

GUÍA SOBRE EL CONTENIDO DE LA MEMORIA TÉCNICA PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Versión	Histórico del documento	Fecha
01	Se publica el documento inicial basado en el PE-008 “ <i>Explanatory notes for Industry on the preparation of a site master file</i> ” de noviembre de 2002 y sus posteriores modificaciones.	Julio 2008
02	Se revisa el documento guía tras la entrada en vigor de la versión 4 del PE-008 de enero 2011.	Abril 2011
03	Se actualiza la introducción y formato. Se introduce un apartado 2.6 de “descripción de cambios desde la última inspección”. Se incluye en el apartado de 2.3 los almacenes subcontratados. Se incluyen referencias más específicas para fabricación de principios activos	Abril 2014

Fecha de publicación en la web AEMPS: 12/05/2014



INTRODUCCIÓN

Los laboratorios farmacéuticos (fabricantes e importadores), tal y como establece el artículo 7 del Real Decreto 824/2010 de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación; los fabricantes de principios activos estériles o de origen biológico, según artículo 23 del mismo real decreto; así como los laboratorios titulares de la autorización de comercialización y representantes locales del titular de autorización de comercialización para el almacenamiento de medicamentos en España, según artículo 38 del citado real decreto, han de disponer de una memoria técnica de conformidad con la presente guía.

Esta guía tiene como objetivo orientar a la industria farmacéutica a la hora de elaborar la memoria técnica de cara a la autoridad reguladora que planifica y realiza las inspecciones de Normas de Correcta Fabricación (en adelante NCF) y está basada en el documento de la PIC/S “*Explanatory notes for Industry on the preparation of a site master file*” PE-008, de noviembre de 2002 y sus posteriores modificaciones.

La guía es aplicable para todos los tipos de operaciones de fabricación, tales como producción, acondicionamiento y etiquetado, análisis, reetiquetados y reacondicionados, etc, de todos los tipos de medicamentos. Los epígrafes de la misma podrían usarse también en la preparación de la memoria técnica de establecimientos de sangre y tejidos, o de un fabricante de principios activos farmacéuticos.

El contenido de la memoria técnica debe reflejar tanto la política del sistema de calidad y las actividades de garantía de calidad de la empresa como las operaciones de fabricación y/o control que se realizan en las plantas; en el caso de que estas operaciones sean parciales, la memoria técnica deberá describir únicamente la parte que corresponda, indicando para el resto, según proceda, no aplicable. Los laboratorios farmacéuticos titulares de autorización de comercialización que dispongan de instalaciones de almacenamiento autorizadas deberán elaborar la memoria técnica describiendo las operaciones que correspondan al almacenamiento. También se debe reflejar en la memoria técnica cualquier otra actividad relacionada con las NCF que se realice en edificios adyacentes.

La memoria técnica debe proporcionar información clara y concisa sobre las actividades relacionadas con las NCF de los laboratorios farmacéuticos y de los fabricantes de principios activos, ya que es la herramienta que emplean las autoridades para la planificación y la realización de las inspecciones de NCF. Por ello, la memoria



técnica debe ser lo más detallada posible, aunque se recomienda que no contenga más de 25-30 páginas en tamaño DIN-A4 (sin contar con los anexos). Siempre que sea posible, se emplearán planos o esquemas (en DIN-A4) en vez de redacciones. . La documentación, incluyendo los planos, debe resultar legible al ser impresa en tamaño A4.

La memoria técnica debe formar parte de la documentación del sistema de calidad de la industria farmacéutica y, por lo tanto, se debe mantener actualizada. Deberá incluirse un número de edición, la fecha en la que se hace efectiva, la fecha en la cual se ha revisado y el historial de revisiones. Debe revisarse regularmente para asegurarse que está actualizada y que describe las actividades actuales. Cada anexo puede llevar una fecha de efectividad individual, para permitir una actualización independiente.

El formato y los encabezados de la memoria técnica deben ser los establecidos en este documento.



CONTENIDO DE LA MEMORIA TÉCNICA

1. INFORMACIÓN GENERAL DE LA COMPAÑÍA

1.1 Información de contacto de la empresa

- Nombre y sede social de la empresa.
- Nombre y dirección de la instalación, edificios y unidades productivas localizadas en la planta.
- Información de contacto de la empresa (incluir el teléfono de contacto 24 horas de la persona responsable para la gestión de defectos de calidad o retirada de productos, así como correo electrónico de contacto).
- Identificación numérica de la instalación como por ejemplo, coordenadas GPS, D-U-N-S (Data Universal Numbering System¹), número de la instalación (número identificativo único proporcionado por Dun y Bradstreet) o cualquier otro sistema de localización geográfica.

