

NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS Y DE PRINCIPIOS ACTIVOS

Cristina Gómez-Chacón Galán

Jefe del Área de Inspección de NCF y BPL
Subdirección General de Inspección y Control
de Medicamentos



Todos los medicamentos fabricados o importados en la Unión Europea, incluidos los medicamentos destinados a la exportación y aquellos destinados a la realización de ensayos clínicos, deben fabricarse de conformidad con los principios y directrices de las Normas de Correcta Fabricación.

Índice

- Base Legal
- Capítulo IV: NCF de medicamentos
- Capítulo III: Fabricación de principios activos
- Capítulo VII: Inspecciones
- Actividades e indicadores de inspección
- Conclusiones



Base legal

Fabricación e Importación de medicamentos

- **Directiva 2001/83/CE** del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un **código comunitario** sobre medicamentos para uso humano (Título IV). Modificada (entre otras) por la **Directiva 2004/27/CE** del Parlamento Europeo y del Consejo que incluye la obligación de que los fabricantes de sustancias activas cumplan las NCF (art. 46 f).



- **Ley 29/2006**, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
 - Sustituye a la Ley del Medicamento de 1990.
 - Incorpora al ordenamiento jurídico la Directiva 2001/83/CE modificada.



- **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 (BOE 08/7/2010)
 - desarrolla el Título IV de la Ley y deroga el Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre.

Normas de correcta fabricación

- **Directiva 2003/94/CE**, de la Comisión, de 8 de octubre de 2003, por la que se establecen los principios y directrices de las normas de correcta fabricación de medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano.



- **Real Decreto 2183/2004**, de 12 de noviembre, por el que se modifica el **R.D 1564/1992**, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad en su fabricación industrial.

Real Decreto 824/2010, de 25 de junio

Capítulo IV: Normas de Correcta Fabricación de medicamentos

- El nuevo RD no introduce ningún elemento diferencial respecto al anterior.
- Recoge los aspectos principales de la Guía de NCF.
- Como novedad introduce los principios y análisis de "gestión de riesgo"

1. Fabricación o importación de medicamentos

- Por fabricantes o importadores autorizados
- Sometidos a inspecciones periódicas
- Obligación de cumplimiento de NCF
- Objetivo:
 - asegurar la adecuación del proceso de fabricación,
 - eliminar riesgos de calidad y
 - cumplimiento con las condiciones de autorización

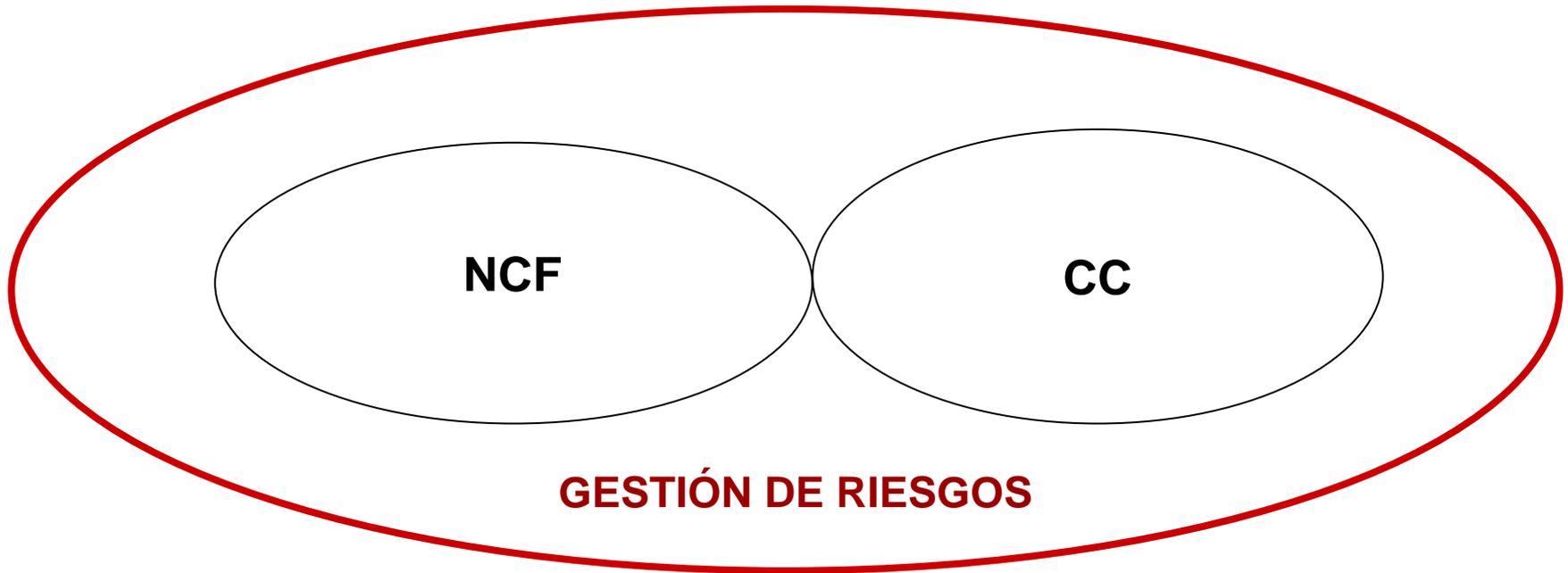
2. Garantía de calidad y normas de correcta fabricación (I)

