

NCF EN MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANZADA

Matilde Moreno García
**Subdirección General de Inspección
y Control de Medicamentos**
AEMPS

Normas de Correcta Fabricación (NCF) se definen como la parte de la garantía de calidad que asegura que los medicamentos son elaborados y controlados de acuerdo con las normas de calidad apropiadas para el uso al que están destinados.

Estos principios y directrices se establecieron en la Directiva 2003/94/CE para los medicamentos de uso humano y los medicamentos en investigación de uso humano.

En España, se incorporó a nuestro ordenamiento jurídico a través del Real Decreto 2183/2004.

Todos los fabricantes de medicamentos deben velar porque las operaciones de fabricación de medicamentos sean de conformidad con las NCF y con la autorización del medicamento o con las condiciones autorizadas al promotor por la AEMPS

- **La aplicación de las NCF a la fabricación de medicamentos en investigación tiene la finalidad de asegurar que los sujetos del ensayo no se expongan a riesgos y que los resultados de los ensayos clínicos no se vean afectados por una seguridad, calidad o eficacia insuficientes , derivadas de una fabricación inadecuada.**
- **Igualmente tiene la finalidad de garantizar que exista consistencia entre lotes del mismo medicamento en investigación utilizado en el mismo o diferentes ensayos y que los cambios durante el desarrollo de un medicamento en investigación estén suficientemente documentados y justificados.**

SOLICITUD DE INSPECCIÓN

- **Carta de solicitud de inspección a la Subdirección General de Inspección y Control de Medicamentos de la AEMPS**
- **Memoria Técnica de las instalaciones**
- **Exención de pago de tasa (Establecimientos adscritos al SNS)**

Memoria Técnica



La imagen muestra la interfaz de una página web oficial. En la parte superior, hay una barra de navegación con el logo del Gobierno de España y el Ministerio de Sanidad y Política Social, junto con el logo de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. A la derecha de esta barra, se encuentran enlaces de bienvenida en varios idiomas y una serie de botones de navegación: Inicio, Mapa web, Contactar, Enlaces, Buscar, Imprimir, y una sección de idiomas. Debajo de esto, hay una barra de categorías: Actividad, Ciudadanos, Profesionales salud humana, Profesionales salud veterinaria, e Industria.

El menú de navegación principal a la izquierda incluye: Nosotros, Legislación, Alertas, Inspección y Control de Medicamentos (destacado con un círculo rojo), Productos Sanitarios, cosméticos, higiene y biocidas, Investigación clínica, Documentos, Eventos, Performance, Empleo, Becas, y Artículos.

El contenido principal de la página está titulado "Inspección de Normas de Correcta Fabricación" y contiene un sub-título "GUÍA SOBRE EL CONTENIDO DE LA MEMORIA TÉCNICA DE LOS LABORATORIOS FARMACÉUTICOS" (destacado con un círculo rojo). El texto principal describe la obligación de los laboratorios farmacéuticos de disponer de una memoria técnica, citando el artículo 18 del Real Decreto 2183/2004 y el artículo 59 del Real Decreto 1564/1992. Se menciona que la Subdirección General de Inspección y Control de Medicamentos publica esta guía, que está basada en la PIC/S "Explanatory notes for Industry on the preparation of a site master file" PE-008, de noviembre de 2002 y sus posteriores actualizaciones.

Se indica que Europa adoptó dos Directivas que establecen los principios y directrices de las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos (NCF): la Directiva 31/33/CEE de medicamentos en investigación de uso humano, y la Directiva 91/412/CEE de medicamentos de uso veterinario. Se menciona que la Directiva 31/33/CEE se desarrolló y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad en su fabricación industrial, y por el Real Decreto 109/1995, de 27 de enero, por el que se regula la fabricación industrial de los medicamentos veterinarios.

Se indica que los medicamentos fabricados o importados en la Comunidad Europea, incluidos los medicamentos destinados a la exportación y aquellos que se utilizan para la realización de ensayos clínicos, deben fabricarse de conformidad con los principios y directrices de las normas de correcta fabricación.

