



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.
- Actividades e indicadores de inspección.
- Conclusiones



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

JORNADA INFORMATIVA PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA VETERINARIA
SOBRE EL REAL DECRETO DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS

14 de julio de 2010

Base legal

Fabricación de medicamentos

- **Directiva 2001/82/CE** del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un **código comunitario** sobre medicamentos veterinarios (Título IV)
- Modificada (entre otras) por la **Directiva 2004/28/CE** del Parlamento Europeo y del Consejo que incluye la obligación de que los fabricantes de sustancias activas cumplan las NCF.(art. 50 bis y 51)




- **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 2001/82/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 los Títulos IV y V del Real Decreto 109/1995, de 27 de enero

Normas de correcta fabricación

- **Directiva 91/412/CE**, de la Comisión, de 23 de julio de 1991, por la que se establecen los principios y directrices de las normas de correcta fabricación de medicamentos veterinarios.

- **Real Decreto 109/1995**, de 27 de enero, sobre medicamentos veterinarios

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;
- Como novedad introduce los principios y análisis de "gestión de riesgo"
- Recoge los aspectos principales de la Guía de NCF.

1. Fabricación o importación de medicamentos

- Por fabricantes o importadores autorizados
- 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 (1)

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 se aplican tanto a la producción como al control de calidad

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

- Diseño lógico y correctamente implantado.
- Requiere la participación activa de la dirección y el personal de los departamentos implicados, incluidos proveedores y distribuidores .
- Basado en los principios de "análisis y gestión de riesgo".
- Sometido a un proceso de monitorización y análisis de la eficacia del sistema
- Los conceptos básicos de : garantía de calidad, normas de correcta fabricación, control de calidad y gestión de riesgos para la calidad, están interrelacionados;

GARANTÍA DE LA CALIDAD

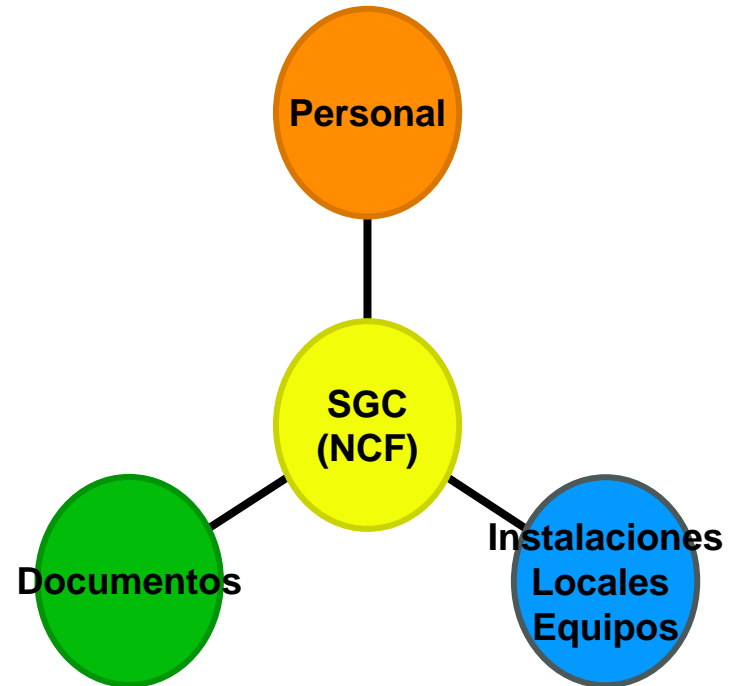
NCF

CC

GESTIÓN DE RIESGOS

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).

