



DOCUMENTO DE CONSENSO:

REQUISITOS EXIGIBLES A LOS PRINCIPIOS ACTIVOS (APIs) DESTINADOS A FORMULACIÓN MAGISTRAL LEGISLACIÓN

El ámbito de aplicación del presente documento hace referencia exclusivamente a los APIs destinados a formulación magistral.

BASE LEGISLATIVA

1. CONTROL DE CALIDAD DEL API (QUIÉN Y TIPO DE ANÁLISIS)

El artículo 64.2 del texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, y el artículo 1.2.c del Real Decreto (RD) 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de APIs de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación; establecen que la «fabricación de APIs utilizados como materias primas» incluye la fabricación completa o parcial o la importación de un principio activo utilizado como materia prima, así como los diversos procesos de división, acondicionamiento y presentación previos a su incorporación en un medicamento, incluidos el reacondicionamiento y reetiquetado.

Por tanto, la actividad de fraccionamiento, envasado y etiquetado de sustancias medicinales que realizan algunos almacenes farmacéuticos para su distribución a oficinas y servicios de farmacia, queda incluida como fabricación de APIs y por tanto tienen que cumplir la legislación aplicable a fabricantes de APIs y no el RD 2259/1994 de 25 de noviembre, por el que se regulaban los almacenes farmacéuticos y la distribución al por mayor de medicamentos de uso humano y productos farmacéuticos (derogado en la disposición derogatoria única del Real Decreto 782/2013, de 11 de octubre, sobre distribución de medicamentos de uso humano).

En base a la legislación actual, desaparecen las entidades referenciadas en el punto 4.1.1.1 del RD 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales (FM) y preparados oficinales (PO), y por tanto, la responsabilidad en relación con el control de conformidad de las materias primas, según se establece en el capítulo IV de dicho RD, recae en el laboratorio que hace el análisis completo de calidad del API en la Unión Europea eximiendo por tanto al farmacéutico de su realización.

Asimismo, el RD 824/2010, establece en el artículo 23 que la fabricación, total o parcial, así como la importación de APIs utilizados como materias primas de medicamentos deberá realizarse de acuerdo con las Normas de Correcta Fabricación (NCF), publicadas por el Ministerio de Sanidad y Política Social y por tanto los APIs utilizados como materias primas deberán cumplir las directrices relativas a materias primas, recogidas en la parte II de la guía detallada de NCF que establezca la Comisión Europea, así como los anexos que les sean aplicables, de conformidad con lo establecido por la normativa legal vigente y por ello, entre otros, deberán cumplir los requisitos establecidos en los siguientes subapartados de la parte II de dichas NCF:

11.20.- Para cada lote de intermedio o sustancia activa se realizarán los análisis de laboratorio pertinentes para determinar su conformidad con las especificaciones.

11.43.- Los certificados de análisis irán fechados y firmados por una persona autorizada de la/s unidad/es de calidad y deben incluir el nombre, dirección y teléfono del fabricante original. Si el análisis se lleva a cabo por un reenvasador o reprocesador, el certificado deberá mostrar el nombre, dirección y teléfono del mismo y una referencia al nombre del fabricante original.

11.44.- Si se emiten nuevos certificados de análisis por o en nombre de un reenvasador o reprocesador, agentes o brokers, éstos deben indicar el nombre, dirección y teléfono del laboratorio que ha efectuado el análisis. Deben contener también una referencia al nombre y dirección del fabricante original y al certificado de análisis original del lote, adjuntando una copia del mismo.

17.11.- Todos los agentes intermediarios, brokers, comercializadores, distribuidores, reenvasadores y reetiquetadores cumplirán las NCF según se definen en esta guía.

17.20.- Los agentes intermediarios, brokers, comercializadores, distribuidores, reenvasadores y reetiquetadores dispondrán de la trazabilidad completa de las sustancias activas o intermedios que distribuyan. Los documentos que deben mantenerse y estar disponibles incluyen:

- Identidad del fabricante original.
- Dirección del fabricante original.
- Órdenes de compra o pedidos.
- Facturas de flete y transporte.
- Documentos de la recepción.
- Nombre o designación de la sustancia activa o intermedio.
- Número de lote del fabricante.
- Registros de transporte y distribución.
- Todos los Certificados de Análisis originales, incluyendo los del fabricante original.
- Fecha de reanálisis o caducidad.

17.40.- El reenvasado, reetiquetado y almacenamiento de la sustancia activa o del intermedio deben realizarse bajo los controles de NCF pertinentes, tal como se estipula en esta guía, para evitar confusiones y pérdidas de identidad o pureza del intermedio o de la sustancia activa.

2. FARMACOPEA EUROPEA

Según los términos de la Convención sobre la elaboración de una Farmacopea Europea (Serie de Tratados Europeos n.º 50) enmendados por el Protocolo a la Convención (Serie de Tratados Europeos n.º 134), del cual es miembro España desde 1987 por imperativo de dicho Convenio y de la Comunidad Europea, las monografías de la Farmacopea Europea son de obligado cumplimiento en España.

El artículo 11 del texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, dispone que la Real Farmacopea Española es el código que establece la calidad que deben cumplir los principios activos y excipientes que entran en la composición de los medicamentos de uso humano y veterinario. La Real Farmacopea Española está constituida por las monografías contenidas en la Farmacopea Europea

del Consejo de Europa y, en casos justificados, por las monografías peculiares españolas.