Se menciona que los medicamentos de la Unión Europea se publican en la web de la D.G. de Industria de la Comisión Europea: ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev4.htm. Actualmente, la versión traducida al español, publicada por el Ministerio de Consumo, se presenta como tercera edición e incorpora las actualizaciones llevadas a cabo hasta febrero de 2007. Las novedades que a continuación se reflejan no están incluidas en esta tercera edición pero sí pueden consultarse en la siguiente página de nuestra web:

Guía de NCF



Nosotros

Legislación

Alertas

Inspección y Control de Medicamentos

Productos sanitarios, cosméticos, higiene y biocidas

Investigación clínica

Documentos

Eventos y Congresos

Perfil de contratante

Empleo público

Becas

Artículos y Publicaciones

Inspección de Normas de Correcta Fabricación

GUÍA SOBRE EL CONTENIDO DE LA MEMORIA TÉCNICA DE LOS LABORATORIOS FARMACÉUTICOS

Los laboratorios farmacéuticos han de disponer de una memoria técnica, tal y como establece el artículo 18 del Real Decreto 2183/2004, de 12 de noviembre, por el que se modifica el Real Decreto 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, y el artículo 59 del Real Decreto 109/1995, de 27 de enero, sobre medicamentos veterinarios. Con el fin de facilitar la elaboración de la citada memoria técnica así como para la armonización de su contenido con otros países, la Subdirección General de Inspección y Control de Medicamentos publica esta **Guía** que 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.

GUÍA DE NCF

La Comisión Europea adoptó dos Directivas que establecen los principios y directrices de las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos (NCF): la Directiva 2003/94/CE de medicamentos y medicamentos en investigación de uso humano, y la Directiva 91/412/CEE de medicamentos de uso veterinario. La transposición de las citadas Directivas al ordenamiento jurídico español se realizó a través del Real Decreto 2183/2004, de 12 de noviembre, por el que se modifica el Real Decreto 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, y por el Real Decreto 109/1995, de 27 de enero, por el que se regulan los medicamentos veterinarios.

Todos los medicamentos fabricados o importados en la Comunidad 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.

Las NCF de medicamentos de la Unión Europea se publican en la web de la D.G. de Industria de la Comisión Europea:
<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev4.htm>. Actualmente, la versión traducida al español, publicada por el Ministerio de Sanidad y Consumo, se presenta como tercera edición e incorpora las actualizaciones llevadas a cabo hasta febrero de 2007. Las novedades que a continuación se reflejan no están incluidas en esta tercera edición pero sí pueden consultarse en la siguiente página de nuestra web:
<http://www.agemed.es/actividad/sglinspeccion/NCF-tabla-3edi.htm> (Guía de normas de Correcta Fabricación)

1. Novedades de la Guía de NCF

1.1. Gestión de riesgos para la calidad. Entrada en vigor: marzo 2008

La Comisión Europea ha revisado las NCF con motivo de la implementación de la directriz de la ICH Q9. Debido a ello se ha revisado la parte I de la

Legislación

Alertas

Inspección y Control de Medicamentos

Productos Sanitarios, cosméticos, higiene y biocidas

Investigación clínica

Documentos

Eventos y Congresos

Perfil de contratante

Empleo público

Becas

Artículos y Publicaciones

Guía de Normas de Correcta Fabricación

GUÍA DE NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN DE LA UNIÓN EUROPEA: Medicamentos de uso humano y uso veterinario

INTRODUCCIÓN		
	Introducción	 33K
	Directivas 2003/94/CE de la Comisión, de 8 de octubre de 2003, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano que sustituye la Directiva 91/356/CEE de la Comisión de 13 de junio de 1991 por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano	 45K
	Directiva 91/412/CEE de la Comisión de 23 de julio de 1991 por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos veterinarios	 51K
Parte I - REQUISITOS BÁSICOS PARA MEDICAMENTOS		
Capítulo 1	GESTIÓN DE LA CALIDAD (revisión de Octubre del 2005)	 35K
Capítulo 2	PERSONAL	 47K
Capítulo 3	LOCALES Y EQUIPO	 33K
Capítulo 4	DOCUMENTACIÓN	

Asesoramiento y Consultas

Bienvenidos Benvinguts Ongi etorri Benvidos Welcome Bienvenue

Inicio Mapa web Contactar Enlaces Buscar Imprimir

Actividad Ciudadanos Profesionales salud humana Profesionales salud veterinaria Industria

Nosotros

Legislación

Alertas

Inspección y Control de Medicamentos

Productos Sanitarios, cosméticos, higiene y biocidas

Investigación clínica

Documentos

Eventos y Congresos

Perfil de contratante

Empleo público

Becas

Artículos y Publicaciones

Terapias avanzadas

Sección divulgativa que pretende ayudar a conocer algunos aspectos prácticos de la regulación de los medicamentos de terapia avanzada, dirigida en particular a los profesionales de la salud que trabajan o están interesados en introducirse en este campo. Elaborada desde la AEMPS. Fecha de publicación septiembre de 2009.

