorizado.

5.17 En general, deberá evitarse la producción de otros productos distintos a los medicamentos en las zonas y con los equipos destinados a la producción de medicamentos.

Prevención de la contaminación cruzada en la producción

5.18 Deberá evitarse la contaminación de un material de partida o de un producto por otro material o producto. Este riesgo de contaminación cruzada accidental se origina por la liberación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles u organismos procedente de materiales y productos en proceso, de residuos en la maquinaria y de la ropa de los operarios. La significación de este riesgo varía según el tipo de contaminante y de producto contaminado. Entre los contaminantes más peligrosos figuran los materiales muy sensibilizantes, los preparados biológicos tales como microorganismos vivos, ciertas hormonas, citotóxicos y otros materiales muy activos. Los productos en los que la contaminación tiene más importancia son los administrados por inyección, en grandes dosis y/o durante un tiempo prolongado.

5.19 La contaminación cruzada deberá evitarse mediante las medidas técnicas u organizativas adecuadas, por ejemplo:

a) producción en zonas separadas (necesarias para productos como penicilinas, vacunas vivas, preparados bacterianos vivos y algunos otros productos biológicos) o por campañas (separación temporal) seguidas de la limpieza adecuada;

b) existencia de esclusas y sistemas de extracción de aire adecuados;

c) disminución del riesgo de contaminación causado por la recirculación o reintroducción de aire tratado insuficientemente o no tratado;

d) uso de ropa protectora dentro de las zonas en que se elaboran productos con riesgo especial de contaminación cruzada;

e) uso de procedimientos de limpieza y descontaminación de efectividad conocida, ya que la limpieza poco eficaz de los equipos es una fuente común de contaminación cruzada;

f) uso de sistemas cerrados de producción;

g) pruebas para detectar residuos y utilización de etiquetas con la situación de limpieza del equipo/s.

5.20 Las medidas adoptadas para evitar la contaminación cruzada y su efectividad se comprobarán periódicamente con arreglo a procedimientos establecidos.

Validación

5.21 Los estudios de validación deberán reforzar las Normas de Correcta Fabricación y se realizarán con arreglo a procedimientos definidos. Quedarán registrados sus resultados y conclusiones.

5.22 Cuando se adopte una nueva fórmula de fabricación o método de preparación, deberán tomarse medidas para demostrar su idoneidad para la elaboración rutinaria. Deberá demostrarse que el proceso definido, utilizando los materiales y los equipos especificados, origina un producto que presenta de forma homogénea la calidad requerida.

5.23 Deberán validarse las modificaciones importantes del proceso de fabricación incluyendo cualquier cambio en los equipos o en los materiales que puedan afectar a la calidad del producto y/o a la reproducibilidad del proceso.

5.24 Los procesos y procedimientos deberán ser objeto de revalidación periódica de forma crítica para garantizar que siguen siendo capaces de proporcionar los resultados previstos.

Materiales de partida

5.25 La adquisición de materiales de partida es una operación importante en la que debe participar el personal que conozca especialmente a fondo a los proveedores.

5.26 Los materiales de partida deberán proceder solamente de proveedores aprobados mencionados en la especificación correspondiente y, cuando sea posible, directamente del productor. Se recomienda que las especificaciones establecidas por el fabricante para los materiales de partida se discutan con los proveedores. Es beneficioso que todos los aspectos de la producción y control del material de partida en cuestión, incluyendo los requisitos de manipulación etiquetado y acondicionamiento, así como las reclamaciones y los procedimientos de devolución, sean discutidos con el fabricante o el proveedor de los mismos.

5.27 En cada entrega de material se comprobará la integridad de los envases y sus cierres, así como la correspondencia entre el albarán de entrega y las etiquetas del proveedor.

5.28 Si una entrega de material está compuesta por diferentes lotes, cada lote deberá considerarse por separado a efectos de muestreo, ensayos y aprobación.

5.29 Los materiales de partida en la zona de almacenamiento deberán estar etiquetados de forma adecuada (véase el punto 13 del capítulo 5). Las etiquetas deben proporcionar al menos la siguiente información:

– la denominación del producto y el código interno de referencia, en su caso;

– un número de lote dado en la recepción;

– en su caso, la situación del contenido (por ejemplo, en cuarentena, en estudio, aprobado, rechazado);

– en su caso, fecha de caducidad o fecha a partir de la cual es necesario volver a analizarlo.