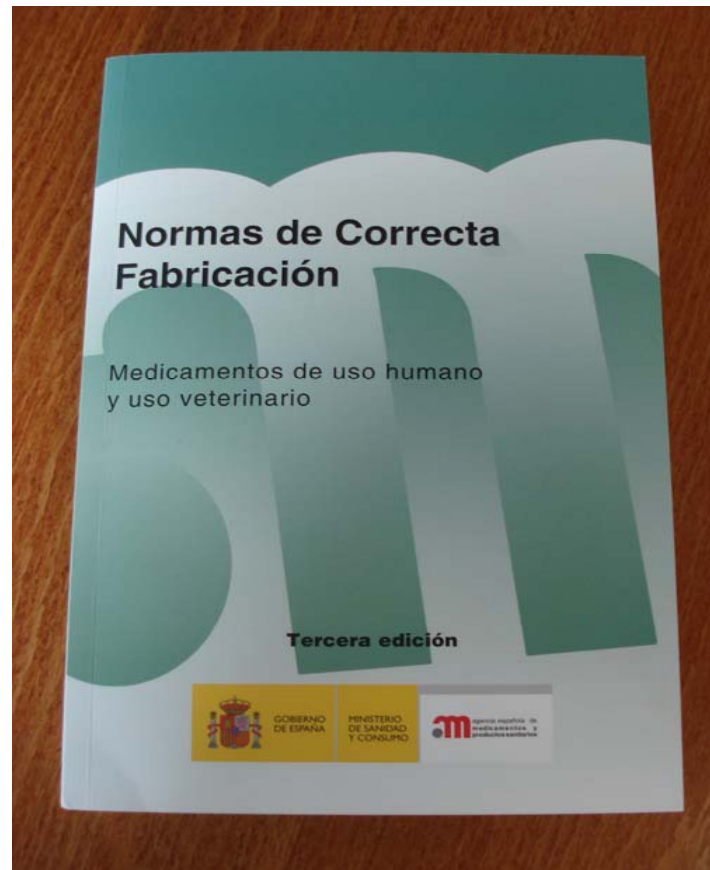


4. Unidades y responsabilidades

- **Producción:**
 - Controles durante el proceso,
 - Investigación de desviaciones,
 - Medidas para evitar la contaminación cruzada
 - Validación de procesos y equipos.
- **Control de calidad:**
 - Análisis y control de acuerdo a especificaciones de las materias primas y del producto final;
 - Validaciones de métodos analíticos
 - Muestreo/muestroteca
 - Estabilidades
 - Validación de resultados analíticos
- **Garantía de calidad:**
 - Liberación y certificación de lotes, adoptando medidas para garantizar que los medicamentos son de la calidad requerida para el uso al que están destinados.
 - Responsable de implantar , monitorizar y mejorar el sistema de calidad.



5. Guía de NCF



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

5. Guía de NCF

- 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



Real Decreto 824/2010, de 25 de junio

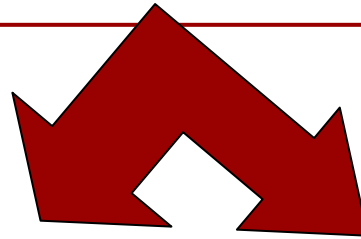
Capítulo III: Fabricación de principios activos



“ 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.
- Estándares de calidad en la fabricación y de NCF aplicados en las inspecciones no 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 (1).

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 (2).

- 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.
 - ✓ 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** .
- Demostración de la **NO** existencia de **conflicto de intereses**:
 - ✓ Relación comercial entre la organización que lleva a cabo la auditoria y la organización auditada
 - ✓ Conflictos de intereses recogidos en el contrato técnico.

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

6. Verificaciones de las autoridades sanitarias (1)

- 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 del Real Decreto 824/2010, de 25 de junio

- Verificaciones a los fabricantes o importadores de principios activo en base a criterios de riesgo (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 46 del Real Decreto 824/2010, de 25 de junio

6. Verificaciones de las autoridades sanitarias (2)



6. Verificaciones de las autoridades sanitarias (3)

Inspecciones a Fabricantes de API

Ligadas directamente con la legislación europea y nacional (Dir. 2001/83/EC y Dir. 2001/82/EC) + (Ley 29/2006)

