



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

JORNADA TÉCNICA 10º ANIVERSARIO DE ADIPREM

GMP PARA SUSTANCIAS ACTIVAS EMPLEADAS EN MEDICAMENTOS VETERINARIOS: COMO ASEGURAR SU CUMPLIMIENTO

CRISTINA GÓMEZ-CHACÓN GALÁN
SUBDIRECCIÓN GENERAL DE INSPECCIÓN Y CONTROL DE
MEDICAMENTOS. AEMPS



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

- Definiciones.
- Calidad y Seguridad de las Sustancias Activas.
- Situación reglamentaria actual:
 - Obligaciones de los Titulares de Autorización de Fabricación de Medicamentos.
- Preguntas más frecuentes y respuestas sobre auditorias
- Exigencias de las autoridades sanitarias en las inspecciones
- Análisis de la situación actual.



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEFINICIONES



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



¿QUE ES UNA SUSTANCIA ACTIVA ?

(Guía de NCF de la UE para medicamentos de uso humano y veterinario,
Parte II)

“Cualquier **sustancia** o **mezcla de sustancias** destinadas a la preparación de un medicamento y que, cuando se emplean en la producción de un **medicamento**, resulta ser el **componente activo** del mismo. Estas sustancias están destinadas a producir actividad farmacológica u otros efectos directos en el diagnóstico, la cura, la mitigación, el tratamiento o la prevención de la enfermedad, o en la estructura o funcionalidad del cuerpo”

Sinónimos:

API (ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT)
(INGREDIENTE ACTIVO DE USO FARMACÉUTICO)
AI (ACTIVE INGREDIENT)
DRUG SUBSTANCE



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

¿QUÉ ES FABRICACIÓN DE SUSTANCIAS ACTIVAS UTILIZADAS COMO MATERIAS PRIMAS?

(el Art. 50 de la Dir. 2001/82/EC)

“...la **fabricación completa** o **parcial** o la **importación** de una sustancia activa utilizada 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**, realizados en particular por los **mayoristas de materias primas**”



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

CALIDAD Y SEGURIDAD DE LAS SUSTANCIAS ACTIVAS



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

La **Ley 29/2006** de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios Art.10 establece que los medicamento deben ser:

...**CALIDAD, SEGUROS**, Eficaces, Correctamente identificados y suministrar la Información precisa....

“Un medicamento es tan seguro y de calidad como lo son sus ingredientes”





Defectos de calidad en las SA y sus efectos:

- ✓ **Impurezas tóxicas:** corto o largo plazo efectos secundarios leves a letales.
- ✓ **Propiedades físicas inadecuadas:**
tamaño de partícula incorrecto o forma del cristal puede impedir la acción del medicamento.
- ✓ Si el **API no** es suficientemente **estable**, puede degradarse produce una dosis inferior a la esperada y posible presencia de cantidades tóxicas de productos de degradación.



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

CALIDAD Y SEGURIDAD DEL MEDICAMENTO

CALIDAD Y SEGURIDAD EN EL
PROCESO DE FABRICACIÓN

CALIDAD Y SEGURIDAD DE
SUS COMPONENTES
(SUSTANCIAS ACTIVAS, EXCIPIENTES)

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



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

REQUISITOS LEGALES DE LOS FABRICANTES DE MEDICAMENTOS: REVISIÓN LEGISLATIVA.



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

OBLIGACIONES DE LOS FABRICANTES DE MEDICAMENTOS -REVISIÓN LEGISLATIVA.

Directiva 2004/28/EC

“...El Titular de la Autorización de Fabricación estará obligado a respetar los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de medicamentos y a utilizar únicamente como materias primas solo sustancias activas fabricadas de conformidad con las directrices detalladas de prácticas correctas de fabricación de materias primas.

Se aplicará asimismo a determinados excipientes especificados en una Directiva.



normativa nacional:
Ley 29/2006, de 26 de Julio, de garantías
y uso racional de los
medicamentos y productos sanitarios.



Art. 11. Garantías de Calidad.

