

Tema 16.

Fabricación industrial de medicamentos

DISPOSICIONES LEGALES

- Real decreto 2183/2004 por el que se modifica el Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad en su fabricación industrial
- Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios
- Real Decreto 1344/2007 por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano
- Real Decreto 824/2010, 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

1. Tipos de laboratorios
2. Laboratorios fabricantes e importadores
 - Obligaciones de los laboratorios
 - Autorización, traslado-modificación, transmisión
3. Fabricación por terceros
4. Fabricación de principios activos
5. Laboratorios titulares de la autorización de comercialización
6. Registro de laboratorios farmacéuticos
7. Personal
 - Director técnico
 - Responsable de fabricación
 - Responsable de control de calidad
 - Responsable de Farmacovigilancia
8. Instalaciones
9. Normas de correcta fabricación

TIPOS DE LABORATORIO

1- TIPOS DE LABORATORIOS

Laboratorio farmacéutico fabricante: denominado en la normativa europea fabricante o, titular de la autorización de fabricación, es la persona física o jurídica que se dedica a la fabricación de medicamentos o medicamentos en investigación.

Laboratorio farmacéutico importador: denominado en la normativa europea importador, o titular de la autorización de importación, es la persona física o jurídica que se dedica a la realización de los análisis cualitativos y cuantitativos preceptivos para la importación de medicamentos procedentes de terceros países.

Laboratorio titular de la autorización de comercialización: es la persona física o jurídica responsable de la comercialización del medicamento, para el que ha obtenido la preceptiva autorización de comercialización, y que dispone en España de instalaciones, propias o contratadas, para almacenar y distribuir sus medicamentos.

Planta de fabricación: cada una de las instalaciones donde un laboratorio farmacéutico fabricante o importador desarrolla sus actividades de fabricación y/o control

LABORATORIOS FABRICANTES E IMPORTADORES

2.1 . OBLIGACIONES GENERALES LAB FABRICANTE O IMPORTADOR

- Disponer del personal suficiente y con la cualificación técnica necesaria para garantizar la calidad de los medicamentos fabricados o importados y la ejecución de los controles procedentes.
- Suministrar los medicamentos de acuerdo a la legislación vigente.
- Obtener la preceptiva autorización para realizar toda modificación que desee de la autorización de fabricación o importación, de acuerdo con lo establecido en el artículo 11 de este real decreto.
- Permitir, en todo momento, a las autoridades competentes el acceso para realizar inspecciones a los locales, archivos y documentos.
- Permitir que el director técnico pueda cumplir sus funciones, poniendo a su disposición todos los medios necesarios.
- Responder de las obligaciones que les sean exigibles durante el tiempo de su actividad, incluso en caso de suspensión de la misma, y durante los cinco años posteriores a su clausura.

LABORATORIOS FABRICANTES E IMPORTADORES

2.1 . OBLIGACIONES GENERALES LAB FABRICANTE O IMPORTADOR

- Cumplir los principios y directrices de las normas de correcta fabricación y utilizar como materias primas solo principios activos, fabricados de conformidad con las directrices detalladas de las normas de correcta fabricación de sustancias activas.
- Disponer de una memoria técnica actualizada, cuyo contenido se ajustará a la guía que a tal efecto publique la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, que refleje tanto la política del sistema de calidad y las actividades de garantía de calidad de la empresa, como las operaciones de fabricación y/o control que se realizan en las plantas.
- Velar porque todas las operaciones de elaboración de medicamentos, sujetas a una autorización de comercialización, se lleven a cabo de conformidad con la misma.

LABORATORIOS FABRICANTES E IMPORTADORES

2.1 . OBLIGACIONES GENERALES LAB FABRICANTE O IMPORTADOR

- Para los medicamentos en investigación, asegurar que las operaciones de fabricación se lleven a cabo de conformidad con el protocolo autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- En caso de realizar tareas de distribución deberán cumplir con la normativa que sobre esa materia les resulte de aplicación.
- Comunicar la suspensión o cese de sus actividades.