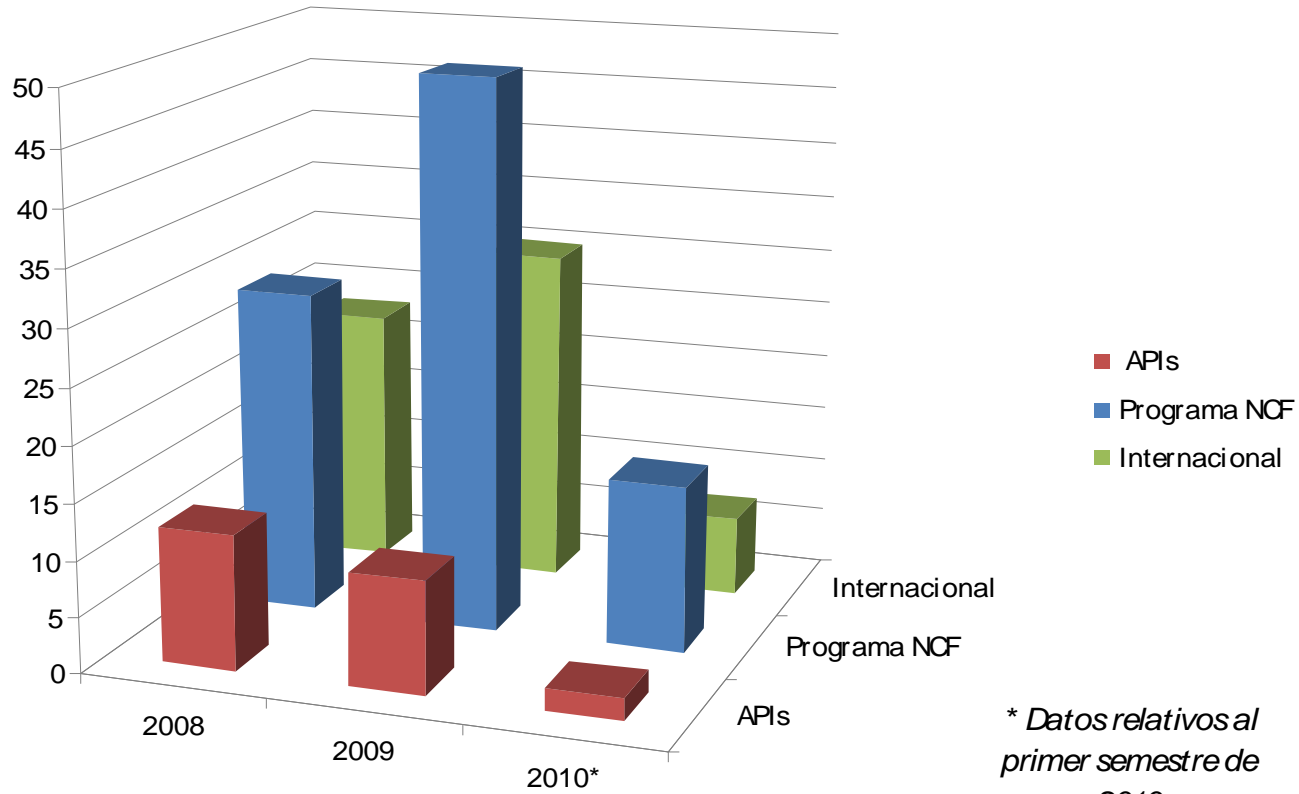
Inspección por sospecha de no cumplimiento de NCF