2.- El Ministerio de Sanidad y Consumo establecerá el tipo de controles exigibles al laboratorio titular de la autorización de comercialización y al fabricante para garantizar la calidad de las materias primas, de los productos intermedios, del proceso de fabricación y del producto final, incluyendo envasado y conservación, a efectos de la autorización y registro, manteniendo dichos controles mientras dure la producción y/o comercialización del medicamento

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

Art. 64 (2): El laboratorio farmacéutico únicamente podrá utilizar como materias primas principios activos fabricados de conformidad con las directrices detalladas en las NCF de materias primas



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

OBLIGACIONES DE LOS FABRICANTES DE MEDICAMENTOS -REVISIÓN LEGISLATIVA.

GUIA DE NCF DE LA UE

Las directrices de las normas de correcta fabricación de materias primas se encuentran recogidas como “**requisitos básicos de las sustancias activas empleadas como materias primas en la fabricación de medicamentos**” en la **parte II de la Guía de NCF de medicamentos de uso humano y uso veterinarios.**

30 octubre 2005



Responsabilidades del fabricante:

- **A. CONTROLES Y LIBERACIÓN DE LAS MATERIAS PRIMAS**
- **B. CONTRATOS TÉCNICOS FIRMADOS CON PROVEEDORES/FABRICANTES DE SUSTANCIAS ACTIVAS**
- **C. AUDITORIAS**
- **D. DECLARACIÓN DE CALIDAD DE LA QP**

En qué basa la QP su liberación y declaración de la SA ...



ISO?

LOGIS



?

PLANTA FARMAC

GMP



BROKER

?

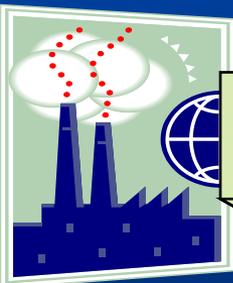
QP



QC API

GMP

?



PLANTA DE API

Puede la QP liberar sólo en Base de documentos (informes, certificados) Establecidos por otras Personas, o debe establecer Sus propios juicios ????



QC PLANTA FARMAC

A. CONTROLES Y LIBERACIÓN DE LAS MATERIAS PRIMAS: APROBACIÓN DEL PROVEEDOR

- o Acuerdo de las **especificaciones** de la materia prima.
- o **Controles analíticos paralelos** de 3 lotes sucesivos con resultados dentro esp. Repetición a intervalos adecuados.
- o Aportación con cada lote del **Certificado Analítico** con especificación de producto, nº lote, ensayos, métodos analíticos ...
- o **Datos históricos** evaluados anualmente con tendencias.
- o **Identificación** de cada contenedor del lote .
- o Información por parte del fabricante/proveedor de la necesidad de introducir **cambios** antes de implementarlos y de la implicación de los mismos.
- o **Auditorias** periódicas que permitan:
 - o Buen **conocimiento y buena experiencia** del fabricante/proveedor de materias primas.
 - o **Aceptación del Sistema de calidad** aplicado por el fabricante/proveedor.
 - o Evaluación de la **competencia técnica** .
- o **Contrato** específico en que se establezca la aceptación de los resultados analíticos del proveedor.

CONTROLES DE LAS MATERIAS PRIMAS:

PROVEEDOR HOMOLOGADO/CERTIFICADO

**Reducción de controles de las materias primas =
Skip testing**

Proceso de certificación de los proveedores



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

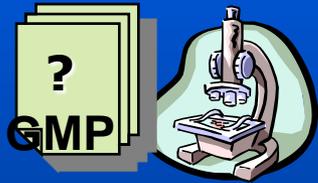
- **B. CONTRATOS TÉCNICOS FIRMADOS CON PROVEEDORES/FABRICANTES DE SUSTANCIAS ACTIVAS:**
 - Información de los resultados de la **revisión anual** de la calidad del producto (OOS, desviaciones, reclamaciones, devoluciones...)
 - Información de los resultados del **programa de estabilidad** a tiempo real
 - Notificación de cualquier **cambio** antes de introducirlo con evaluación del impacto sobre :
 - Proceso
 - Producto

Responsabilidades de la Q P: Contratos.