Las normas de correcta fabricación (NCF) son la parte de la Garantía de Calidad que asegura que **la producción** y el **control** de los productos concuerda con el nivel de calidad adecuado a su uso previsto y según los requisitos de la autorización de comercialización o las especificaciones de producto.

Las NCF están en sintonía con los estándares de calidad internacionalmente reconocidos  Armonización mundial.

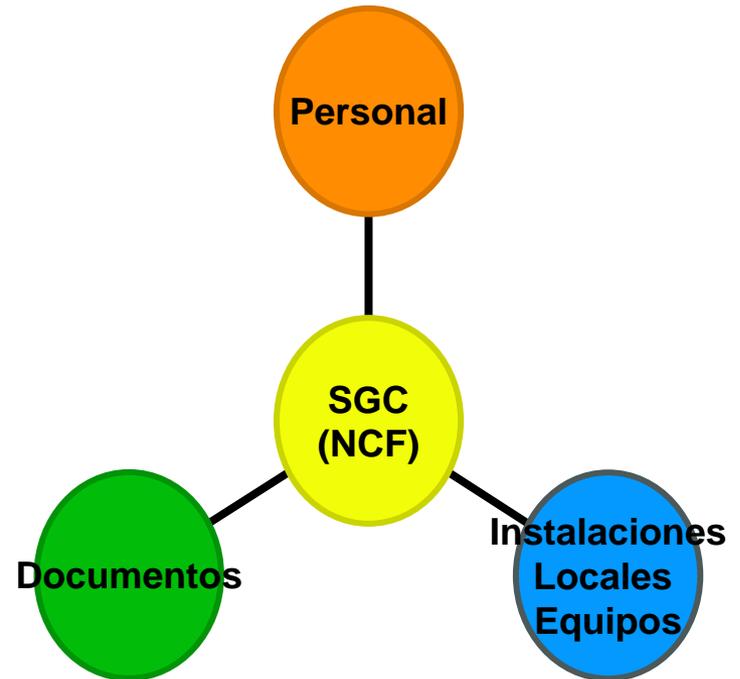
2. Garantía de calidad y normas de correcta fabricación (II)