1.2 Actividades de fabricación autorizadas /declaradas

- Copia de la autorización en vigor (adjuntar como anexo 1) emitida por la autoridad competente, o cuando proceda, referencia a la base de datos de EudraGMP. Si la autoridad competente no emite autorizaciones, esto se debe indicar.
- Para principios activos: actividades declaradas en RUESA.
- Breve descripción de las actividades de fabricación, importación, exportación, distribución y cualquier otra actividades autorizadas por la autoridad competente incluyendo actividades / formas farmacéuticas autorizadas. Se describirán igualmente aquellas que no estén cubiertas por la autorización pero autorizadas por autoridades extranjeras. Detallar las formas farmacéuticas según los términos estándares de la Farmacopea Europea.
- Listado de los productos de cada instalación, clasificados por formas farmacéuticas, incluyendo las DOE de los principios activos farmacéuticos empleados. Incluir como anexo 2, siempre y cuando no esté cubierto con el anexo 1 o por la EudraGMP.

¹ Se requiere una referencia D-U-N-S para las memorias técnicas de compañías localizadas fuera de la UE/EEE remitidas a las autoridades de la UE/EEE.



- Información sobre las sustancias tóxicas o peligrosas manejadas en la instalación.
- Listado de las inspecciones de NCF de la instalación en los últimos 5 años, incluyendo las fechas y el nombre/país de la autoridad competente que realizó la inspección. Se adjuntará como anexo 3 una copia del certificado de NCF en vigor o referencia a la base de datos de EudraGMP, si está disponible.

1.3 Otras actividades realizadas *in situ*

- Descripción de otras actividades no farmacéuticas realizadas *in situ*, si procede.

2. SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD DE LA EMPRESA

2.1 Descripción del sistema de calidad de la empresa

- Información de los sistemas de calidad implantados en la empresa y referencias a los estándares pertinentes.
- Responsabilidades relacionadas con el mantenimiento del sistema de calidad, incluyendo a la gerencia.
- Información sobre las actividades para las cuales la empresa está acreditada y certificada, incluyendo las fechas y el contenido de las acreditaciones, así como el nombre del ente acreditador.

2.2 Procedimiento de liberación de productos terminados

- Descripción detallada de los requerimientos de cualificación (formación y experiencia laboral) de la persona autorizada/Director Técnico/Persona Cualificada responsable de la certificación y liberación de los productos al mercado.
- Descripción general del procedimiento de certificación y liberación de lotes.
- Papel desempeñado por la persona autorizada/Director Técnico/Persona Cualificada en relación con la cuarentena y la liberación de productos terminados y en la evaluación del cumplimiento con la autorización de comercialización.
- Acuerdos entre personas autorizadas/Directores Técnicos/Personas Cualificadas cuando hay varias implicadas.
- Declaración sobre si la estrategia de control emplea Tecnología Analítica de Procesos (PAT, Process Analytical Technology) y/o Liberación en tiempo real o Liberación paramétrica.

2.3 Gestión de proveedores y terceros contratados

- Breve resumen sobre el establecimiento/conocimiento de la cadena de suministro y el programa externo de auditorías.
- Breve descripción de la política de cualificación de los terceros contratados, los fabricantes de principios activos farmacéuticos, y otros proveedores de materiales críticos.
- Medidas tomadas para asegurar que los productos fabricados cumplen con las guías de Encefalopatías Espongiformes Transmisibles.
- Medidas que se adoptan al sospecharse o identificarse productos falsificados, productos a granel (por ejemplo, comprimidos no acondicionados), principios activos farmacéuticos o excipientes.
- Empleo de asistencia externa científica, analítica o técnica para la fabricación o el análisis.
- Listado de fabricantes, laboratorios o almacenes contratados, incluyendo la dirección y la información de contacto y los diagramas de flujo de las cadenas de suministro para las actividades de fabricación, control de calidad y almacenamiento y distribución subcontratadas; por ejemplo, esterilización del material de acondicionamiento primario por proceso aséptico, análisis de materias primas, etc. Listado de proveedores de principios activos farmacéuticos y materiales críticos. Deberán presentarse como anexo 4.
- Breve resumen de las responsabilidades compartidas entre el contratante y el contratado con respecto al cumplimiento de la autorización de comercialización (si no se ha incluido ya en el punto 2.2).