Solicitadas por el Fabricante de Principios Activos



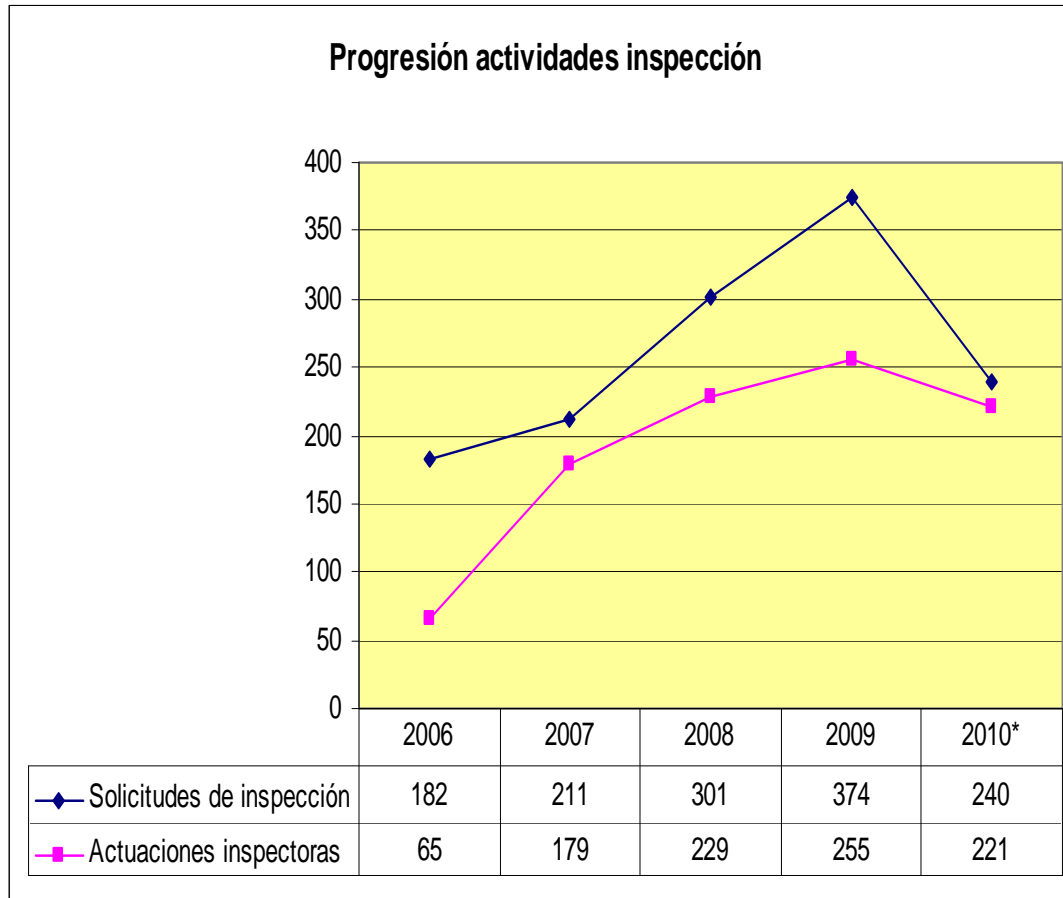
- **Actividades de inspección de NCF:
Indicadores años 2008/2009/2010**

1. Actividades de inspección 2008, 2009 y 2010



* Datos relativos al primer semestre de 2010

2. 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

3. Evolución inspecciones internacionales 2008- 2009

- En **2008**: **20** inspecciones :
 - 13 inspecciones de registros centralizados.
 - 2 inspecciones del EDQM.
 - 4 inspecciones internacionales de registro nacional.
 - 1 inspección en programa de colaboración con la Inspección Veterinaria portuguesa en Brasil
- En **2009** : **30** inspecciones:
 - 26 inspecciones de la EMEA de PMF.
 - 2 inspecciones de registros centralizados.
 - 2 inspecciones dentro del programa de inspecciones conjuntas de la PIC/S

4. Posibilidades de mejora en el cumplimiento de las NCF: deficiencias más comunes detectadas en las inspecciones

- Implementación de un sistema de gestión de riesgos para minimizar los riesgos existentes en el proceso productivo.
- Sistema de gestión de las desviaciones y en la implementación de acciones preventivas y correctivas.
- Realización de la PQR.
- Mayor rigor en la realización de auditorías a los proveedores.
- Soportar las decisiones de eliminación de controles analíticos .
- Validaciones de los procesos y de la limpieza,
- Justificar el uso de instalaciones compartidas para productos activos.
- La formación en general, tanto inicial como continuada y realizar capacitación específica y evaluada para los distintos puestos de trabajo.
- Evitar acumulación de tareas en la figura del DT.
- Definición de funciones del DT y asunción de la función de liberación y certificación de lote.
- Renovar las instalaciones obsoletas o flujos mal diseñados

Conclusiones

- Con la aprobación y entrada en vigor del RD 824/2010,
- Se consolida 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 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