Índice

- ¿Qué son los medicamentos de terapia avanzada?
- ¿Cómo se definen los diferentes medicamentos de terapia avanzada?
- ¿Qué no es una “manipulación sustancial”?
- ¿Cuándo un producto no es medicamento de terapia avanzada?
- ¿Cuál es el procedimiento de autorización de comercialización los medicamentos de terapia avanzada?
- ¿Cómo se regulan los ensayos clínicos de medicamentos de terapia avanzada?
- ¿Cuándo se pueden considerar iguales dos medicamentos de terapia avanzada a efectos de la autorización de un ensayo clínico?
- ¿Cuál es la situación de los medicamentos de terapia avanzada respecto al cumplimiento de Normas de Correcta Fabricación para la autorización de un ensayo clínico?**
- ¿Cómo se aplica el “uso compasivo” a los medicamentos de terapia avanzada?
- ¿Cómo se regula la importación/exportación de los medicamentos de terapia avanzada?

¿Qué son los medicamentos de terapia avanzada? 🚩

¿Cuál es la situación de los medicamentos de terapia avanzada respecto al cumplimiento de Normas de Correcta Fabricación para la autorización de un ensayo clínico? ▲

A tenor del marco legal vigente, es requerido que todos los medicamentos fabricados o importados en la Comunidad 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; dicho principio es de aplicación a los medicamentos de Terapia Avanzada.

En relación con los medicamentos en investigación la Comisión Europea adoptó **Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano**. Se establecía en su artículo 13 que cada lote de medicamentos en investigación debe ser fabricado y controlado de acuerdo con las exigencias que establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano. Y la misma Directiva establece en su artículo 15 que, con el fin de comprobar el cumplimiento de las normas relativas a las prácticas correctas de fabricación, los servicios de inspección de los Estados Miembros llevarán a cabo inspecciones de los lugares relacionados con la realización de los ensayos clínicos (centro o centros de ensayo, lugar de fabricación del medicamento en investigación, laboratorio de análisis utilizado en el ensayo y/o las instalaciones del promotor). La transposición de la citada Directiva al ordenamiento jurídico español se realizó a través del **Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos**.

En la solicitud presentada a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la autorización de un ensayo clínico con medicamentos de Terapia Avanzada, cuando dichos medicamentos no dispongan de una autorización de comercialización en la Unión Europea, se deberá incluir como parte de la documentación el certificado de cumplimiento de Normas de Correcta Fabricación de las instalaciones de fabricación y control del medicamento, emitido para cada proceso diferencial, por la Subdirección General de Inspección y Control de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Si no se dispone de dicha certificación, se deberá presentar, al menos, copia de la solicitud dirigida a la Subdirección General de Inspección y Control de Medicamentos, para obtener dicha certificación.

Para la obtención del Certificado de cumplimiento de Normas de Correcta Fabricación, los centros que vayan a dedicarse a la fabricación y control de medicamentos de Terapia Avanzada deberán presentar carta de solicitud de inspección a la Subdirección General de Inspección y Control de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, junto con la **memoria técnica de las instalaciones**. El plazo de resolución es de 90 días a partir de la fecha de la solicitud.

Los centros de fabricación y control podrán solicitar asesoramiento y realizar consultas sobre los requisitos para el cumplimiento de Normas de Correcta Fabricación mediante solicitud de entrevista a la **Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica Independiente**.

¿Cómo se aplica el “uso compasivo” a los medicamentos de terapia avanzada? ▲

La regulación del uso compasivo corresponde a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Para su solicitud en caso de medicamentos de terapia avanzada, se consultará con la **Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica Independiente**.

¿Cómo se regula la importación/exportación de los medicamentos de terapia avanzada? ▲

Parte I. Requisitos básicos para Medicamentos.

Capítulo 1. Gestión de Calidad

Capítulo 2. Personal

Capítulo 3. Locales y equipo

Capítulo 4. Documentación

Capítulo 5. Producción

Capítulo 6. Control de Calidad

Capítulo 7. Fabricación y análisis por contrato

Capítulo 8. Reclamaciones y retiradas de productos.

Capítulo 9. Autoinspecciones

Anexo 1. Fabricación de medicamentos estériles

Anexo 2. Fabricación de medicamentos biológicos para uso humano.

