

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

Capítulo 6

Control de Calidad

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: incluir una nueva sección sobre transferencias técnicas de métodos analíticos y otras materias tales como resultados fuera de especificaciones. (*)

Fecha de entrada en vigor: 1 de octubre de 2014

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

Fecha de publicación en la web Aemps: 17/09/2014

(*Nota aclaratoria de la AEMPS:

Las actualizaciones para la presente revisión se encuentran principalmente en los apartados "Principio", 6.5, 6.7, 6.8, 6.9, 6.12, 6.13, 6.14, 6.15, 6.16, 6.17 ix), del 6.19 al 6.24, 6.26, 6.27, 6.30 vii), 6.31 y del 6.37 al 6.41. Adicionalmente se han realizado revisiones menores de traducciones de términos)



Principio

Este capítulo debe leerse junto con todas las secciones pertinentes de la guía de NCF.

El control de calidad afecta al muestreo, especificaciones y ensayos así como a la organización, documentación y procedimientos de liberación que garanticen la realización de los ensayos pertinentes y necesarios y la no liberación de los materiales para su uso, ni de los productos para su venta o distribución hasta que su calidad haya sido considerada satisfactoria. El control de calidad no se limita a operaciones de laboratorio, sino que debe intervenir en todas las decisiones que puedan afectar a la calidad del producto. La independencia del control de calidad respecto a la producción se considera fundamental para el funcionamiento satisfactorio del mismo.

Normas generales

6.1 Cada titular de una autorización de fabricación debe tener un departamento de control de calidad. Este departamento debe ser independiente de los demás y estar bajo la autoridad de una persona con las cualificaciones y experiencia adecuadas y con uno o más laboratorios de control a su disposición. Contará con los recursos adecuados para garantizar que todas las decisiones de control de calidad se realizan de forma efectiva y fiable.

6.2 Las principales obligaciones del jefe de control de calidad se resumen en el capítulo 2. El departamento de control de calidad en conjunto tendrá también otras tareas, como establecer, validar e implementar todos los procedimientos de control de calidad, supervisar la conservación de las muestras de referencia y/o retención de materiales y productos cuando sea aplicable, garantizar el etiquetado correcto de envases de materiales y productos, realizar el control de la estabilidad de los productos, participar en la investigación de reclamaciones relativas a la calidad del producto, etc. Todas estas operaciones se realizarán con arreglo a procedimientos escritos y, en su caso, quedarán registradas.

6.3 La evaluación de los productos terminados abarcará todos los factores pertinentes incluyendo las condiciones de producción, los resultados de los controles durante el proceso, revisión de la documentación de fabricación (acondicionamiento incluido), conformidad con la especificación del producto terminado y examen del producto acabado en su envase final.

6.4 El personal de control de calidad tendrá acceso a las zonas de producción con fines de muestreo e investigación siempre que sea necesario.

Buenas prácticas de laboratorio en control de calidad

6.5 Los locales y equipos del laboratorio de control deberán cumplir los requisitos generales y específicos de las zonas de control de calidad recogidos en el capítulo 3. Los equipos de laboratorio no deben moverse de manera rutinaria entre zonas de alto riesgo para evitar la contaminación cruzada accidental. En particular, el laboratorio de microbiología debe organizarse de modo que se minimicen los riesgos de contaminación cruzada.

6.6 El personal, locales y equipos de los laboratorios deberán ser adecuados a las tareas determinadas por la naturaleza y la magnitud de las operaciones de fabricación. La utilización de laboratorios externos, con arreglo a los principios detallados en el capítulo 7 (Actividades



subcontratadas), puede aceptarse por causas especiales, pero debe quedar reflejado en los registros de control de calidad.

Documentación

6.7 La documentación de laboratorio debe seguir los principios dados en el capítulo 4. Una parte importante de esta documentación se refiere a control de calidad y el departamento de control de calidad debe tener a su disposición inmediata los siguientes documentos:

- i. Especificaciones;
- ii. Procedimientos que describan el muestreo, el análisis, los registros (incluyendo las hojas de trabajo analíticas y/o cuadernos de laboratorio), el modo de registrar y de verificar;
- iii. Procedimientos y registros para la calibración/cualificación de instrumentos y para el mantenimiento de los equipos;
- iv. Procedimiento para la investigación de resultados fuera de especificaciones (OOS) y fuera de tendencia (OOT);
- v. Informes y/o certificados analíticos;
- vi. Datos del control ambiental (agua, aire y otros servicios), cuando sea necesario;
- vii. Registros de validación de los métodos de ensayo, cuando sea aplicable.