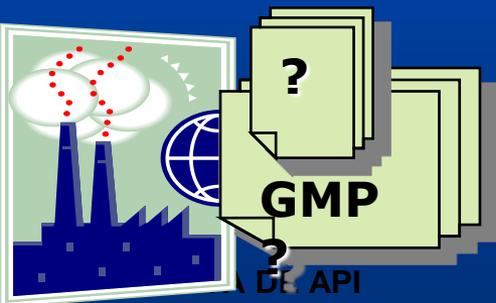


DISTRIBUIDOR

BROKER



QC API



DE API

La QP es responsable de evaluar la competencia del contratado para realizar de forma conveniente el trabajo requerido.(7.3)



QC PLANTA FARMACIA



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO

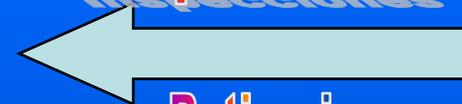


agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

C. AUDITORIAS

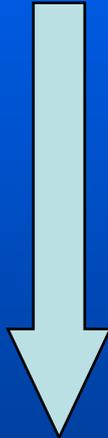
Titular de Autorización de Fabricación
de Medicamentos

Inspecciones

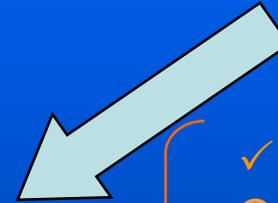


Rutinarias

SERVICIOS
DE
INSPECCIÓN



Auditorías



- ✓ Integrada en el Sistema de Calidad
- ✓ Requisitos de NCF
- ✓ Conducidas por personal cualificado y formado
- ✓ Procedimientos Aprobados
- ✓ Documentada

Proveedores de Sustancias Activas



D. DECLARACIÓN DE LA QP

- ✓ En la solicitud de **autorización de comercialización**, en una **variación** para cambiar o añadir un nuevo fabricante de sustancias activas al dossier de registro.
- ✓ El solicitante incluirá una **declaración de la Persona Cualificada** del Titular de Autorización de Fabricación declarando que las SA son fabricadas de acuerdo a la guía de NCF para SA
- ✓ El Titular de Autorización de Fabricación basará tal declaración, llevando a cabo o habiendo llevado a cabo en su nombre una **auditoria del fabricante y/o distribuidores de la SA**.

[Apartado 2.5.3. del módulo 1 del *Notice to applicants*



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Preguntas y respuestas sobre auditorias



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Titular de Autorización de Comercialización
Titular de Autorización de Fabricación.

Distinto

Contratos de fabricación: Sujeto al Capítulo 7 de la Guía pero siempre la responsabilidad última es del fabricante.

Responsabilidades





Titular de AC y Fabricante son distintos

RESPONSABILIDADES COMPARTIDAS

- TAC  FABRICANTE

- Selección , aprobación y cambios de los proveedores
- Reducción de controles en materiales de partida
- Reducción de muestreo de material de partida.
- Cambios en especificaciones, métodos de control
- Compartir resultados de auditorias y seguimiento a proveedores y fabricantes de SA.
- Investigación de problemas en calidad de las SA.
- Participar en la revisión anual del producto.
- Llevar a cabo las retiradas por motivos de calidad

Titular de AC y Fabricante son distintos

RESPONSABILIDADES DEL TAC

- Tramitar las variaciones en el Registro por :
 - Cambios de especificaciones de las materias primas y en el DMF,
 - Cambios en los proveedores.
- Liberación documental de lotes para el mercado de productos acabados.

RESPONSABILIDADES directas DEL FABRICANTE

- o Proceso de fabricación y especificaciones de acuerdo al expediente de registro.
- o Fabricar de acuerdo a NCF
- o Métodos analíticos: adaptación a los cambios de la Farmacopea.
- o Certificación del lote.
- o Conocer la calidad de las mp que utiliza
- o Declaración de la QP.



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

FABRICANTES

Sin la habilidad necesaria o fuentes para llevar a cabo sus propias inspecciones

Audidores Contratados



El **contrato** sujeto al capítulo 7 de la guía.

- ✓ Evidencia que el contratante ha **evaluado** al contratado. **Cualificado**
- ✓ Las partes involucradas deben ser conscientes que los resultados de la auditoria (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** sin la necesidad de que el Titular de Autorización de Fabricación lleve a cabo sus propias auditorias.



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Audidores Contratados

Demostración de la **NO** existencia de **conflicto de intereses**:

- ✓ Relación comercial entre la organización que lleva a cabo la auditoria y la organización auditada.
- ✓ Conflicto personal por parte del auditor, empleado en la organización auditada (últimos 3 años) o tiene un interés económico.
- ✓ Conflictos de intereses recogidos en el contrato técnico.