GARANTÍA DE LA CALIDAD



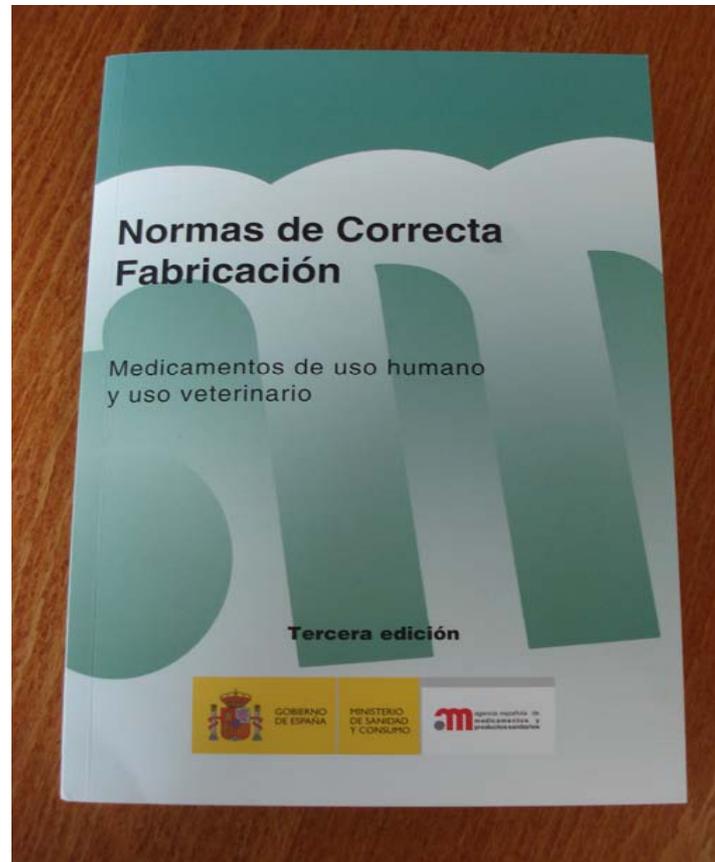
3. Pilares básicos de las NCF:

- Estar totalmente **documentado** mediante procedimientos, protocolos, registros, formulas de fabricación y especificaciones;
- Estar dotado de **personal** suficiente, competente y con las cualificaciones adecuadas;
- Dotado de **instalaciones, locales y equipos** situados, diseñados, contruidos adaptados y mantenidos para las operaciones previstas (producción y control de calidad).





Guía de NCF (I)



<http://www.aemps.es/actividad/sgInspeccion/NCF-tabla-3edi.htm>

Guía de NCF (II)

- La Guía se presenta en dos partes:
de **requisitos básicos** (parte I y parte II) y
en **anexos específicos**.
 - La parte I abarca los principios para la fabricación de medicamentos y
 - la parte II los aplicables a los principios activos (APIs) empleados como materiales de partida.

Parte I de la Guía de NCF:

Medicamentos y/o medicamentos en investigación.

1. **Gestión de la calidad (actualizado julio de 2008)**
2. Personal
3. **Locales y equipo (en revisión)**
4. **Documentación (en revisión)**
5. **Producción (en revisión)**
6. Control de calidad
7. Fabricación y análisis por contrato
8. Reclamaciones y retirada de productos
9. Autoinspecciones

Anexos de la Guía de NCF (I)

1. Fabricación de medicamentos estériles (actualizado marzo 2009)
2. Fabricación de medicamentos biológicos para uso humano (en revisión)
3. Fabricación de radiofármacos (actualizado marzo de 2009)
4. Fabricación de medicamentos veterinarios distintos de los inmunológicos.
5. Fabricación de medicamentos veterinarios inmunológicos.
6. Fabricación de gases medicinales (actualizado julio 2010)
7. Fabricación de medicamentos a base de plantas medicinales (actualizado septiembre de 2009)
8. Toma de muestras de materiales de partida y de almacenamiento.
9. Fabricación de líquidos, cremas y pomadas.
10. Fabricación de medicamentos en aerosol presurizado con dosificador para inhalación.

Anexos de la Guía de NCF (II)

11. **Sistemas informatizados (en revisión).**
12. Uso de las radiaciones ionizantes en la fabricación de medicamentos.
13. Fabricación de medicamentos en investigación. (actualizado julio 2010)
14. **Fabricación de medicamentos derivados de la sangre o plasma humano (en revisión)**
15. Cualificación y validación.
16. Certificación por una persona cualificada y liberación de lotes.
17. Liberación paramétrica.
19. Muestras de referencia y muestras de retención.
20. **Gestión de riesgos para la calidad (actualizado marzo 2008)**



Real Decreto 824/2010, de 25 de junio

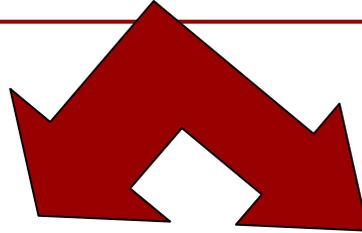
Capítulo III: Fabricación de principios activos (nuevo)



“ La calidad y autenticidad de los principios activos son factores claves para asegurar la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento ”