6.8 Cualquier documentación de control de calidad relativa a un lote deberá conservarse siguiendo los principios dados en el capítulo 4 sobre conservación de documentación de lote.

6.9 Algunos tipos de datos (por ejemplo resultados de pruebas analíticas, rendimientos, controles ambientales...) deben registrarse de una manera que permita realizar evaluación de tendencias. Cualquier resultado fuera de tendencia o fuera de especificaciones debe considerarse y ser objeto de una investigación.

6.10 Además de la información incluida en la documentación del lote, deben conservarse otros datos originales como cuadernos y/o registros de laboratorio de forma que sea fácil su consulta.

Muestreo

6.11 La toma de muestras debe realizarse y registrarse con arreglo a procedimientos escritos y aprobados que describan:

- i. El método de muestreo;
- ii. Los equipos que deben utilizarse;
- iii. La cantidad de muestra que debe tomarse;
- iv. Instrucciones para la posible subdivisión de la muestra;
- v. Tipo y condiciones del envase que debe utilizarse para la muestra;
- vi. Identificación de los envases muestreados;
- vii. Cualquier precaución especial a tener en cuenta, sobre todo en relación con el muestreo de materiales estériles o nocivos;
- viii. Las condiciones de almacenamiento;
- ix. Instrucciones de limpieza y almacenamiento de los equipos de muestreo.



6.12 Las muestras deberán ser representativas del lote de materiales o productos de los que se tomen. También podrán tomarse otras muestras para controlar la parte más delicada de un proceso (por ejemplo, inicio o final de un proceso). El plan de muestreo usado debe justificarse apropiadamente y basarse en una aproximación basada en la gestión de riesgos.

6.13 Los envases que contienen las muestras deben llevar una etiqueta que indique el contenido, el número de lote, la fecha de muestreo y los envases de los que se han tomado muestras. Deben manejarse de manera que se minimicen los riesgos de confusión y para proteger las muestras de condiciones de almacenamiento adversas.

6.14 La orientación adicional sobre muestras de referencia y retención se encuentra en el anexo 19.

Ensayos

6.15 Los métodos analíticos deberán estar validados. Un laboratorio que está usando un método de análisis y que no realizó la validación original debe verificar que el método es apropiado. Todas las operaciones de control descritas en la autorización de comercialización o en el dossier técnico deberán realizarse con arreglo a los métodos aprobados.

6.16 Los resultados obtenidos se registrarán. Sobre los resultados de parámetros identificados como atributos de calidad o como críticos deben evaluarse tendencias y deben comprobarse para asegurar que son coherentes entre sí. Todos los cálculos se examinarán detalladamente.

6.17 Los ensayos realizados quedarán registrados y los registros incluirán, al menos, los siguientes datos:

- i. Denominación del material o producto y, en su caso forma farmacéutica;
- ii. Número de lote y, en su caso, fabricante y/o proveedor;
- iii. Referencias de las especificaciones y procedimientos de ensayos pertinentes;
- iv. Resultados de los ensayos, con observaciones y cálculos, y referencia a los certificados de análisis;
- v. Fechas de los ensayos;
- vi. Iniciales de las personas que realicen los ensayos;
- vii. Iniciales de las personas que verifiquen los ensayos y los cálculos, en su caso;
- viii. Declaración inequívoca de aprobación o rechazo (u otra decisión sobre la consideración del producto), fecha y firma del responsable designado;
- ix. Referencia a los equipos usados.

6.18 Todos los controles durante el proceso, incluso los realizados en la zona de producción por personal de producción, deberán llevarse a cabo con arreglo a métodos aprobados por control de calidad y sus resultados quedarán registrados.

6.19 Deberá prestarse especial atención a la calidad de los reactivos de laboratorio, soluciones, material de vidrio, patrones de referencia y medios de cultivo. Estos materiales deben prepararse y controlarse con arreglo a procedimientos escritos. El nivel de controles debe ser proporcional a su uso y a los datos de estabilidad disponibles.



6.20 Debe establecerse que los patrones de referencia son adecuados para el uso al que se destinan. Se debe declarar y documentar de manera clara su cualificación y su certificación para dicho uso. Cuando existan patrones de referencia de compendio de un origen oficialmente reconocido, éstos deberán usarse preferentemente como patrones de referencia primarios, salvo que se justifique lo contrario de manera detallada (se permite el uso de patrones secundarios cuando su trazabilidad con patrones primarios se haya demostrado y documentado). Los materiales de compendio deben usarse según el propósito descrito en la monografía correspondiente, salvo que se autorice otro uso, por la autoridad nacional competente.