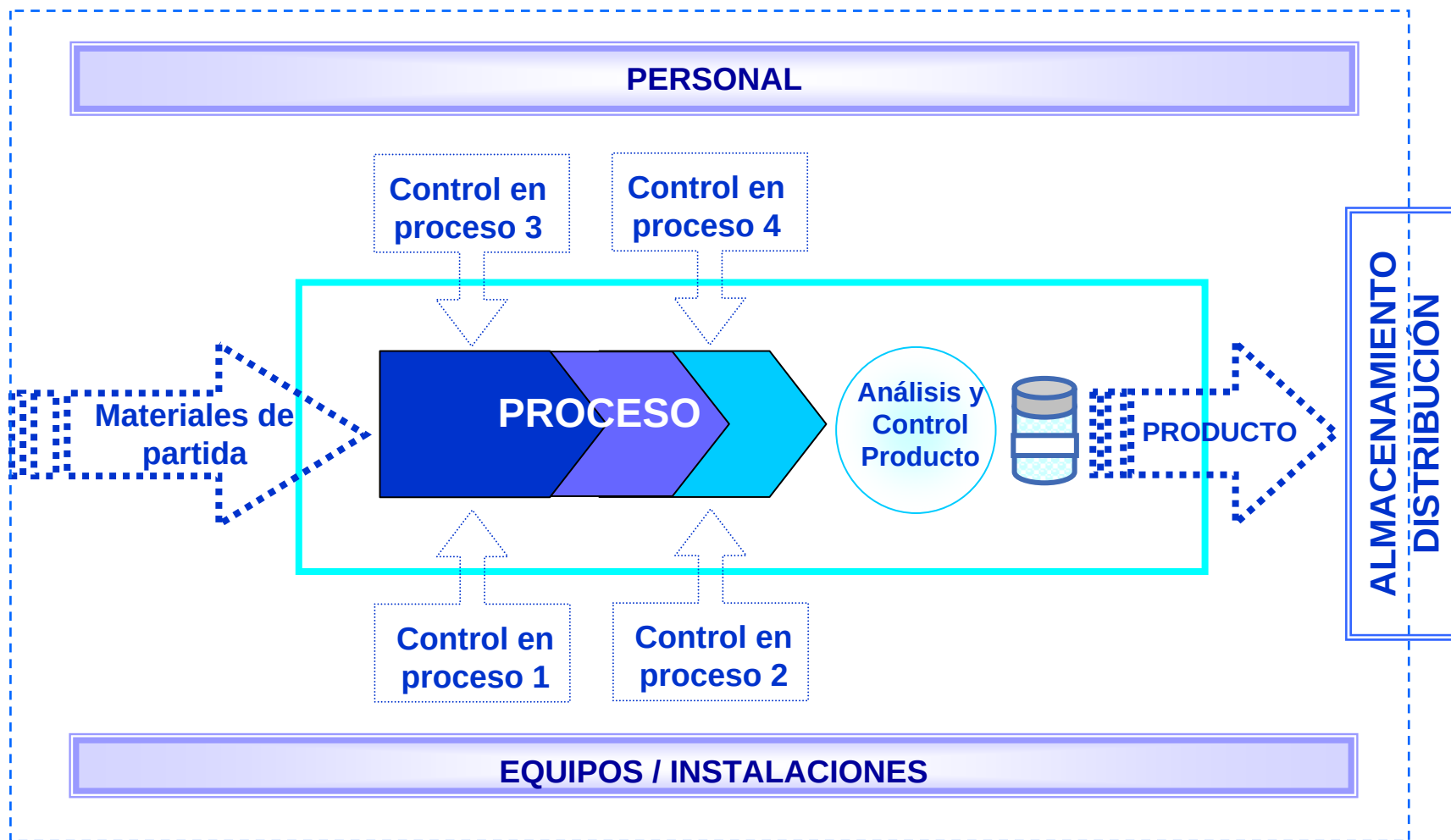
Anexo 13. Fabricación de medicamentos en investigación

Anexo 15. Cualificación y validación.

Anexo 16. Certificación por una persona cualificada y liberación de lotes.

Anexo 19. Muestras de referencia y muestras de retención.

Anexo 20. Gestión de riesgo para la calidad



- **Muestra biológica es obtenida mediante proceso invasivo.**

Menor disponibilidad

- **Resultados de controles analíticos no son inmediatos.**

(Ej. Test de esterilidad: resultado a los 14 días)



- **Medicamentos con una “vida útil” corta.**

“Liberación temprana”

- **Medicamento estéril: proceso aséptico en todas o algunas de sus fases.**



La fabricación de medicamentos estériles está sujeta a requisitos especiales para minimizar los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y de pirógenos.

Depende, en gran parte, de la habilidad, formación y actitud del personal implicado.

La Garantía de Calidad reviste una importancia especial y la fabricación debe seguir estrictamente métodos de preparación y procedimientos cuidadosamente establecidos y validados.

La confianza en la esterilidad u otros aspectos de la calidad del medicamento final no debe basarse exclusivamente en los ensayos sobre medicamento terminado (control durante el proceso)

Personal (I)

Es la principal fuente de aportación de contaminación

- **Número suficiente y cualificación adecuada para las tareas llevadas a cabo.**
- **En las zonas limpias sólo debe estar presente el número mínimo de técnicos necesarios, esto es especialmente importante durante la elaboración aséptica.**
- **Todo el personal (incluido limpieza y mantenimiento) empleado en estas zonas debe recibir formación regular en disciplinas relativas a la correcta fabricación de productos estériles (higiene y elementos básicos de microbiología)**

Personal (II)

- **La vestimenta y su calidad serán adecuados al proceso y al grado de la zona de trabajo:**

Grado D: Cubierto el cabello, barba y bigote. Traje protector general y zapatos o cubrezapatos adecuados.