Varios Titulares Autorización de Fabricación **podrían compartir** estas auditorias para proveedores de la misma sustancia activa, cumpliendo los mismos principios anteriormente señalados.



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Es necesario llevar a cabo auditorias a proveedores de SA que han sido Inspeccionados por una autoridad competente de un EM de EEE, MRA y dispone de un Certificado de GMP

Los certificados de GMP pueden proporcionar una información útil al Titular de Autorización de Fabricación pero **NO** le exime de sus **obligaciones**.

El Certificado puede ser utilizado junto con otro tipo de información para establecer prioridades a la hora de organizar el **programa de auditorias** a sus proveedores de SA.



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Es aceptable llevar a cabo una evaluación basada en **cuestionarios**, revisión de **documentación**, certificado **ISO 9000**, resultados de **certificados de análisis**, **experiencia histórica** con el proveedor

Auditorias basadas en el papel no proporcionan el mismo nivel de garantía que una evaluación in situ. **No** pueden **reemplazar** a las auditorias in situ, pero pueden ser útiles para establecer prioridades a la hora de organizar el **programa de auditorias** a sus proveedores de SA.



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Cómo los nuevos requisitos afectan a los IMPORTADORES de MEDICAMENTOS

Los importadores de medicamentos tienen las mismas obligaciones que los Titulares de Autorización de Fabricación.

Los importadores están obligados a asegurar que el fabricante del Medicamento en el 3er país cumple con los estándares de NCF de la UE o Equivalente y debería haber establecido contratos en línea con el capítulo 7 de la Guía.
Deben asegurarse que el fabricante de medicamentos usa SA fabricadas según NCF.

Los importadores pueden elegir verificar el cumplimiento de NCF de los proveedores de SA por ellos mismos o a través del fabricante del Medicamento (**responsabilidades en el contrato**)

**EXIGENCIAS DE LAS AUTORIDADES SANITARIAS
EN LAS INSPECCIONES A LOS FABRICANTES DE
MEDICAMENTOS**

QUÉ EXIGIRAN LAS AUTORIDADES EN LAS INSPECCIONES?

“La autoridad competente se cerciorará del cumplimiento de esta obligación durante las inspecciones rutinarias de NCF a los laboratorios farmacéuticos fabricantes e importadores de medicamentos.”

- Sistema implementado que garantice que **no se aprueban** para su utilización aquellas sustancias activas cuya fuente no está recogida en la pertinente autorización de comercialización
- Procedimiento para verificar la **identidad** de la fuente de cada lote de sustancia activa que se recibe.
- **Registros** adecuados de cada lote de sustancia activa que demuestran que solo proceden de fuentes aprobadas.
- **Contrato técnico** con el proveedor de sustancias activas por el que le notifique los cambios en los procedimientos de fabricación y control antes de su aprobación.
- **Sistema de control de cambios** implementado que garantice que los cambios notificados por el proveedor se revisan para evaluar si es necesaria alguna variación antes de que el material afectado se apruebe para ser utilizado.
- **Registros de los cambios** notificados y de las actividades del control de cambios.

QUÉ EXIGIRAN LAS AUTORIDADES EN LAS INSPECCIONES?

“La autoridad competente se cerciorará del cumplimiento de esta obligación durante las inspecciones rutinarias de NCF a los laboratorios farmacéuticos fabricantes e importadores de medicamentos.”

Se pedirá:

- **Relación de materias primas** (SA y excipientes) con valoración de su criticidad
- **Listado de proveedores aprobados** (fabricantes/importadores).
- **Estatus de cumplimiento de NCF** y grado de conocimiento de cada proveedor (fabricante y en su caso distribuidores e importadores).
- **Contratos técnicos de calidad** con los proveedores de SA.
- **Proveedores auditados.**

QUÉ EXIGIRAN LAS AUTORIDADES EN LAS INSPECCIONES?

“La autoridad competente se cerciorará del cumplimiento de esta obligación durante las inspecciones rutinarias de NCF a los laboratorios farmacéuticos fabricantes e importadores de medicamentos.”

