



## Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario

### Capítulo 3: Locales y Equipos

**Bases legales para la publicación de guías detalladas:** el artículo 47 de la Directiva 2001/83/CE sobre el código comunitario relativo a los medicamentos para uso humano y el artículo 51 de la Directiva 2001/82/CE sobre el código comunitario relativo a los medicamentos veterinarios. Este documento proporciona una ayuda para la interpretación de los principios y directrices de las normas de correcta fabricación (en adelante, NCF) de los medicamentos tal como se establece en la Directiva 2003/94/CE para medicamentos de uso humano y en la Directiva 91/412/CEE para medicamentos de uso veterinario.

**Estado del documento:** revisión\*.

**Motivos de los cambios:** el único cambio es en la sección 6 como parte de la guía para la prevención de la contaminación cruzada que modifica también el Capítulo 5.

**Fecha de entrada en vigor:** 1 marzo de 2015. Sin embargo, la evaluación toxicológica referida en la sección 6 tiene que llevarse a cabo:

- desde el 1 de junio de 2015 en adelante para cualquier medicamento recientemente introducido en unas instalaciones de fabricación compartidas.
- antes del 1 de diciembre de 2015 para medicamentos ya producidos en una instalación de fabricación compartida que produzca solo medicamentos de uso humano o que produzca tanto medicamentos de uso humano y medicamentos veterinarios a 31 de mayo de 2015.
- antes del 1 de junio de 2016 para medicamentos veterinarios ya producidos en una instalación de fabricación compartida que produzca solo medicamentos veterinarios a 31 de mayo de 2015.

\*En enero 2015 se adaptó la fecha de entrada en vigor respecto a la evaluación toxicológica para alinearla con la entrada en vigor de la guía de la EMA “on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities”.

*Nota aclaratoria de la AEMPS: Adicionalmente a los cambios que motivan esta revisión, se han realizado revisiones de la traducción en prácticamente todos los apartados.*

La guía de NCF se revisa de forma periódica. La Comisión Europea publica la información actualizada sobre las NCF y se puede consultar a través del siguiente enlace:

[http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm)

*Fecha de publicación en la web Aemps: 25/02/2015*

## Principio

Los locales y los equipos tienen que emplazarse, diseñarse, construirse, adaptarse y mantenerse para adecuarse a las operaciones a realizar. Su disposición y diseño tiene que tener por objetivo minimizar el riesgo de errores y permitir una limpieza y mantenimiento eficaces para evitar la contaminación cruzada, la acumulación de polvo o suciedad y, en general, cualquier efecto adverso sobre la calidad de los productos.

## Locales

### Normas generales

- 3.1 Los locales deben situarse en un entorno que, considerándolo junto con las medidas necesarias para proteger la fabricación, presente un riesgo mínimo de provocar la contaminación de los materiales o productos.
- 3.2 Los locales deben mantenerse cuidadosamente, asegurando que las operaciones de reparación y mantenimiento no presentan ningún peligro para la calidad de los productos. Deben limpiarse y, en su caso, desinfectarse conforme a procedimientos escritos detallados.
- 3.3 La iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben ser adecuadas de forma que no perjudiquen, directamente o indirectamente, ni a los medicamentos durante su fabricación y almacenamiento, ni a la precisión del funcionamiento de los equipos.
- 3.4 Los locales deben diseñarse y equiparse de forma que proporcionen una máxima protección contra la entrada de insectos u otros animales.
- 3.5 Deben tomarse medidas para prevenir la entrada de personal no autorizado. Las zonas de producción, almacenamiento y control de calidad no deben utilizarse como lugar de paso por el personal que no trabaje en ellas.

### Zona de producción

- 3.6 Debe prevenirse la contaminación cruzada para todos los productos mediante un diseño y funcionamiento apropiados de las instalaciones de fabricación. Las medidas para prevenir la contaminación cruzada deben ser proporcionales a los riesgos. Los principios de gestión de riesgos para la calidad deben utilizarse para evaluar y controlar los riesgos.

Dependiendo del nivel de riesgo, puede ser necesario dedicar las instalaciones y los equipos de operaciones de fabricación y/o acondicionamiento, para controlar el riesgo que presentan algunos medicamentos.