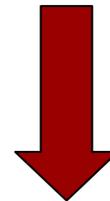
1. Importancia de la calidad de los principios activos

CALIDAD Y SEGURIDAD DEL MEDICAMENTO



CALIDAD Y SEGURIDAD EN EL
PROCESO DE FABRICACIÓN

CALIDAD Y SEGURIDAD DE
SUS COMPONENTES
(PRINCIPIOS ACTIVOS, EXCIPIENTES)



*ADQUISICIÓN DE MATERIAS PRIMAS (Principios activos, Excipientes)
OPERACIÓN IMPORTANTE Y UN PUNTO CRITICO EN EL PROCESO DE
FABRICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS*

2. Situación actual en relación a los principios activos

- En los últimos años el mundo del mercado de los principios activos se ha incrementado drásticamente.
- Importancia de los principios activos fabricados en India y China en el mercado global de medicamentos:
 - **Estandares de calidad** en la fabricación y de NCF aplicados en las inspecciones no siempre equivalentes a los de la UE.
 - Complejidad y poca transparencia en la cadena de suministro, que es origen de una fuente potencial de **principios activos falsificados**.
 - Recientes casos de **adulteración** de principios activos (heparinas) fabricadas en China con condroitín sulfato.

3. Obligaciones específicas de los fabricantes o importadores de principios activos (I)

Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

Art. 64 (2) :“ ..obligación para los fabricantes de principios activos utilizados como materias primas de medicamentos, de **cumplir las NCF** de las mismas”

Real Decreto 824/2010, de 25 de junio , por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos...

Art. 23: la fabricación total o parcial, así como la importación de principios activos utilizados como materias primas de medicamentos debe hacerse de acuerdo a las **NCF**

Art. 25: **Declaración anual de actividades y registro** de empresas fabricantes o importadoras de principios activos”

3. Obligaciones específicas de los fabricantes o importadores de principios activos (II)

- Cumplir NCF en los procesos de fabricación o importación.
- Realizar la declaración anual de actividades.

NO REQUIEREN AUTORIZACIÓN como laboratorio farmacéutico

Excepción:

Las empresas fabricantes de principios activos estériles y/o biológicos :

- Requieren la correspondiente **autorización como laboratorio farmacéutico** (riesgo del proceso productivo)
- Les son de aplicación además la **parte I de las NCF** así como los anexos correspondientes: 1 y 2 (esta fabricación es parte del proceso de fabricación del medicamento).
- Han de estar sometidas a inspecciones rutinarias y periódicas de NCF (Certificado NCF).

4. Obligaciones de los fabricantes e importadores de medicamentos en relación con los principios activos que utilizan:

RD 824/2010, Art. 24: "Obligaciones de los laboratorios farmacéuticos fabricantes en relación con los principios activos"

- Asegurar el **cumplimiento de las NCF** por parte de los fabricantes de los principios activos que utilicen en la fabricación de medicamentos a través de:
 - Auditorías a proveedores según criterios de riesgo.
- Documentar de la **cadena de suministro** de cada material de partida (Pedigree de API).
- Emitir una **declaración de conformidad** por parte del director técnico.

5. Preguntas y respuestas sobre auditorias

<http://www.ema.europa.eu/Inspections/GMPfaq.html>

FABRICANTES DE MEDICAMENTOS sin la habilidad o los medios necesarios para llevar a cabo sus propias auditorias podrían utilizar

Audidores Contratados



- El contrato sujeto al capítulo 7 de la guía.
- Demostración de la NO existencia de conflicto de intereses:
 - ✓ Evidencia que el contratante ha evaluado al contratado: **cualificado**
 - ✓ Informes y documentación disponible para la autoridades inspectoras.
 - ✓ Documentación debe proporcionar seguridad que el resultado de la auditoria llevada a cabo por terceros es **veraz** .

Varios fabricantes de medicamentos podrían compartir estas auditorias para proveedores del mismo principio activo, cumpliendo los mismos principios anteriormente señalados.

Real Decreto 824/2010, de 25 de junio

Capítulo VII: Inspecciones

Novedades:

- Verificación del cumplimiento de la parte 2 de la Guía de NCF.
- Inspecciones en terceros países.
- Emisión de certificados de NCF.
- Tramitación por Labofar.