Se evaluará:

- **Sistema de gestión de auditorias** : departamento responsable con descripción de funciones.
- **Sistema documentado** de las auditorias:
 - Procedimiento de validación de proveedores
 - Procedimiento de realización de auditoria internas y a proveedores
 - Procedimiento de formación de auditores con sus registros
 - Procedimiento de preparación de las auditorias, de preparación de formularios o check list, de elaboración de informes...
 - Procedimiento de seguimiento de las auditorias.
 - Registros de las auditorias realizadas (informes, medidas correctoras...) con revisión de alguno de ellos.
- **Plan anual de auditorias** elaborado en base a la gestión de riesgos.
- **Auditorias contratadas por terceros**: evaluación de contratos.

SITUACIÓN ACTUAL:

grado de implementación de las obligaciones por parte de los fabricantes de medicamentos

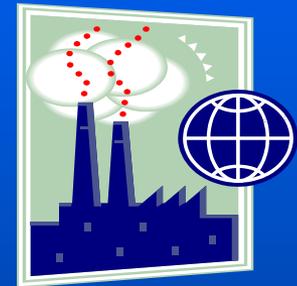
- Los laboratorios farmacéuticos en general son conscientes de sus nuevas obligaciones: han adoptado medidas para cumplirlas.

- **Principales problemas detectados:**

Pequeñas compañías fabricantes:

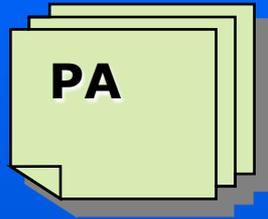
- Cuentan con menos medios para adoptar medidas adecuadas para asegurar el cumplimiento;
- tienen problemas de acceso a las auditorias.

Importadores: en muchos casos delegan sus responsabilidades de auditar en los fabricantes de terceros países.



SITUACIÓN ACTUAL: Puntos clave detectados.

1. *PROGRAMA DE AUDITORIAS:*



- Implantación bastante generalizada de un programa de auditorias a sus proveedores, algunos incluyen a proveedores de material de acondicionamiento y etiquetado.
- Programas en su mayoría se basan en un análisis de riesgo, a veces no bien fundamentado.
- Las auditorias son llevadas a cabo por ellos mismos o bien por terceros en bastantes casos.
- Los agentes de la cadena de distribución no siempre están incluidos en los programas.

SITUACIÓN ACTUAL: Puntos clave detectados.

2. *BROKERS Y DISTRIBUIDORES:*



- No siempre son conocidas las **actividades** de los intermediarios en la cadena de suministro de SA.
- Problemas de pérdida de **trazabilidad** .
- Actividades de fraccionamiento y re- etiquetado sin **recontrol** de calidad.
- Algunos realizan auditorias a los fabricantes de SA para proporcionárselas a sus clientes: **conflicto de intereses**.

SITUACIÓN ACTUAL: Puntos clave detectados.

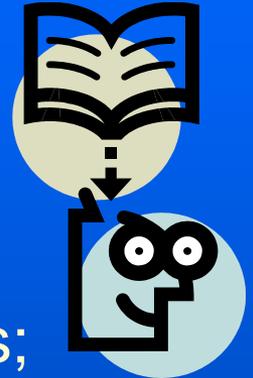


3. *TRAZABILIDAD DE LOS PROVEEDORES CON EL REGISTRO:*

- ❖ La mayoría de los fabricantes de medicamentos tienen implantado un sistema que asegura la **trazabilidad** y el uso de sólo SA de proveedores aprobados.
- ❖ A veces **no hay contratos técnicos** con los proveedores de SA que aseguren que no realizan cambios sin informar previamente.

SITUACIÓN ACTUAL: Puntos clave detectados.

4. INFORMES DE LAS AUDITORIAS: PROBLEMAS DETECTADOS.



- Falta de **formación adecuada** de los auditores;
- Conflicto de intereses entre auditores y empresa auditada.
- Auditorias con **poca profundidad**.
- Evaluación según **ISO** y no según NCF.
- Resultados o conclusiones **dispares** entre distintos informes de la misma auditoria.
- Fallo de **comunicación** a las autoridades cuando no hay cumplimiento de NCF.

LÍNEAS DE ACTUACIÓN



- **Cooperación** entre fabricantes que utilizan las mismas fuentes de SA , puede resolver problemas para realizar auditorias a las pequeñas compañías.
- Actuación más decidida sobre los **intermediarios** de la cadena de distribución de SA.
- Actuación de las autoridades incidiendo más en **inspecciones a importadores** de medicamentos.

MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN