

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

### Capítulo 4: Documentación

**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.

**Revisión del documento:** 1

**Motivos de la revisión:** las secciones sobre “generación y control de la documentación” y “conservación de los documentos” se han revisado, a la luz del aumento del uso de documentos electrónicos en el marco de las NCF.

**Fecha de entrada en vigor:** 30 de junio de 2011.

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](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm)



## Índice

### Principio

**Documentación de NCF requerida**

**Generación y control de la documentación**

**Buenas Prácticas de Documentación**

**Conservación de la Documentación**

**Especificaciones**

**Fórmula Patrón y Método Patrón**

**Procedimientos y registros**

### Principio

Una buena documentación constituye una parte fundamental del sistema de Garantía de Calidad y es clave para trabajar cumpliendo los requerimientos de las NCF. Los diferentes tipos de documentos y medios usados deben definirse completamente dentro del Sistema de Gestión de Calidad del fabricante. La documentación puede existir en diferentes formas, incluyendo soporte en papel, electrónico o medios fotográficos. El objetivo principal del sistema de documentación utilizado tiene que ser establecer, controlar, monitorizar y registrar todas las actividades con impacto directo o indirecto en cualquiera de los aspectos de la calidad de los medicamentos. El Sistema de Gestión de Calidad debe incluir suficientes instrucciones detalladas para facilitar un entendimiento común de los requerimientos, además de proporcionar suficientes registros de los distintos procesos y una evaluación de cualquier observación, para que la aplicación continua de requerimientos pueda demostrarse.

Existen dos tipos principales de documentación usados para gestionar y registrar el cumplimiento de NCF: instrucciones (indicaciones, requerimientos) y los registros/ informes. De acuerdo con el tipo de documento se deben aplicar las buenas prácticas de documentación adecuadas.

Se deben implantar unos controles apropiados para asegurar la exactitud, la integridad, la disponibilidad y la legibilidad de los documentos. Los documentos tipo instrucción no deben contener errores y estar disponibles por escrito. El término “por escrito” indica registrado o documentado en un medio el cual permite que los datos puedan presentarse en una forma legible para el hombre.

### **Documentación de NCF requerida (por tipo):**

**Memoria técnica:** un documento que describe las actividades relacionadas con NCF del fabricante.

### ***Tipos de instrucciones (indicaciones o requerimientos):***



**Especificaciones:** describen de forma detallada los requisitos que tienen que cumplir los productos o materiales utilizados u obtenidos durante la fabricación. Sirven como base de la evaluación de la calidad.

**Fórmula Patrón, Método Patrón, Instrucciones de Acondicionamiento y de análisis:** proporcionan todos los detalles de los materiales de partida, equipos y sistemas informáticos (si aplican) que tienen que usarse y especifican todas las instrucciones de procesado, acondicionamiento, muestreo y análisis. Los controles en proceso y las tecnologías analíticas de proceso a emplearse deberán especificarse cuando sean relevantes, junto con los criterios de aceptación.

**Procedimientos:** (también llamados Procedimientos Normalizados de Trabajo o PNT, del inglés, Standard Operating Procedures, SOP), proporcionan indicaciones para realizar ciertas operaciones.

**Protocolos:** proporcionan instrucciones para realizar y registrar ciertas operaciones concretas.

**Acuerdos Técnicos:** son aquellos entre un contratante y un contratado para actividades subcontratadas.

### **Registros/ informes:**

**Registros:** proporcionan evidencia sobre diversas acciones que se toman para demostrar el cumplimiento con las instrucciones, por ejemplo, actividades, eventos, investigaciones, y en el caso de la fabricación de lotes la historia para cada lote de producto, incluyendo su distribución. Los registros incluyen los datos primarios que se usan para generar otros registros. Para los registros electrónicos los usuarios autorizados deben definir que datos se usan como datos primarios. Al menos, todos los datos en los que se basan las decisiones de calidad deben definirse como datos primarios.

**Certificados de análisis:** Proporcionan un resumen de los resultados de los análisis de muestras de productos o materiales<sup>1</sup> junto con la evaluación del cumplimiento de una determinada especificación.

**Informes:** documentan la realización de operaciones, proyectos o investigaciones concretas, junto con sus resultados, conclusiones y recomendaciones.