Verificaciones de las autoridades sanitarias (I)

- Verificaciones durante las inspecciones rutinarias a los fabricantes o importadores de medicamentos (1)

En cumplimiento del artículo 111 de la Directiva 2001/83/EC (Directiva 2004/27) y el artículo 80 de la Directiva 2001/82/EC (Directiva 2004/28), la autoridad competente ha de llevar a cabo inspecciones a los fabricantes de medicamentos para asegurar que cumplen sus obligaciones del artículo 46(f) y/o 50(f) de las citadas directivas.

Artículo 43.1 y 44 del Real Decreto 824/2010, de 25 de junio

- Inspecciones directas a los fabricantes o importadores de principios activos en base a criterios de riesgo y comunicadas o no (2)

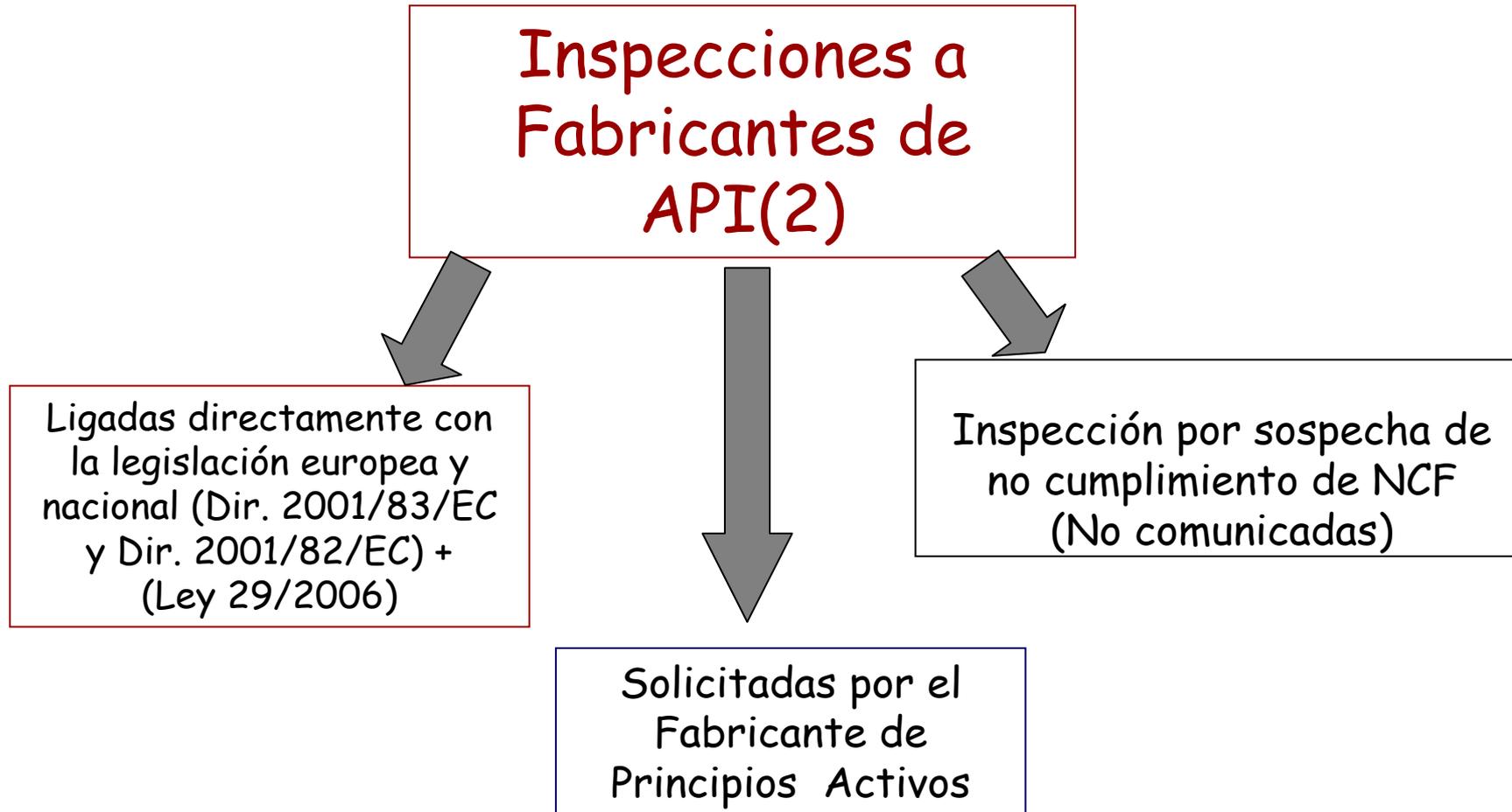
De acuerdo al documento: "Ocasiones en que es apropiado llevar a cabo inspecciones por la autoridad competente a fabricantes de sustancias activas (Compilación de Procedimientos Comunitarios)