Cuando se utilicen sistemas de almacenamiento totalmente informatizados, toda la información anterior no deberá necesariamente figurar de forma legible en la etiqueta.

5.30 Deberá haber procedimientos o medidas adecuadas para garantizar la identidad del contenido de cada envase de material de partida. Deberán identificarse los envases de graneles de los que se hayan tomado muestras (véase el punto13 del capítulo 6).

5.31 Solo podrán utilizarse los materiales de partida que hayan sido aprobados por el departamento de Control de Calidad y que no hayan pasado su fecha de caducidad.

5.32 Los materiales de partida sólo deberán ser fraccionados por personal designado a tal fin, y siguiendo un procedimiento escrito para garantizar que los materiales son correctos, se pesan o miden de forma precisa y se ponen en recipientes limpios y etiquetados adecuadamente.

5.33 Toda porción de material pesada o medida, así como su peso o volumen, debe someterse a comprobación independiente y esta comprobación debe quedar registrada.

5.34 Los materiales fraccionados para su utilización en cada lote deben mantenerse unidos y etiquetados como tales de forma visible.

Operaciones de elaboración productos intermedios y a granel

5.35 Antes de iniciar cualquier operación de elaboración, deberá garantizarse que la zona de trabajo y los equipos están limpios y exentos de cualquier material de partida, producto, residuo de productos o documentos no necesarios para la operación en curso.

5.36 Los productos intermedios y a granel deben mantenerse en las condiciones adecuadas.

5.37 Los procesos fundamentales deberán estar validados (véase "Validación " en el presente Capítulo).

5.38 Deberán realizarse y registrarse los controles en proceso y controles ambientales que sean necesarios.

5.39 Deberá registrarse e investigarse cualquier desviación importante respecto al rendimiento previsto.

Materiales de acondicionamiento

5.40 La adquisición, manipulación y control de los materiales de acondicionamiento primario y material impreso recibirán una atención similar a la prestada a los materiales de partida.

5.41 Se prestará especial atención al material impreso. Este material se conservará en condiciones de seguridad adecuadas de forma que se evite el acceso no autorizado al mismo. Las etiquetas cortadas y demás material impreso suelto deberán conservarse y transportarse en envases cerrados independientes para evitar confusiones. El material de

acondicionamiento deberá utilizarse sólo después de haber sido aprobado por el personal autorizado con arreglo a un procedimiento aprobado y documentado.

5.42 Cada entrega o cada lote de material de acondicionamiento impreso o primario deberá recibir un número específico de referencia o una señal de identificación.

5.43 El material de acondicionamiento primario o impreso que haya quedado obsoleto o caducado deberá destruirse y su eliminación quedará registrada.

Operaciones de acondicionamiento

5.44 Cuando se establezca un programa de operaciones de acondicionamiento, deberá prestarse especial atención para minimizar el riesgo de contaminación cruzada, confusión o sustitución. No deberán acondicionarse diferentes productos en estrecha proximidad salvo que exista una separación física entre ellos.

5.45 Antes del inicio de las operaciones de acondicionamiento, será necesario asegurarse de que la zona de trabajo, las líneas de acondicionamiento, las máquinas impresoras y el resto de la maquinaria están limpios y libres de cualquier producto, material o documento utilizado previamente, si estos no son necesarios para la operación en curso. El despeje de la línea se realizará con arreglo a una relación adecuada de comprobaciones.

5.46 La denominación y el número de lote del producto que se esté manejando deberán figurar en cada puesto o línea de acondicionamiento.

5.47 Todos los productos y materiales de acondicionamiento que se vayan a utilizar deben examinarse en el momento de su entrega al departamento de acondicionamiento para comprobar su cantidad, identidad y conformidad con las instrucciones de acondicionamiento.

5.48 Los recipientes utilizados para el llenado deben estar limpios antes de esta operación. Debe prestarse atención para evitar la presencia de cualquier contaminante, como fragmentos de vidrio y partículas metálicas, y eliminarlos en caso de estar presentes.

5.49 En general, las operaciones de llenado y cerrado deben ir seguidas lo más rápidamente posible del etiquetado. En caso contrario, deben utilizarse procedimientos adecuados para garantizar la exclusión de confusiones o errores en el etiquetado.