Se requieren instalaciones dedicadas para la fabricación cuando un medicamento presenta un riesgo debido a que:

- i. el riesgo no puede ser adecuadamente controlado por medidas operativas y/o técnicas,
- ii. los datos científicos procedentes de la evaluación toxicológica no avalan un riesgo controlable (por ejemplo, potencial alergénico de materiales altamente sensibilizantes tales como los betalactámicos) o,

- iii. los límites de residuos relevantes, derivados de la evaluación toxicológica no pueden determinarse satisfactoriamente por un método analítico validado.

Pueden encontrarse más directrices en el capítulo 5 y en los anexos 2, 3, 4, 5 & 6.

- 3.7 Los locales deben disponerse preferentemente de una forma que permita que la producción tenga lugar en zonas conectadas en un orden lógico, correspondiente a la secuencia de las operaciones y a los niveles requeridos de limpieza.
- 3.8 La adecuación del espacio de trabajo y de almacenamiento durante el proceso debe permitir la colocación ordenada y lógica de los equipos y materiales de forma que se minimice el riesgo de confusión entre diferentes medicamentos o sus componentes, se evite la contaminación cruzada y se minimice el riesgo de omisión o ejecución errónea de cualquier etapa de la fabricación o del control.
- 3.9 Cuando haya expuestos al ambiente materiales de partida y de acondicionamiento primario, productos intermedios o a granel, las superficies interiores (paredes, suelos y techos) deben ser lisas, sin grietas ni juntas abiertas, no deben desprender partículas y deben permitir su limpieza fácil y eficaz y, en caso necesario, su desinfección.
- 3.10 Las tuberías, portalámparas, puntos de ventilación y otros servicios deben diseñarse y situarse para evitar la creación de recovecos difíciles de limpiar. En la medida de lo posible, para el propósito del mantenimiento, deben ser accesibles desde el exterior de las zonas de fabricación.
- 3.11 Los desagües deben ser del tamaño adecuado y tener sumideros con sifones. En la medida de lo posible, hay que evitar los canales abiertos, pero si son necesarios, deben ser poco profundos para facilitar su limpieza y desinfección.
- 3.12 Las zonas de producción deben ventilarse de forma efectiva, con instalaciones de control del aire (que incluyan temperatura y, en caso necesario, humedad y filtración) adecuadas tanto a los productos manipulados, como a las operaciones realizadas en ellas y para el ambiente exterior.
- 3.13 La pesada de los materiales de partida debe realizarse normalmente en una sala de pesadas separada y diseñada para este uso.
- 3.14 En los casos en que se produzca polvo (por ejemplo, durante las operaciones de muestreo, pesada, mezclado, procesamiento o acondicionamiento de productos secos), deben tomarse medidas específicas para evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza.
- 3.15 Los locales para el acondicionamiento de medicamentos deben estar diseñados específicamente y dispuestos de forma que se eviten las confusiones y la contaminación cruzada.
- 3.16 Las zonas de producción deben estar bien iluminadas, particularmente donde se lleven a cabo controles visuales en línea.
- 3.17 Los controles durante el proceso pueden hacerse dentro de la zona de producción siempre y cuando no conlleven ningún riesgo para la producción.

## Zonas de almacenamiento

- 3.18 Las zonas de almacenamiento deben tener la suficiente capacidad para permitir el almacenamiento ordenado de las diversas categorías de materiales y productos: materiales de partida y acondicionamiento, productos intermedios, a granel y terminados, productos en cuarentena, liberados, rechazados, devueltos o retirados.
- 3.19 Las zonas de almacenamiento deben estar diseñadas o adaptadas para asegurar unas buenas condiciones de almacenamiento. En particular, deben ser limpias y secas y mantenerse dentro de unos límites aceptables de temperatura. En caso de que se requieran condiciones especiales de almacenamiento (por ejemplo, de temperatura, humedad), éstas deben proporcionarse, comprobarse y monitorizarse.
- 3.20 Los muelles de recepción y despacho de mercancías deben proteger de las condiciones meteorológicas a los materiales y productos. Las zonas de recepción deben estar diseñadas y equipadas para permitir la limpieza, en caso necesario, de los envases del material de entrada antes de su almacenamiento.
- 3.21 Cuando la cuarentena se asegure mediante almacenamiento en zonas separadas, estas zonas tienen que estar indicadas claramente y su acceso restringido al personal autorizado. Cualquier sistema que sustituya a la cuarentena física debe proporcionar una seguridad equivalente.
- 3.22 Normalmente debe existir una zona separada para el muestreo de materiales de partida. Si el muestreo se realiza en la zona de almacenamiento, debe llevarse a cabo de forma que se prevenga la contaminación cruzada.
- 3.23 Debe disponerse de zonas separadas para el almacenamiento de materiales o productos rechazados, retirados o devueltos.
- 3.24 Los materiales o productos muy activos deben almacenarse en zonas sin riesgo y seguras.
- 3.25 Los materiales de acondicionamiento impresos se consideran de importancia crítica para la conformidad del medicamento y debe prestarse especial atención al almacenamiento sin riesgo y seguro de estos materiales.