Artículo 43.2 y 46 del Real Decreto 824/2010, de 25 de junio

Verificaciones de las autoridades sanitarias (II)



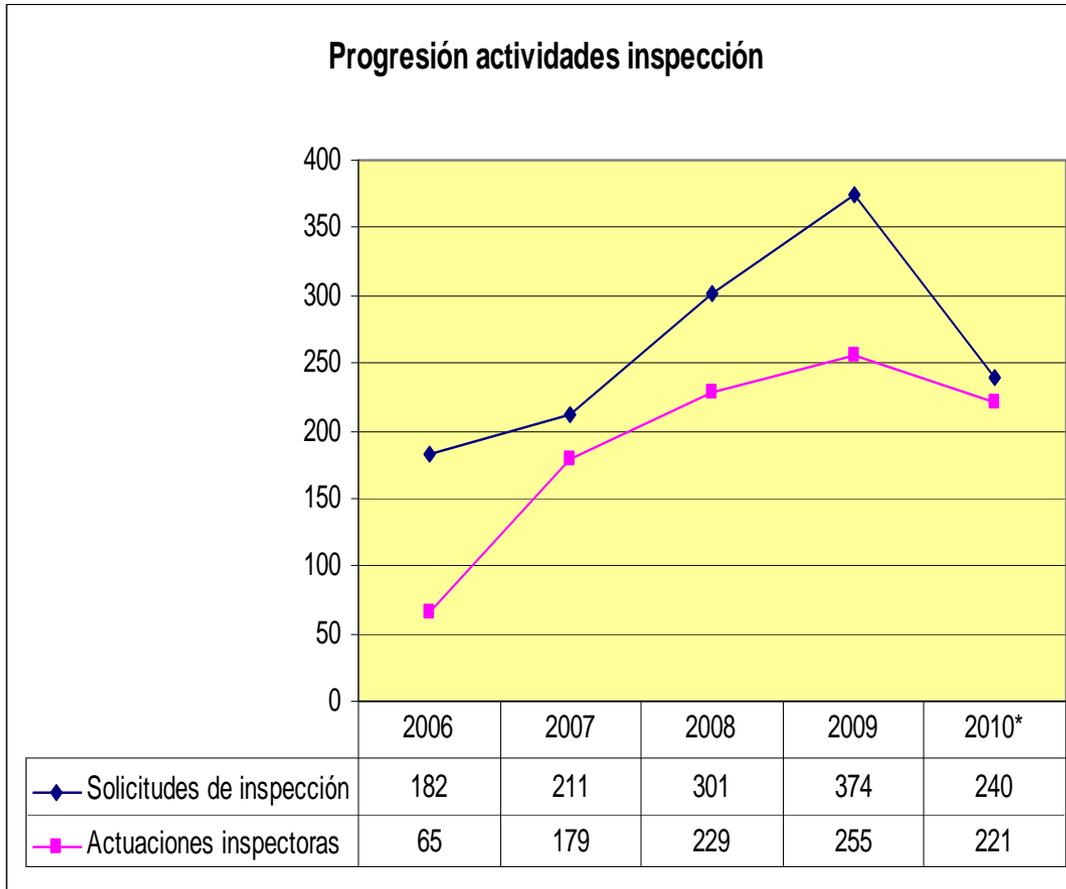
Verificaciones de las autoridades sanitarias (III)





- **Actividades de inspección de NCF:
Indicadores años 2008/2009/2010**

1. Evolución actividades inspección

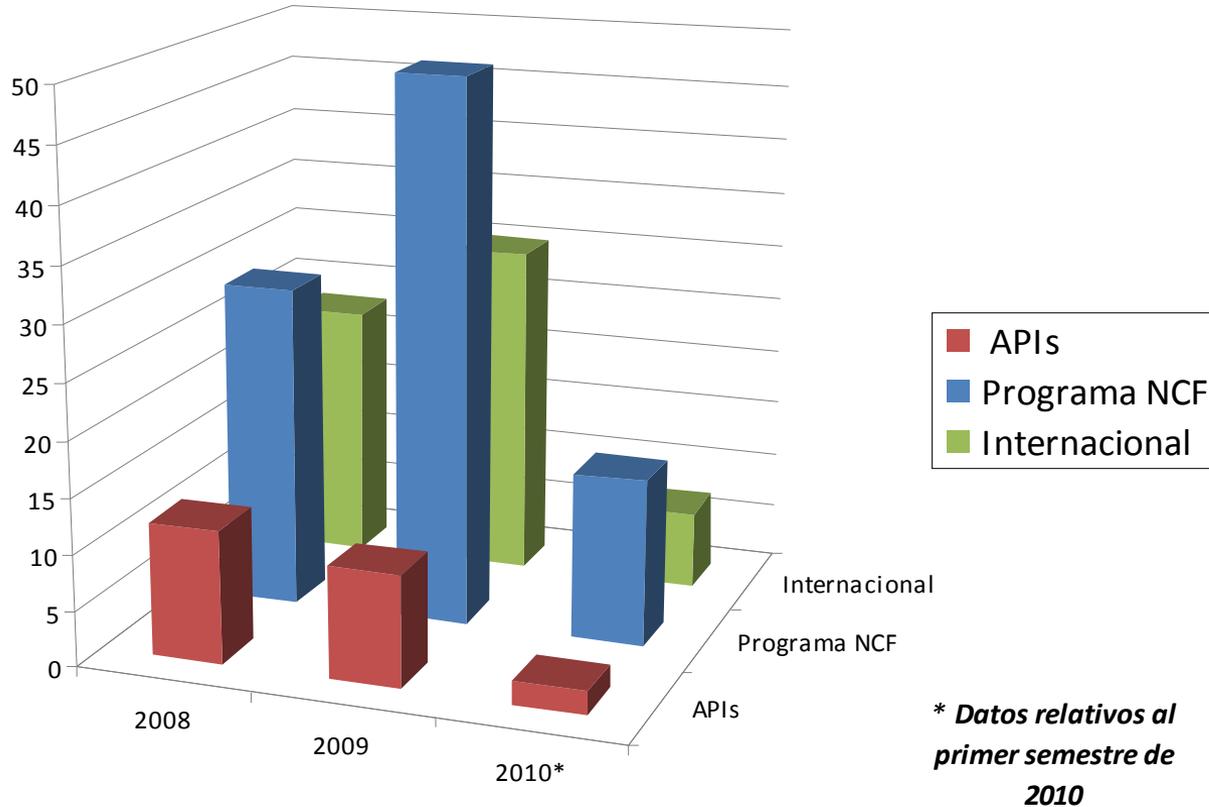


AÑO	Realizadas	Inspectores
2004	88	6
2005	124	8
2006	165	11
2007	183	15
2008	231	15
2009	255	14**
2010*	221	14**

*Primer semestre de 2010

**Inspectores efectivos

2. Actividades de inspección planificada



3. Plan de inspecciones internacionales 2008-2009-2010

Tipos Insp.	2008	2009	2010*
Centralizados	3	2	3
PMF	6	26	15
EDQM	2		3
OMS	1		
Registros nacionales	4		5
Colaboración/ PIC/S	3	2	2
TOTAL:	20	30	28

Conclusiones

Con la aprobación y entrada en vigor del RD 824/2010:

- Se consolidan y refuerzan las garantías de calidad de los medicamentos, a partir de un mayor control en la fabricación de los principios activos.
- Se adaptan al marco europeo y actualizan los requisitos de fabricación e importación de medicamentos y principios activos.
- La AEMPS logra de forma efectiva, facilitar la transparencia y agilizar la tramitación electrónica integral de los expedientes de autorización e inspección.



MUCHAS
GRACIAS POR SU
ATENCIÓN



Cristina Gómez-Chacón Galán
cgomez@aemps.es