Grado C: Cubierto el cabello, barba y bigote. Traje de pantalón de una o dos piezas, recogido en muñecas y con cuello alto, junto con zapatos o cubrezapatos adecuados. Esta ropa no debe liberar prácticamente ninguna fibra ni partícula.

Grado A/B: El cabello y, en su caso, la barba y el bigote se cubrirán con un tocado que se introducirá en el cuello del traje; máscara; guantes de caucho o plástico (sin polvos de talco); calzado esterilizado o desinfectado. Las parte inferior de los pantalones se introducirá en el calzado y las mangas en los guantes. La vestimenta no debe liberar prácticamente ninguna fibra ni partícula.

Personal (III)

- Cada trabajador de áreas grado A/B recibirá su vestimenta protectora limpia y estéril en cada sesión de trabajo. Incluidos máscaras y guantes.
- Procedimientos escritos para el cambio y el lavado de ropa para minimizar la contaminación de la vestimenta de la zona limpia o la introducción de contaminantes en dicha zona.



Locales (I)

CLASIFICACIÓN DE SALAS LIMPIAS Y APARATOS DE AIRE LIMPIO (cfl, aisladores..)

- **Para la fabricación de medicamentos estériles hay cuatro grados de limpieza**

Grado A: Operaciones de alto riesgo. Producto expuesto al aire.
Estas condiciones se consiguen en cabina de flujo laminar

Grado B: Entorno para la zona de grado A para preparación aséptica.

Grado C y D: Zonas limpias para realizar fases menos críticas, preparación de soluciones para filtrar o manipulación de componentes tras su lavado.

La manipulación de componentes y materiales de partida estériles, salvo que se sometan a esterilización o filtración a través de un filtro que retenga los microorganismos en una fase posterior del proceso, debe realizarse en un entorno de grado A con un fondo de grado B. (ej. alicuotado de medios)

Locales (II)

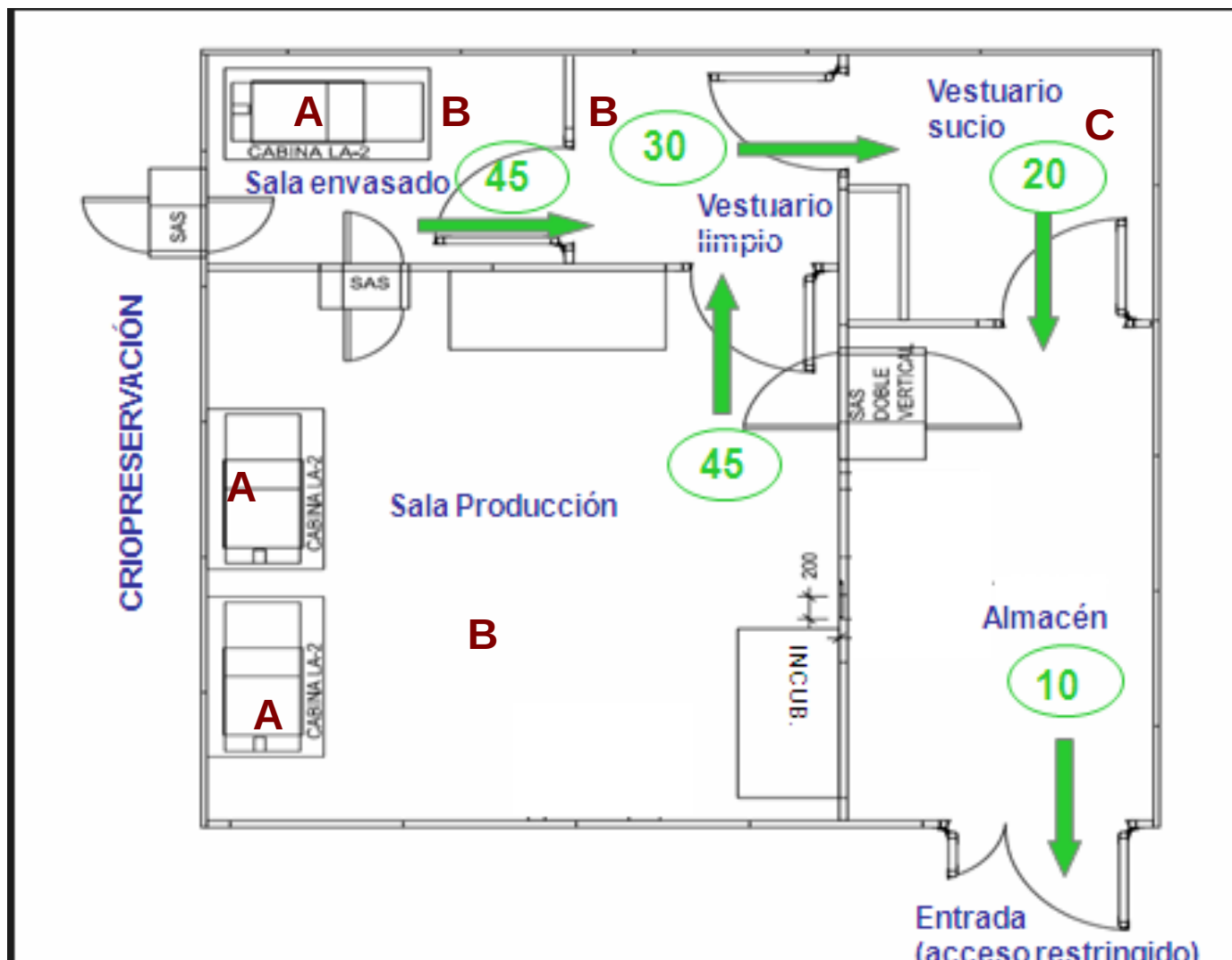
- **La fabricación de medicamentos estériles debe realizarse en zonas limpias en las que se accede a través de esclusas para el personal (SAS) y/o para equipos y materiales.**
- **En las zonas limpias, todas las superficies expuestas deben ser lisas, impermeables y sin fisuras. Sin recovecos. Un número mínimo de repisas, estantes, armarios y equipo.**
- **Las puertas de las esclusas (SAS) no se abrirán simultáneamente (enclavamiento de puertas o sistema alternativo visual y/o auditivo)**