Las especificaciones de calidad deben ser las de Farmacopea Europea o Española según se describe en el Capítulo IV del RD 175/2001.

El subapartado 11.42 de la parte II “requisitos básicos para sustancias activas usadas como materiales de partida”, de las NCF de medicamentos de uso humano y veterinario establece que el certificado de análisis debe enumerar cada ensayo realizado de acuerdo con las especificaciones de la Farmacopea o del cliente, incluyendo los límites de aceptación y los resultados numéricos obtenidos (si los resultados del ensayo son numéricos).

Equivalencia de ediciones entre Farmacopea Europea y Real Farmacopea Española:

Farmacopea Europea	Fecha publicación	Fecha de entrada en vigor	Real Farmacopea Española
5ª EDICIÓN	15 junio 2004	1 enero 2005	3ª EDICIÓN
6ª EDICIÓN	16 julio 2007	1 enero 2008	4ª EDICIÓN
7ª EDICIÓN	15 julio 2010	1 enero 2011	5ª EDICIÓN
8ª EDICIÓN	15 julio 2013	1 enero 2014	6ª EDICIÓN (en proceso)

3. REQUISITOS EXIGIBLES A LOS FRACCIONADORES DE APIs

- Texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio:

- Artículo 64.2:

Los fabricantes y los distribuidores de APIs utilizados como materias primas deberán cumplir las NCF de APIs y las buenas prácticas de distribución (BPD) de APIs, publicadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

- Artículo 76:

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá un registro de fabricantes, importadores o distribuidores de APIs que incluirá todos los datos que se fijan de forma reglamentaria.

- RD 824/2010:

- Artículo 23:

1. La fabricación, total o parcial, así como la importación de APIs utilizados como materias primas de medicamentos deberá realizarse de acuerdo con las NCF, publicadas por el Ministerio de Sanidad y Política Social.

2. Las entidades fabricantes e importadoras de APIs no requieren de autorización como laboratorio farmacéutico, con excepción de las actividades de fabricación de APIs estériles o de origen biológico, para las cuales se deberá disponer de la correspondiente autorización como laboratorio farmacéutico fabricante.

- Artículo 25:

1. Las empresas fabricantes, importadoras o distribuidoras de principios activos deberán estar inscritas en el registro establecido a tal efecto en la Agencia

Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, que será público. Estas empresas deberán notificar por vía telemática, cumplimentando el cuestionario establecido a tal efecto, el inicio de su actividad al menos sesenta días antes de la fecha prevista para el comienzo de la misma. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, sobre la base de una evaluación de riesgos, podrá llevar a cabo una inspección en cuyo caso informará dentro del plazo de sesenta días siguientes a la presentación de la notificación, a la empresa, que deberá abstenerse de iniciar su actividad hasta que se realice la visita y se emita el certificado correspondiente, en los términos previstos en el artículo 46 de este real decreto. Si en un plazo de sesenta días a partir de la recepción del formulario de registro, la autoridad competente no ha notificado al solicitante que se llevará a cabo una inspección, el solicitante podrá iniciar la actividad.

2. Además, estas empresas están obligadas a efectuar, antes del 31 de enero de cada año, una declaración de sus actividades a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, también por vía telemática, cumplimentando el cuestionario establecido a tal efecto.

3. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado anterior, las empresas inscritas en el registro deberán notificar inmediatamente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a través del procedimiento telemático establecido, cualquier cambio que pueda repercutir en la calidad o la seguridad de los principios activos fabricados, importados o distribuidos.

4. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios consignará la información contenida en este registro en la base de datos de la Unión Europea establecida por la Agencia Europea de Medicamentos.

- Directiva 2001/83:

- Artículo 46 ter:

1. Los Estados miembros adoptarán las medidas oportunas para garantizar que la fabricación, la importación y la distribución en su territorio de APIs, incluidos los APIs destinados a la exportación, cumplen las NCF y las BPD de APIs.

- Artículo 52 bis:

1. Los importadores, fabricantes y distribuidores de principios activos que estén establecidos en la Unión registrarán su actividad ante la autoridad competente del Estado miembro en el que estén establecidos.

2. En el formulario de registro figurarán como mínimo los siguientes datos:

- i) nombre y apellidos o razón social y dirección permanente,

- ii) los APIs que se van a importar, fabricar o distribuir,

- iii) detalles acerca de las instalaciones y el equipo técnico para el desarrollo de su actividad.

3. Las personas contempladas en el apartado 1 presentarán el formulario de registro a la autoridad competente con al menos 60 días de antelación a la fecha prevista de inicio de su actividad.

4. La autoridad competente podrá decidir, sobre la base de una evaluación de riesgos, llevar a cabo una inspección. Si la autoridad competente notifica al

solicitante en un plazo de 60 días a partir de la recepción del formulario de registro que se llevará a cabo una inspección, la actividad no se iniciará antes de que la autoridad competente haya notificado al solicitante que puede iniciarla. Si en un plazo de 60 días a partir de la recepción del formulario de registro, la autoridad competente no ha notificado al solicitante que se llevará a cabo una inspección, el solicitante podrá iniciar la actividad.

- Artículo 111.5:

En los 90 días siguientes a una inspección realizada según lo mencionado en el apartado 1, se expedirá un certificado de NCF o de BPD, si procede, a la entidad inspeccionada si el resultado de la inspección demuestra que cumple los principios y directrices de NCF o de BPD previstas en la legislación de la Unión.