5.50 Deberá comprobarse y registrarse la correcta realización de cualquier operación de impresión (por ejemplo, número de código, fecha de caducidad) que se lleve a cabo independientemente o durante el acondicionamiento. Debe prestarse especial atención a la impresión a mano que debe revisarse a intervalos regulares.

5.51 Debe ponerse especial cuidado cuando se utilicen etiquetas cortadas y cuando se realice la sobreimpresión fuera de la línea. Las etiquetas en bobina son preferibles normalmente a las etiquetas cortadas, ya que ayudan a evitar confusiones.

5.52 Debe comprobarse que los lectores de código electrónicos, contadores de etiquetas o instrumentos similares funcionan correctamente.

5.53 La información impresa y grabada en el material de acondicionamiento debe estar bien marcada y no decolorarse ni borrarse.

5.54 El control del producto en línea durante el acondicionamiento debe incluir al menos las siguientes comprobaciones:

a) aspecto general de los envases;

b) si los envases están completos;

c) si se utilizan los productos y materiales de acondicionamiento correctos;

d) si son correctas las sobreimpresiones;

e) funcionamiento correcto de los controles de línea.

Las muestras tomadas de la línea de acondicionamiento no deben volver a la misma.

5.55 Los productos involucrados en un hecho inhabitual sólo podrán reintroducirse en el proceso después de someterse a inspección, investigación y aprobación por personal autorizado de modo especial. Esta operación deberá quedar registrada detalladamente.

5.56 Deberá investigarse y explicarse satisfactoriamente, antes de la aprobación del producto, cualquier discrepancia significativa o inhabitual observada durante el balance de la cantidad de producto a granel y materiales impresos de acondicionamiento con el número de unidades producidas.

5.57 Tras la realización de una operación de acondicionamiento, deberá destruirse cualquier material de acondicionamiento que haya quedado con el número del lote y esta destrucción quedará registrada. Deberá seguirse un procedimiento documentado si se devuelven a almacén materiales impresos sin código de lote.

Productos terminados

5.58 Los productos terminados deberán mantenerse en cuarentena hasta su aprobación final en las condiciones establecidas por el fabricante.

5.59 En el Capítulo 6 (Control de calidad) se describen la evaluación de los productos terminados y la evaluación de la documentación que es necesaria para la liberación del producto

5.60 Tras la liberación, los productos terminados se almacenarán como existencias utilizables en las condiciones establecidas por el fabricante.

Materiales rechazados, recuperados y devueltos

5.61 Los materiales y productos rechazados deberán marcarse claramente como tales y almacenarse aparte en zonas restringidas. Estos materiales serán devueltos a los proveedores o, en su caso, reelaborados o destruidos. Cualquier medida adoptada deberá ser aprobada y registrada por personal autorizado.

5.62 La reelaboración de productos rechazados debe ser una medida excepcional y sólo se permitirá si no queda afectada la calidad del producto final, si se cumplen las especificaciones y si se realiza con arreglo a un procedimiento definido y autorizado tras evaluación de los riesgos implicados. Deberá conservarse un registro de la reelaboración.

5.63 La introducción total o parcial de lotes anteriores, conformes a la calidad requerida, en un lote del mismo producto en una fase determinada de la fabricación deberá ser autorizada previamente. Esta recuperación se realizará con arreglo a un procedimiento definido tras

evaluación de los riesgos implicados, incluyendo cualquier posible efecto sobre la caducidad. Esta recuperación quedará registrada.

5.64 El departamento de control de calidad deberá considerar la necesidad de realizar pruebas suplementarias de cualquier producto terminado que se haya reelaborado o al que se haya incorporado un producto recuperado.

5.65 Los productos devueltos del mercado que hayan salido del control del fabricante serán destruidos salvo que su calidad sea satisfactoria sin ninguna duda; estos productos pueden destinarse a su venta de nuevo, reetiquetado o incorporación a un lote posterior, sólo después de haber sido evaluados a fondo por el departamento de control de calidad con arreglo a un procedimiento escrito. En esta evaluación deberá tenerse en cuenta la naturaleza del producto, las condiciones especiales de almacenamiento que pueda requerir, su estado y antecedentes y el tiempo transcurrido desde su distribución. En el caso de que surgiera alguna duda sobre la calidad del producto, éste debería considerarse no adecuado para su redistribución o reutilización, aunque podría realizarse una reelaboración química elemental para recuperar el principio activo. Cualquier medida adoptada deberá registrarse convenientemente.