Locales (III)

- Los vestuarios estarán barridos de forma eficaz por aire filtrado. La fase final del vestuario deberá tener, en situación de reposo, el mismo grado que la zona a la que conduzca (último SAS de personal de acceso a sala de producción deberá ser grado B)
- Debe mantenerse un *diferencial de presiones*- presión positiva y un flujo de aire respecto a las zonas adyacentes de grado menor, en todas las condiciones de trabajo, permitiendo un barrido eficaz de la zona. (*Barrido de zonas más limpias a zonas más sucias*)
- Las salas adyacentes de grados diferentes deben tener un gradiente de presión de 10-15 pascales.

Locales (IV)

- Cuando se manipulan productos patógenos (virus, bacterias vivas-*Terapia Génica*) las recomendaciones de entrada de aire y presiones son inversas a las anteriores. En este caso, especial cuidado al aire tratado que salga de estas zonas (nunca recirculación)
- Sistema de control, monitorización y alarma para detectar fallos en el suministro de aire. Las zonas entre las cuales existe un diferencial de presiones deben contar con el correspondiente indicador. Registrándose periódicamente.





***Almacén: identificación
productos según estado***



***Zona Producción: incubadores,
cabinas, centrifugas, microscopio***



***Zona Criocongelación:
tanque almacenamiento
nitrógeno***

Clasificación y Monitorización de salas limpias y aparatos de aire limpio

Clasificación/Cualificación/Certificación

Es la determinación y designación de los grados de limpieza de salas limpias basada en la concentración de partículas por m³ de aire que son $\geq$ que la gama de tamaño de partículas fijada para la clasificación (tabla Anexo 1). Se toman como referencia los tamaños de partícula 0,5 y 5 μ m.

- Cualificación inicial**
- Recualificaciones periódicas**

Realizada en situación de reposo y funcionamiento

Situación “*en reposo*”: instalación está completa con su equipo de producción instalado y en funcionamiento pero sin que esté presente el personal.

Situación “*en funcionamiento*”: la instalación está funcionando de la forma definida de trabajo con el personal especificado trabajando.

Monitorización/Verificación

Es el control o vigilancia realizada de forma rutinaria en una sala limpia o aparato de aire limpio para proporcionar evidencia del cumplimiento continuo con la clasificación obtenida.

**Se hace siempre en estado operativo o funcional:
durante el proceso productivo**

Se debe usar un sistema de medición continua para la monitorización de la concentración de partículas en la zona de grado A, siendo también recomendable para las áreas de grado B circundantes, aunque puede reducirse la frecuencia de muestreo.

Los métodos de muestreo utilizados en funcionamiento no deben interferir en la protección de la zona.