## Zonas de Control de Calidad

- 3.26 Normalmente, los laboratorios de Control de Calidad deben estar separados de las zonas de producción. Esto es particularmente importante en el caso de laboratorios de control de productos biológicos, microbiológicos y radioisótopos, que también deben estar separados entre sí.
- 3.27 Los laboratorios de control deben estar diseñados de forma adecuada a las operaciones que deban llevarse a cabo en los mismos. Debe haber suficiente espacio para evitar confusiones y contaminación cruzada. Debe disponerse de espacio adecuado para el almacenamiento en condiciones apropiadas de las muestras y los registros.
- 3.28 Puede ser necesario disponer de salas separadas para proteger instrumentos sensibles a las vibraciones, interferencias eléctricas, humedad etc.
- 3.29 Son necesarios requisitos especiales en los laboratorios que manipulen sustancias especiales, como muestras biológicas o radiactivas.

## Zonas auxiliares

- 3.30 Las salas de descanso y cantinas deben estar separadas de las demás zonas.
- 3.31 Las instalaciones para cambio de vestuario y destinadas a aseos y retretes deben ser de fácil acceso y adecuados al número de usuarios. Los retretes no deben comunicar directamente con las zonas de producción o almacenamiento.
- 3.32 Los talleres de mantenimiento deben estar separados de las zonas de producción, en la medida de lo posible. Siempre que se almacenen en la zona de producción piezas y herramientas, deben mantenerse en salas o taquillas reservadas a tal fin.
- 3.33 Las áreas destinadas a albergar animales deben estar bien aisladas de las demás áreas, con entrada independiente (acceso para animales) e instalaciones de tratamiento de aire.

## Equipos

- 3.34 Los equipos de fabricación deben estar diseñados, emplazados y mantenidos de forma adecuada a su uso previsto.
- 3.35 Las operaciones de reparación y mantenimiento no deben presentar ningún peligro para la calidad de los productos.
- 3.36 Los equipos de fabricación deben estar diseñados de forma que puedan limpiarse fácilmente y a fondo. Deben limpiarse con arreglo a procedimientos detallados y por escrito y conservarse solamente en estado limpio y seco.
- 3.37 Los equipos de lavado y limpieza deben seleccionarse y utilizarse de forma que no sean fuente de contaminación.
- 3.38 Los equipos deben instalarse de forma tal que se prevenga cualquier riesgo de error o de contaminación.
- 3.39 Los equipos de producción no deben presentar ningún peligro para los productos. Las partes de los equipos de producción que entren en contacto con el producto no deben reaccionar con éste, adicionarse al mismo ni absorberlo de forma que quede afectada la calidad del producto y, en consecuencia, se origine algún peligro.
- 3.40 Para las operaciones de producción y control debe disponerse de balanzas y equipos de medición del rango y precisión adecuados.
- 3.41 Los equipos de medición, pesada, registro y control deben calibrarse y comprobarse a intervalos definidos según métodos apropiados. Deben conservarse los registros adecuados de estas pruebas.
- 3.42 Las tuberías fijas deben estar rotuladas claramente para indicar su contenido y, en su caso, la dirección del flujo.
- 3.43 Las tuberías de agua destilada, desionizada y, cuando sea apropiado, de otros tipos de agua, deben sanitizarse de acuerdo a procedimientos escritos que detallen los límites de acción de la contaminación microbiológica y las medidas que deben tomarse.
- 3.44 Los equipos defectuosos deben retirarse, a ser posible, de las zonas de producción y control de calidad o, al menos, deben quedar rotulados claramente como defectuosos.