## **Generación y control de la documentación**

4.1 Todos los tipos de documentos deben definirse y adherirse a lo definido. Los requerimientos aplican de igual manera a todas las formas de medios de documentación. Los sistemas complejos necesitan entenderse, estar bien documentados, validados, y disponer de controles adecuados. Muchos documentos (instrucciones y/o registros) pueden existir en

---

<sup>1</sup> Alternativamente la certificación puede basarse, en conjunto o en parte, en la evaluación de datos a tiempo real (resúmenes e informes de excepción) obtenidos a través de tecnología analítica de proceso de un lote (PAT), parámetros o mediciones de acuerdo con la autorización de comercialización aprobada.

forma híbrida, por ejemplo, parte en formato electrónico y otros basados en papel. Las relaciones y las medidas de control para los documentos maestros, las copias oficiales, el manejo de datos y registros se tienen que establecer tanto para los sistemas híbridos como para los homogéneos. Tienen que implantarse controles adecuados para documentos electrónicos tales como plantillas, formularios, y documentos maestros. Debe disponerse de controles adecuados para asegurar la integridad de los registros a lo largo del periodo de retención.

- 4.2 Los documentos deben diseñarse, prepararse, revisarse y distribuirse cuidadosamente. Deben cumplir con las partes aplicables de las especificaciones de producto, de los expedientes de autorización de fabricación y comercialización. La reproducción de documentos de trabajo a partir de documentos originales no debe permitir la introducción de ningún error en el proceso de reproducción.
- 4.3 Los documentos que contienen instrucciones deben ser aprobados, firmados y fechados por personas autorizadas y adecuadas. El contenido de los documentos no debe ser ambiguo y deben estar identificados de forma única. Debe definirse la fecha de efectividad.
- 4.4 Los documentos que contienen instrucciones deben redactarse de manera ordenada y ser fáciles de comprobar. El estilo y lenguaje de los documentos debe concordar con su intención de uso. Los procedimientos normalizados de trabajo, las instrucciones y métodos de trabajo deben escribirse en lenguaje de estilo imperativo de obligatoriedad.
- 4.5 Los documentos del Sistema de Gestión de Calidad deben revisarse periódicamente y mantenerse actualizados.
- 4.6 Los documentos no deben ser manuscritos; sin embargo, cuando los documentos requieran la introducción de datos, debe dejarse espacio suficiente para permitir la realización de dichas entradas.

### **Buenas prácticas de documentación**

- 4.7 Las entradas manuscritas deben realizarse con letra clara, legible y de forma indeleble.
- 4.8 Los registros deben realizarse o completarse en el momento en que se lleva a cabo cada actividad y de forma que puedan seguirse todas las actividades significativas relativas a la fabricación de los medicamentos.
- 4.9 Cualquier modificación realizada en un dato escrito en un documento debe firmarse y fecharse; la modificación no debe impedir la lectura del dato inicial. En su caso, habrá que indicar la causa de la modificación.

### **Conservación de la documentación**

- 4.10 Debe definirse claramente qué registro está asociado con cada actividad de fabricación y en que lugar se archiva. Debe disponerse de controles seguros para garantizar la integridad del registro a través del periodo de conservación y que éstos estén validados si procede.
- 4.11 Para la documentación de un lote aplican requerimientos específicos dado que tiene que conservarse hasta, al menos, un año después de la fecha de caducidad del lote al que está asociada o al menos cinco años después de la certificación del lote por la Persona Cualificada, el periodo que sea mayor. Para la documentación de lotes de medicamentos en investigación, ésta tiene que conservarse al menos cinco años después de la finalización o la discontinuación formal del último ensayo clínico en el cual el lote se ha usado. Otros requerimientos de conservación de documentación pueden describirse en la legislación

relativa a tipos específicos de productos (por ejemplo, productos de terapias avanzadas) y precisar que se apliquen periodos de conservación más largos para ciertos documentos.

4.12 Para otro tipo de documentos, el periodo de conservación dependerá de la actividad que la documentación sustente. La documentación crítica, incluyendo los datos primarios (por ejemplo relativos a validación o estabilidad), que respaldan la información de la autorización de comercialización deben conservarse mientras la autorización sigue vigente. Puede considerarse aceptable retirar cierta documentación (por ejemplo, datos primarios para respaldar un informe de validación o de estabilidad) cuando los datos se hayan reemplazado por un nuevo set completo de datos. Se debe documentar una justificación para esto y tenerse en cuenta los requerimientos de conservación de la documentación de lote; por ejemplo, en el caso de datos de procesos de validación, los datos primarios acompañantes deben conservarse por un periodo al menos tan extenso como el de los registros de todos los lotes cuya liberación se apoya en ese ejercicio de validación. La siguiente sección proporciona ejemplos de los documentos que se requieren.

La siguiente sección proporciona algunos ejemplos de los documentos requeridos. El sistema de gestión de calidad deberá describir todos los documentos requeridos para garantizar la calidad del producto y la seguridad del paciente.

## **Especificaciones**

4.13 Debe disponerse de especificaciones autorizadas y fechadas adecuadamente para los materiales de partida y acondicionamiento y para los productos terminados.

### ***Especificaciones de los materiales de partida y de acondicionamiento***

4.14 Las especificaciones de los materiales de partida y acondicionamiento impreso o primario deben incluir, cuando corresponda:

- a) una descripción de los materiales, con los puntos siguientes:
  - denominación del producto y código interno de referencia;
  - referencia, en su caso, a una monografía de farmacopea;
  - proveedores aprobados y, a ser posible, productor original del material;
  - una muestra del material impreso;
- b) normas para el muestreo y ensayo;
- c) requisitos cuali y cuantitativos con límites de aceptación;
- d) condiciones de almacenamiento y precauciones;
- e) período máximo de almacenamiento antes de repetir el examen.

### ***Especificaciones de productos intermedios y a granel***

4.15 Debe disponerse de especificaciones de productos intermedios y a granel para los pasos críticos o si estos se adquieren o se expiden. Las especificaciones deben ser similares a las especificaciones de los materiales de partida o de los productos terminados, según aplique.

### ***Especificaciones de los productos terminados***

- 4.16 Las especificaciones de los productos terminados deben incluir o proporcionar una referencia a:
- la denominación del producto y el código de referencia, cuando aplique;
  - la fórmula;
  - una descripción de la forma farmacéutica y del material de acondicionamiento;
  - instrucciones del muestreo y ensayo;
  - requisitos cuali y cuantitativos, con los límites de aceptación;
  - las condiciones de almacenamiento y precauciones especiales de manejo, cuando apliquen;
  - período de caducidad.

### **Fórmula Patrón y Método Patrón**

Para cada producto y tamaño de lote que se fabrique debe disponerse de la Fórmula Patrón y del Método Patrón aprobados y por escrito.

- 4.17 La Fórmula Patrón debe incluir:
- la denominación del producto, con un código de referencia del producto correspondiente a su especificación;
  - una descripción de la forma farmacéutica, potencia del producto y tamaño del lote;
  - la lista de todos los materiales de partida que deben utilizarse, con sus cantidades respectivas descritas; debe mencionarse cualquier sustancia que pueda desaparecer durante el procesado;
  - declaración del rendimiento final previsto con los límites de aceptación, y de rendimientos intermedios significativos, si aplica.
- 4.18 El Método Patrón debe incluir:
- una declaración del lugar de elaboración y de los equipos de fabricación principales que se vayan a utilizar;
  - los métodos, o su referencia, que se vayan a utilizar para preparar los equipos críticos (por ejemplo, limpieza, ensamblaje, calibrado, esterilización);
  - Comprobaciones de que el equipo o lugar de trabajo se encuentran limpios de restos de productos anteriores, documentos o materiales que no se requieran para el proceso planificado y que los equipos están limpios y en estado adecuado para el uso;
  - Las instrucciones detalladas del proceso paso a paso (por ejemplo, comprobaciones del material, tratamientos previos, secuencia de la adición de materiales, parámetros críticos de proceso (tiempo, temperatura, etc);
  - Las instrucciones de todos los controles en el proceso con sus límites;
  - En caso necesario, los requisitos para el almacenamiento de los productos a granel, incluyendo el envase, el etiquetado y las condiciones especiales de almacenamiento cuando aplique;



- g) Cualquier precaución especial que deba tenerse en cuenta.

### **Instrucciones de acondicionamiento**

4.19 Debe haber instrucciones de acondicionamiento aprobadas para cada producto, tamaño y tipo de envase. Estas instrucciones deben incluir o hacer referencia a los siguientes puntos:

- a) denominación del producto; incluyendo el número de lote del granel y del producto terminado;
- b) descripción de su forma farmacéutica, y su potencia, cuando aplique;
- c) el tamaño del envase expresado en términos de número de unidades, peso o volumen del producto en el envase final;
- d) una relación completa de todos los materiales de acondicionamiento necesarios, en la que se incluyan las cantidades, tamaños y tipos, con el código o número de referencia correspondiente a las especificaciones de cada material de acondicionamiento;
- e) cuando aplique, un ejemplo o reproducción de los correspondientes materiales de acondicionamiento impresos, y muestras que indiquen donde deben marcarse el número del lote y la fecha de caducidad del producto;
- f) comprobaciones de que el equipo o lugar de trabajo se encuentran limpios sin restos de los productos anteriores, documentos o materiales que no se requieran para el proceso de acondicionamiento planificado (despeje de línea) y que los equipos están limpios y en estado adecuado para el uso;
- g) precauciones especiales que deban tenerse en cuenta, incluyendo el examen cuidadoso de la zona y de los equipos para garantizar el despeje de la línea antes de que empiecen las operaciones;
- h) una descripción de la operación de acondicionamiento, incluyendo cualquier operación auxiliar significativa y los equipos que deben utilizarse;
- i) pormenores de los controles durante el proceso con instrucciones sobre la toma de muestras y los límites de aceptación.

### **Protocolos de producción de lotes**

4.20 Debe conservarse un protocolo de producción por cada lote que se elabore, que estará basado en las partes más importantes de la Fórmula Patrón y Método Patrón vigentes y contendrá la siguiente información:

- a) denominación y número de lote del producto;
- b) fechas y horas del inicio, de las fases intermedias importantes y del término de la producción;
- c) identificación (iniciales) del operario/s que realizaron las diferentes fases significativas de la producción y, si aplica, de la persona que supervise cada una de estas operaciones;



- d) número de lote y/o número de control analítico, así como las cantidades de cada material de partida pesadas realmente (con inclusión del número de lote y de la cantidad añadida de cualquier material recuperado o reelaborado);
- e) cualquier operación o acontecimiento importante en la elaboración y equipos principales utilizados;
- f) registro de los controles durante el proceso, iniciales de la persona o personas que los realicen y resultados obtenidos;
- g) cantidad del producto obtenida en diferentes fases importantes de la fabricación;
- h) anotación de las incidencias que hayan surgido, incluyendo la justificación de cualquier desviación, con autorización firmada, respecto a la Fórmula y al Método Patrón;
- i) aprobación de la persona responsable de las operaciones de procesado.

**Nota:** cuando un proceso validado está continuamente monitorizado y controlado, se permite que la generación automática de informes pueda limitarse a resúmenes de cumplimiento e informes de excepciones /de datos fuera de especificaciones.

## Protocolo de Acondicionamiento de Lotes

4.21 Debe conservarse un Protocolo de Acondicionamiento para cada lote total o parcialmente elaborado. Este Protocolo se basará en las partes más importantes de las instrucciones de acondicionamiento.

El Protocolo de Acondicionamiento de lote debe contener la siguiente información:

- a) denominación y número de lote del producto;
- b) fecha o fechas y hora de las operaciones de acondicionamiento;
- c) identificación (iniciales) del operario(s) de las diferentes fases importantes; y, si aplica, de la persona que supervise cada una de estas operaciones;
- d) registros de las comprobaciones de la identidad y conformidad con las instrucciones de acondicionamiento, con inclusión de los resultados de los controles durante el proceso;
- e) datos de las operaciones de acondicionamiento realizadas, con referencias del equipo/s y las líneas de acondicionamiento utilizadas;
- f) en la medida de lo posible, muestras del material de acondicionamiento impreso que se haya utilizado, incluyendo muestras con el número del lote, fecha de caducidad y cualquier impresión suplementaria;
- g) notas sobre cualquier problema especial, o inusual incluyendo detalles, especificando cualquier desviación de las instrucciones de acondicionamiento con la autorización firmada;
- h) cantidades y número de referencia o identificación de todos los materiales impresos de acondicionamiento y productos a granel producidos, utilizados, destruidos o devueltos a almacén y las cantidades de producto obtenido, con el fin de obtener el balance adecuado. Si hubiera instalado un sistema informatizado robusto de control





durante el acondicionamiento, podría haber justificación para no incluir esta información.

- i) aprobación por la persona responsable de la(s) operación(es) de acondicionamiento.

## **Procedimientos y registros**

### ***Recepción***

4.22 Debe disponerse de procedimientos y registros escritos de la recepción de cada entrega de todo el material de partida (incluyendo granel, intermedios o productos terminados), de acondicionamiento primario, secundario e impreso.

4.23 Los registros de la recepción deben incluir:

- a) denominación del material en el albarán de entrega y envases;
- b) denominación interna del producto y/o código (si es diferente del punto a);
- c) fecha de recepción;
- d) nombre del proveedor y nombre del fabricante;
- e) número de lote o referencia del fabricante;
- f) cantidad total y número de envases recibidos;
- g) número de lote asignado tras la recepción;
- h) cualquier otra observación relevante.

4.24 Debe disponerse de procedimientos escritos sobre el etiquetado a nivel interno, cuarentena y almacenamiento de los materiales de partida, materiales de acondicionamiento y otros materiales, cuando proceda.

### ***Muestreo***

4.25 Debe disponerse de procedimientos escritos de muestreo que incluyan los métodos y equipo/s que deben utilizarse, las cantidades que deben tomarse y cualquier precaución que deba observarse para evitar la contaminación del material o cualquier alteración de su calidad.

### ***Ensayos***

4.26 Debe disponerse de procedimientos escritos sobre los ensayos de los materiales y productos en las diferentes fases de la fabricación, describiendo los métodos y equipos que deben utilizarse. Las pruebas realizadas deben quedar registradas.

### ***Otros***

4.27 Debe disponerse de procedimientos escritos de aprobación y rechazo de materiales y productos, especialmente de la certificación y liberación al mercado del producto terminado por parte de la Persona o Personas Cualificadas. Todos los registros deben



- estar disponibles para la Persona Cualificada. Debe existir un sistema para indicar observaciones especiales y cualquier cambio en datos críticos.
- 4.28 Deben conservarse registros de la distribución de cada lote del producto para posibilitar su retirada del mercado en caso necesario.
- 4.29 Debe disponerse de políticas, procedimientos, protocolos e informes escritos y de los registros correspondientes de las actividades realizadas o de las conclusiones alcanzadas, cuando corresponda, como en los siguientes ejemplos:
- validaciones y cualificaciones de procesos, equipos y sistemas;
  - montaje del equipo/s y calibración;
  - transferencia de tecnología;
  - mantenimiento, limpieza y desinfección;
  - temas de personal incluyendo listados de firmas, formación en NCF y en materias técnicas, vestuario e higiene y verificación de la efectividad de la formación;
  - control de las condiciones ambientales;
  - control de plagas;
  - reclamaciones;
  - retirada de productos;
  - devoluciones
  - control de cambios
  - investigaciones de desviaciones y no conformidades
  - auditorías internas de calidad /de cumplimiento de NCF
  - resúmenes de registros cuando aplique (por ejemplo, revisión de calidad de producto)
  - auditorías a proveedores.
- 4.30 Debe disponerse de procedimientos claros de funcionamiento de los equipos principales de fabricación y de control.
- 4.31 Debe disponerse de cuadernos de registro (logbooks) para los equipos principales o críticos, analíticos, de producción y en las áreas donde el producto se ha procesado. Se usarán para registrar en orden cronológico, cuando proceda, cualquier uso de la zona, equipo(s) / método(s), calibraciones, operaciones de mantenimiento, limpieza o reparación, incluyendo las fechas y la identificación de las personas que han realizado estas operaciones.
- 4.32 Debe mantenerse un inventario de todos los documentos que forman el Sistema de Gestión de Calidad.