6.21 Los reactivos de laboratorio, las soluciones, los patrones de referencia y los medios de cultivo se rotularán con la fecha de preparación y de apertura y la firma de la persona que los haya preparado. La fecha de caducidad de reactivos y medios de cultivo se reflejará en la etiqueta, junto con las condiciones específicas de almacenamiento. Además, en el caso de las soluciones volumétricas, se indicarán la última fecha de valoración y el último factor vigente.

6.22 Cuando sea necesario, deberá indicarse en el envase la fecha de recepción de cualquier sustancia utilizada en los ensayos (por ejemplo, reactivos, soluciones y patrones de referencia). Deberán seguirse las instrucciones de uso y almacenamiento. En algunos casos puede ser necesario realizar una prueba de identificación y/u otro ensayo para comprobar los reactivos en el momento de su recepción o antes de su utilización.

6.23 Los medios de cultivo deben prepararse de acuerdo con los requisitos del fabricante del medio, salvo que científicamente se justifique. La idoneidad de todos los medios de cultivo debe verificarse antes de su uso.

6.24 Los medios y las cepas microbiológicos usados deben descontaminarse según un procedimiento normalizado y se desecharán de manera que se prevenga la contaminación cruzada y se contengan los residuos. La caducidad al uso de los medios de cultivo debe establecerse, documentarse y justificarse científicamente.

6.25 Los animales utilizados para comprobar componentes, materiales o productos, se mantendrán en cuarentena antes de su utilización, cuando así convenga. Estos animales se mantendrán y controlarán de forma que quede garantizada su idoneidad para el uso previsto. Los animales estarán identificados y se llevarán registros adecuados que reflejen las circunstancias de su utilización.

Estudios de estabilidad en curso

6.26 Una vez comercializado un medicamento, debe controlarse su estabilidad de acuerdo con un programa continuo y apropiado, que permita detectar cualquier incidencia en su estabilidad (ej.: cambios en los niveles de impurezas o en el perfil de disolución) asociado con la formulación en el envase comercializado.

6.27 El propósito de los estudios de estabilidad en curso, es controlar el producto durante su periodo de validez, para comprobar que cumple y que puede esperarse que cumpla, con las especificaciones en las condiciones de almacenamiento establecidas.



6.28 Esto es de aplicación principalmente a los productos en su envase final, pero debe también considerarse la inclusión, en el estudio de estabilidad, del producto a granel. Por ejemplo, cuando el producto a granel se almacena durante un largo periodo, antes de ser acondicionado y/o enviado de una planta de fabricación a otra planta para su acondicionamiento, se debe evaluar y estudiar el impacto en la estabilidad del producto final y bajo las condiciones ambientales a las que está sometido. Asimismo, se deben tener en cuenta los productos intermedios que son almacenados y usados durante largos periodos de tiempo. Los estudios de estabilidad de productos reconstituidos se realizan durante el desarrollo del producto y en principio no hay necesidad de una monitorización en curso. No obstante, cuando sea pertinente, debe monitorizarse también la estabilidad del producto reconstituido.

6.29 El estudio de estabilidad en curso debe describirse en un protocolo, según lo establecido en el capítulo 4 de esta guía y los resultados deben reflejarse en un informe. Los equipos usados en los estudios de estabilidad en curso, (por ejemplo, las cámaras de estabilidad, entre otros) deben estar cualificados y mantenidos según las normas generales establecidas en el capítulo 3 y en el anexo 15 de esta guía.

6.30 El protocolo del estudio de estabilidad en curso debe abarcar hasta el final del periodo de validez del producto y debe incluir, pero no estar limitado, a los siguientes parámetros:

- i. Número de lote (es) por dosis y por tamaños de lote diferentes, si procede;
- ii. Métodos de ensayo físicos, químicos, microbiológicos y biológicos de relevancia;
- iii. Criterios de aceptación;
- iv. Referencia a los métodos de ensayo;
- v. Descripción del sistema de cierre del envase(s);
- vi. Frecuencia de los ensayos (periodos de tiempo);
- vii. Descripción de las condiciones de almacenamiento (deben realizarse según las condiciones ICH/VICH estandarizadas para ensayos a largo plazo, y en consonancia con las condiciones establecidas para el producto);
- viii. Otros parámetros específicos aplicables al medicamento en estudio.