2.4 Gestión de riesgos para la calidad (QRM)

- Breve descripción de la política de la empresa en QRM.
- Describir el alcance y objetivo de la QRM, incluyendo una breve descripción de aquellas actividades que se realizan de forma corporativa y las que se realizan de forma local; mencionando si el sistema QRM evalúa la continuidad del suministro.

2.5. Revisiones de calidad de producto

- Breve descripción de la metodología usada.



2.6. Cambios relevantes en instalaciones, equipos, sistemas, procesos y actividades subcontratadas desde la última inspección.

- Listado y breve descripción de los cambios relevantes en instalaciones, equipos, sistemas, procesos y actividades subcontratadas desde la última inspección de NCF.

3. PERSONAL

- Organigrama, mostrando la relación entre las posiciones de calidad, producción y control de calidad (adjuntar como anexo 5). Incluir a la gerencia y a la persona(s) autorizada(s)/Persona(s) Cualificada(s).
- Número de empleados en las áreas de calidad, producción, control de calidad, almacenamiento y distribución.
- Breve descripción de la política de formación de la empresa; programas de formación inicial y formación continuada, procedimiento de cualificación del personal.

4. INSTALACIONES Y EQUIPOS

4.1 Instalaciones

- Breve descripción de la planta/instalación; tamaño de la planta/instalación y listado de los edificios. Si la producción para distintos mercados, por ejemplo, mercado nacional, UE, USA, etc, se realiza en distintos edificios, los edificios se listarán indicando el mercado de destino (si no se ha identificado en el punto 1.1).
- Plano simple o descripción de las áreas de fabricación, indicando la escala (no se requieren planos arquitectónicos o de ingeniería).
- Diseño y flujos de proceso del área de producción, indicando la clasificación de las salas, las presiones diferenciales con las áreas adyacentes y las actividades de producción que se realizan en cada sala, por ejemplo, mezcla, llenado, almacenamiento, acondicionado, etc. Adjuntar como anexo 6.
- Diseño de las áreas de almacenamiento y almacén, con descripción de las áreas especiales para el manejo de materiales altamente tóxicos, peligrosos y sensibilizantes, si aplica.

- Breve descripción de las condiciones específicas de almacenamiento, si aplica, y no está indicado en los planos.

4.1.1 Breve descripción de los sistemas de climatización.

- Principios para definir las especificaciones del suministro de aire, temperatura, humedad, presiones diferenciales y frecuencia de renovación del aire, nivel de recirculación (%).
- Diseños de los filtros y eficiencia de los mismos, sistema de alarma, límites de ensayo y cambios.
- Política de recualificación y mantenimiento del sistema.

4.1.2 Breve descripción de los sistemas de agua.

- Especificaciones del agua producida y/o utilizada.
- Esquemas de los sistemas de producción y distribución de agua, adjuntar como anexo 7.
- Sistema de control, política de muestreo y frecuencia de análisis.
- Método y frecuencia de sanitización.

4.2 Equipos

4.2.1 Listado de los equipos principales empleados en producción y en el laboratorio de control, y sus piezas críticas, adjuntar como anexo 8.

- Descripción del sistema de mantenimiento preventivo, responsabilidades y registro.
- Breve descripción de la política general de la empresa para cualificaciones, validaciones y calibraciones.

4.2.2 Limpieza y sanitización.

- Breve descripción de los métodos de limpieza y sanitización para las superficies en contacto con el producto (por ejemplo, limpieza manual, limpieza automática in situ, del inglés automatic clean in place, CIP, etc.)
- Política de validación de la limpieza de la compañía y métodos de evaluación para comprobar la eficacia de la misma.
- Agentes de limpieza y calidad del agua empleada en la limpieza.



4.2.3 Sistemas informatizados críticos para las NCF.

- Descripción de los sistemas informatizados críticos para las NCF (excluyendo los PLCs, Programmable Logic Controllers).
- Política de validación de los sistemas informatizados.

5. DOCUMENTACIÓN

- Descripción del sistema de documentación de la empresa (electrónico, manual).
- Cuando los documentos o registros sean almacenados o archivados fuera de la instalación (incluyendo la información de farmacovigilancia cuando aplica): listado de tipos de documentos/registros; nombre y dirección del lugar de almacenamiento y tiempo estimado de recuperación de los documentos archivados fuera de la instalación.
- Breve descripción de los sistemas de preparación, revisión, liberación, distribución, control y archivo de los documentos.
- Listado de procedimientos de trabajo generales y específicos (adjuntar como anexo 9)

6. PRODUCCIÓN

(Puede hacerse referencia al anexo 1 ó 2)

6.1 Tipo de productos fabricados, incluyendo una descripción de:

- Listado de formas farmacéuticas de los productos de uso humano y/o veterinario fabricados en la instalación.
- Listado de formas farmacéuticas de medicamentos en investigación fabricados, incluyendo de forma detallada la información relativa a las áreas de producción y el personal responsable de los medicamentos en investigación en el caso de que sea diferente a la de los procesos de fabricación comerciales.
- Listado de principios activos fabricados.
- Indicar las sustancias tóxicas y/o peligrosas manejadas; por ejemplo: sustancias de gran actividad farmacológica y/o con propiedades sensibilizantes, agentes biológicos, etc.

- Indicar, si procede, si los productos se fabrican en instalaciones dedicadas o por campañas de producción.
- Indicar si se aplica tecnología PAT (Process Analytical Technology). Si procede, resumen general de sobre la tecnología relevante en asociación con los sistemas informatizados.

6.2 Validación de procesos

- Breve descripción de la política general de validación de procesos.
- Política de reprocesado y retrabajo.

6.3 Gestión de materiales y de almacén

- Procedimientos para el manejo de materiales de partida, de acondicionamiento, productos a granel y terminados, incluyendo el muestreo, la cuarentena, la liberación y el almacenamiento.
- Procedimientos para el manejo de materiales y productos rechazados.

7. CONTROL DE CALIDAD

- Descripción de las actividades de control de calidad realizadas en la instalación referentes a análisis físicos, químicos, microbiológicos y biológicos.

8. DISTRIBUCIÓN, RECLAMACIONES, DEFECTOS DE CALIDAD DE PRODUCTOS Y RETIRADAS

8.1 Distribución (parte correspondiente bajo la responsabilidad del fabricante)

- Tipo y localización (UE/EEE, USA, etc) de las compañías a las que se envían los productos desde la instalación (distribuidores, fabricantes, etc).
- Descripción del sistema que se usa para verificar que cada cliente/receptor está legalmente autorizado para recibir medicamentos desde el fabricante.
- Breve descripción del sistema para asegurar durante el transporte las condiciones de conservación apropiadas; por ejemplo, control/monitorización de temperatura.
- Procedimientos para la distribución del producto y métodos mediante los cuales se asegura la trazabilidad.



- Medidas que se toman para evitar que los productos se desvíen al canal ilegal de distribución.

8.2 Reclamaciones, defectos de calidad de productos y retiradas de productos

- Breve descripción del sistema de gestión de las reclamaciones, los defectos de calidad de los productos y de las retiradas del mercado.

9. AUTOINSPECCIONES

- Breve descripción del sistema de autoinspección, enfocado en los criterios usados para seleccionar las áreas que se someten a autoinspección, disposiciones prácticas y actividades de seguimiento.



Listado de anexos

Anexo 1. Copia de la autorización en vigor.

Anexo 2. Listado de formas farmacéuticas fabricadas incluyendo las DOE/DCI de los principios activos empleados. Listado de principios activos fabricados.

Anexo 3. Copia del certificado de NCF en vigor.

Anexo 4. Listado de fabricantes, laboratorios y almacenes contratados, incluyendo las direcciones y la información de contacto, los diagramas de flujo de las cadenas de suministro de las actividades subcontratadas. Listado de proveedores de principios activos farmacéuticos y materiales críticos para medicamentos o listado de proveedores de materiales de partida para principios activos.

Anexo 5. Organigramas.

Anexo 6. Diseño del área de producción, indicando los flujos de personal y material, la clasificación de las salas, las presiones diferenciales con las áreas adyacentes; y diagramas de flujo de cada uno de los tipos de procesos de fabricación por forma farmacéutica o por principio activo, según corresponda.

Anexo 7. Diseño esquemático de los sistemas de producción y distribución de agua.

Anexo 8. Listado de los principales equipos empleados en producción y en el laboratorio de control.

Anexo 9. Listado de procedimientos de trabajo generales y específicos.