**Menor nº de puntos de muestreo que en la clasificación
(los definidos como críticos o más desfavorables)**

Monitorización microbiana

- **En funcionamiento siempre que se realizan operaciones asépticas**
- **Mediante placas de sedimentación, muestreo volumétrico del aire y de superficies (hisopos y placas de contacto)**
- **Los métodos de muestreo utilizados en funcionamiento no deben interferir en la protección de la zona.**
- **Los resultados de la monitorización deben estudiarse al revisar la documentación del lote para la liberación del producto terminado.**

Limpieza y Desinfección

- La limpieza y desinfección de las zonas limpias es de especial importancia. Validada
- Se llevará a cabo mediante procedimientos escritos
- Se mantendrán registros

- Los desinfectantes y detergentes de zona grado A/B serán estériles
- Se deberán utilizar más de un tipo de detergentes y desinfectante, realizándose controles periódicos para detectar la aparición de cepas resistentes.
- Los detergentes y desinfectantes deberán someterse a control, en cuanto a contaminación microbiológica; especial cuidado tiene la gestión, conservación y mantenimiento de las diluciones (estableciendo un periodo de caducidad)

Elaboración (I) – Validación del proceso aséptico

- La validación del proceso aséptico debe incluir una **prueba de simulación del proceso** utilizando un medio nutritivo (**Media Fill**)
- La selección del medio de cultivo utilizado debe hacerse basándose en la forma farmacéutica del medicamento y en la selectividad, claridad, concentración y la idoneidad para la esterilización del medio de cultivo.
- La prueba de simulación del proceso debe imitar, lo más exactamente posible, el proceso de fabricación aséptica normal e incluir todas las fases críticas.
- Esta prueba de simulación también debe tener en consideración las diversas intervenciones conocidas que se produzcan durante la producción normal, así como las peores situaciones.

Fundamental

Elaboración (II)

- La prueba de simulación del proceso debe realizarse como validación inicial con tres pruebas de simulación (tres lotes) consecutivas satisfactorias por "turno" y repetirse a intervalos definidos y después de cualquier modificación significativa del sistema HVAC, equipo, proceso y número de "turnos".
- Normalmente las pruebas de simulación deben repetirse dos veces al año por turno y proceso satisfactorias. Una prueba de simulación (un lote) satisfactoria por "turno"
- Todo el personal que está autorizado a entrar en la zona aséptica debe participar en un proceso de simulación al menos una vez al año. La participación debe ser consistente con la naturaleza de la operaciones llevadas a cabo por el personal.

Elaboración (III)

- **Cualquier cambio o acontecimiento que pueda tener un potencial efecto sobre el proceso aséptico debe evaluarse la necesidad de realizar pruebas adicionales de simulación.**
- **El objetivo debe ser crecimiento cero (no debe detectarse ninguna unidad contaminada).**
- **Cuando los resultados del Media Fill indican que el proceso no está bajo control, se deben realizar investigaciones para determinar el origen y repetirse las pruebas de simulación para confirmar que las deficiencias han sido corregidas y que el proceso se encuentra bajo control.**

***Nota: Recommendation on the Validation of Aseptic Processes.
Pharmaceutical inspection co-operation scheme. PI007-5. 1 July 2009***

Elaboración (IV) – Validación del proceso

- La validación es necesaria para demostrar el control de los aspectos críticos de las operaciones llevadas a cabo y verificar que existe consistencia entre lotes del mismo medicamento
- En la fabricación de medicamentos en investigación los procesos de fabricación pueden no estar validados en el mismo grado que los de la producción habitual (ej. utilización de muestra de menor tamaño a la habitual)
- Validación inicial con tres procesos productivos (tres lotes)
- Deberá validarse todo cambio significativo en las instalaciones, equipos y proceso que pueda influir en la calidad del medicamento

Disposiciones adicionales

- Las actividades en las zonas limpias, especialmente cuando se estén realizando operaciones asépticas, deberán mantenerse a un nivel mínimo y el movimiento del personal deberá ser controlado y metódico, para evitar la liberación excesiva de partículas y microorganismos debido a movimientos excesivamente enérgicos.
- Debe minimizarse la presencia en zonas limpias de envases y materiales que puedan desprender fibras, minimizando el número de material presente en las zonas limpias.
- Los componentes, envases, equipo y demás artículos necesarios en la zona limpia, cuando se esté realizando un trabajo aséptico deberán esterilizarse o desinfectarse mediante un procedimiento validado que demuestre la no introducción de contaminantes en las salas limpias.

Anexo 2. Fabricación de sustancias activas y medicamentos biológicos para uso humano

A) Contiene información general sobre la fabricación de sustancias activas y medicamentos biológicos

B) Contiene información sobre tipos concretos de sustancias activas y medicamentos biológicos.

B9. Productos de terapia génica.

B10. Productos de terapia celular somática y xenogénica.

B11. Productos de Ingeniería de tejidos.

Pto 10. Producción por campañas.

Pto 32. Trazabilidad desde el donante al receptor, los registros deberán ser mantenidos un mínimo de 30 años desde la caducidad del medicamento. La responsabilidad para cumplir este periodo de retención debe ser establecido en un Acuerdo Técnico entre el Titular de Autorización, o el sponsor de un ensayo clínico y el establecimiento de fabricación.