6.31 El protocolo del estudio de estabilidad en curso puede diferir de las condiciones de los estudios a largo plazo inicialmente declarados en el expediente de registro, si se justifica y documenta en el protocolo (por ejemplo la frecuencia de los ensayos o cuando se actualiza para adaptarla a las recomendaciones de la ICH/VICH).

6.32 Los estudios de estabilidad deben ser realizados en un número de lotes y con una frecuencia que proporcione los datos suficientes para realizar un análisis de la tendencia de los parámetros. En el estudio de estabilidad debe incluirse por lo menos un lote por año de producto fabricado, por dosis y tipo de acondicionamiento primario diferente, si fuera pertinente, a menos que esté justificado (por ejemplo, que no se haya fabricado durante el año). Para aquellos productos en los que la monitorización de la estabilidad en curso requiera ensayos en los que se utilicen animales y no se disponga de técnicas alternativas adecuadas validadas, la frecuencia del ensayo debe establecerse en base a una aproximación riesgo-beneficio. Puede aplicarse el principio de los diseños factoriales y matriciales si se justifica científicamente en el protocolo.



6.33 En ciertas situaciones, se deben incluir lotes adicionales en el estudio de estabilidad en curso. Por ejemplo, un estudio de estabilidad en curso debe realizarse después de cualquier cambio significativo o desviación importante del proceso de fabricación o de acondicionamiento. Se debe considerar la inclusión de lotes en los que haya habido operaciones de reelaboración, reprocesado o recuperación.

6.34 Los resultados del estudio de estabilidad en curso deben estar disponibles para el personal responsable y en particular, para la Persona(s) Cualificada(s). Cuando los estudios de estabilidad en curso son llevados a cabo en una planta diferente de la planta de fabricación del granel o del producto terminado, debe haber un acuerdo escrito entre ambas partes. Los resultados de los estudios de estabilidad en curso, deben estar disponibles en la planta de fabricación, para poder ser revisados por la autoridad competente.

6.35 Deben investigarse los resultados fuera de especificaciones así como cualquier tendencia fuera de lo esperado. Aquellos resultados fuera de especificaciones confirmados o con tendencia negativa significativamente relevante, que afecten a lotes de producto que se encuentran en el mercado se deben comunicar a las autoridades competentes pertinentes. Debe analizarse el posible impacto en los lotes en el mercado, de acuerdo al capítulo 8 de la presente guía y en consulta con las autoridades competentes pertinentes.

6.36 Deben documentarse y mantenerse en un informe, todos los datos generados en el estudio, incluyendo cualquier conclusión provisional. Este informe debe revisarse de forma periódica.

Transferencia técnica de métodos analíticos

6.37 Antes de transferir el método analítico, el laboratorio que realiza la transferencia debe verificar que todos los métodos analíticos cumplen con aquellos descritos en la autorización de comercialización o en el dossier técnico correspondiente. La validación original del método(s) debe revisarse para asegurar el cumplimiento con los requisitos ICH/VICH actuales. Debe realizarse y documentarse un estudio comparativo (“gap analysis”) para identificar cualquier validación suplementaria que deba realizarse antes de comenzar el proceso de transferencia técnica.

6.38 La transferencia de métodos analíticos de un laboratorio (laboratorio de transferencia) a otro laboratorio (laboratorio receptor) debe describirse en un protocolo detallado.

6.39 El protocolo de transferencia debe incluir, entre otros, los siguientes parámetros:

- i. Identificación del ensayo a realizar y los métodos analíticos relevantes que se transfieren;
- ii. Identificación de los requisitos adicionales de formación;
- iii. Identificación de los patrones y las muestras a analizarse;
- iv. Identificación de cualquier condición especial de transporte y conservación de los productos de ensayo;
- v. Los criterios de aceptación que deben basarse en el estudio de validación en vigor de la metodología y con respecto a los requerimientos ICH/VICH;



6.40 Las desviaciones del protocolo deben investigarse antes de cerrar el proceso de transferencia técnica. El informe de transferencia técnica debe documentar el resultado comparativo del proceso y si procede, debe identificar áreas en las que se requeriría una mayor revalidación del método analítico.

6.41 Cuando proceda, los requisitos específicos descritos en otras guías europeas deben considerarse para la transferencia de métodos analíticos particulares (ej. espectroscopía de infrarrojo cercano).