Pto 70. Para productos con vida corta, en los cuales la certificación y liberación del lote es antes de los resultados de todos los ensayos (ej. Test de esterilidad). "Liberación temprana". PNT de liberación, incluyendo responsabilidades del personal.

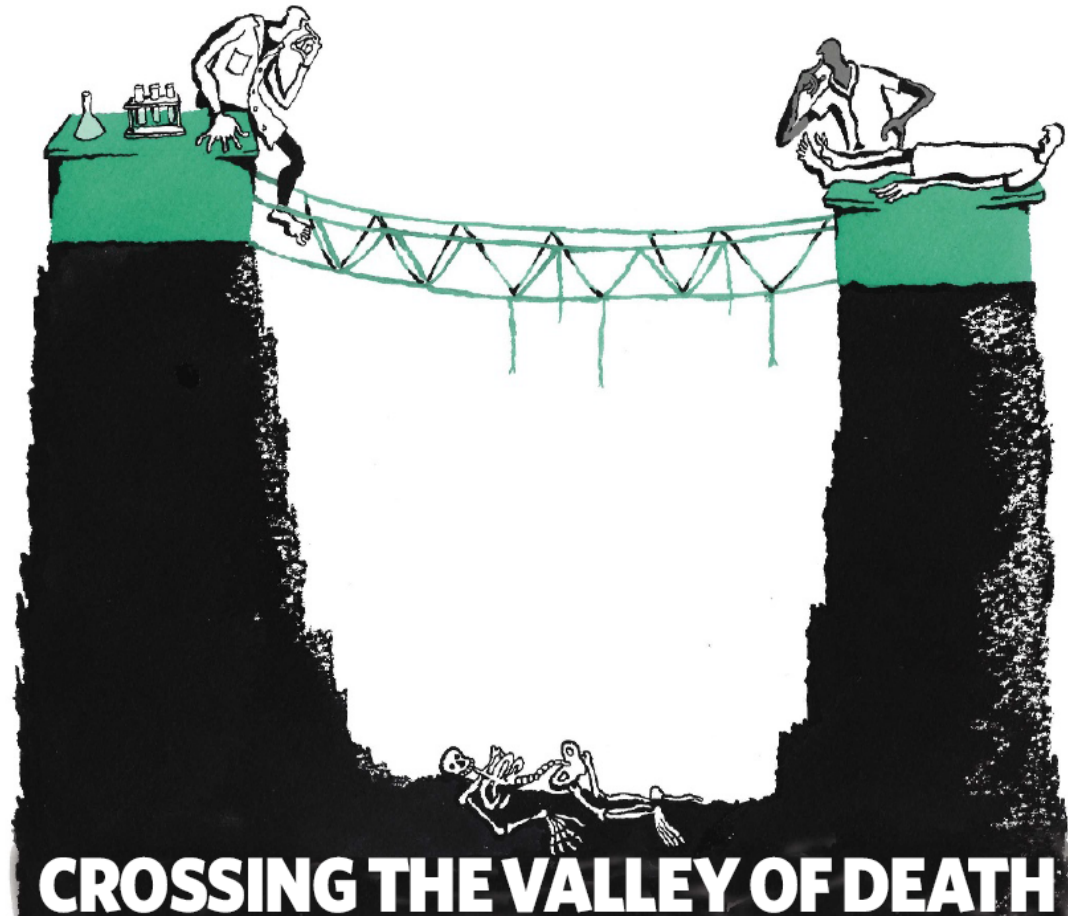
Certificación y liberación del medicamento puede llevarse a cabo en 2 etapas, antes y después de los resultados de todos los ensayos.

Acuerdos Técnicos deben cubrir todas las etapas, incluidas las actividades de suministro y transporte.



Anexo 13. Fabricación de medicamentos en investigación

- **Pto 8.** Sólo el promotor puede dirigir un pedido al fabricante de un medicamento en investigación. Debe hacerlo por escrito (aunque puede transmitirse por medios electrónicos) y suficientemente detallado para evitar toda ambigüedad. Debe referirse al expediente de especificaciones del producto y en su caso al protocolo del ensayo clínico pertinente.
- **Pto 26-30.** Instrucciones y contenido sobre el etiquetado de los medicamentos en investigación en cuanto a acondicionamiento primario y secundario.



(Cedida por Dr. Manuel Ramírez Orellana. Jefe de Servicio de Oncohematología y Transplante del Hospital Universitario Niño Jesús)

Muchas gracias

**Subdirección General de Inspección y
Control de Medicamentos.
Agencia Española de Medicamentos y
Productos Sanitarios**
mmorenogar@aemps.es