LABORATORIOS FABRICANTES E IMPORTADORES

2..2. Autorización de fabricación e importación de medicamentos y medicamentos en investigación

- Autorización de la AEMPS necesaria para
 - Fabricación de medicamentos o medicamentos en investigación o a cualquiera de los procesos que ésta pueda comprender, incluso los de fraccionamiento, acondicionamiento y presentación para la venta
 - Necesaria incluso en el supuesto de que el medicamento se fabrique exclusivamente para su exportación.
 - Laboratorios farmacéuticos importadores

LABORATORIOS FABRICANTES E IMPORTADORES

2..2. Autorización de fabricación e importación de medicamentos y medicamentos en investigación

▪ Requisitos

- Detallar los medicamentos y las formas farmacéuticas que pretenda fabricar, así como el lugar de fabricación y control.
- Disponer de local, equipo técnico y de control, adecuados
- Disponer de un director técnico responsable, de un responsable de fabricación y de un responsable de control de calidad. Los laboratorios que fabriquen pequeñas cantidades o productos simples podrán atribuirle la función de control al director técnico, pero la dirección de fabricación deberá corresponder a persona distinta.

▪ Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

- Tras la autorización queda inscrito en el Registro unificado de laboratorios farmacéuticos

LABORATORIOS FABRICANTES E IMPORTADORES

2..2. Traslado-Modificación-Transmisión

▪ Traslado-Modificación

- Autorización del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

▪ Transmisión

- Notificación al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Es **obligatoria la inscripción** en el Registro unificado de laboratorios farmacéuticos en las siguientes situaciones (Ley 29/2006)

- Autorización inicial
- Transmisión
- Modificación
- Extinción

FABRICACIÓN POR TERCEROS

3. FABRICACIÓN POR TERCEROS

▶ Requisitos

- El tercero-contratado deberá disponer de la autorización correspondiente
- La AEMYPS deberá autorizar específicamente la fabricación por terceros.

▶ Posibilidades

- Participación permanente: Autorización en el registro del medicamento
- Participación temporal (máximo 6 meses): Solicitud. No requiere modificar el registro del medicamento. La AEMyPS debe dar permiso.

Excepcionalmente y cuando así lo requiera la atención a sus pacientes, los servicios de farmacia hospitalaria y OF podrán encomendar, a una entidad legalmente autorizada, la realización de alguna fase de la producción de una preparación concreta o de su control analítico

FABRICACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS

4. FABRICACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS

- De acuerdo con las NCF, publicadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
- Las entidades fabricantes de principios activos no requieren autorización como laboratorio farmacéutico fabricante y/o importador excepto:
 - Principios activos estériles
 - Principios activos origen biológico

FABRICACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS

4. FABRICACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS

Obligaciones de los laboratorios farmacéuticos en relación con los principios activos

- Asegurar el cumplimiento de las normas de correcta fabricación por parte de los fabricantes de los principios activos que utilicen en la fabricación de sus medicamentos ⇒ Auditorías (máx cada 3 años)
- El Director técnico para cada principio activo debe realizar declaración de que éste se fabrica de acuerdo con NCF de materias primas, conforme al conocimiento adquirido mediante la realización de auditorías.

FABRICACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS

4. FABRICACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS

Declaración anual de actividades y registro de empresas fabricantes o importadoras de principios activos.

- Las empresas obligadas a efectuar, anualmente, una declaración de sus actividades a la AEMPS vía telemática.
- Se mantendrá un Registro de empresas fabricantes o importadoras de pa y excipientes, en el que se inscribirán las empresas que remitan la declaración anual de actividades.
- Este registro será accesible a las autoridades competentes de las comunidades autónomas.
- Los laboratorios fabricantes o importadores de principios activos estériles o de origen biológico estarán eximidos de efectuar esta declaración anual, dado que esta actividad se recoge en su autorización de laboratorio.

TITULARES DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

5. LABORATORIOS TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Requisitos para la autorización de laboratorio titular de la autorización de comercialización.

- Especificar los medicamentos de los que sea titular y que vaya a almacenar.
- Disponer de locales, equipos técnicos y de control y medios apropiados y suficientes para el correcto almacenamiento y distribución, que respondan a las exigencias legales para la conservación de los medicamentos.
- Disponer de forma permanente y continuada de un técnico responsable, que desarrollará las funciones encomendadas en la normativa vigente al titular de la autorización de comercialización en el ámbito del almacenamiento y la distribución de medicamentos.

TITULARES DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

5. LABORATORIOS TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Autorización.

- La solicitud de autorización de laboratorio titular deberá presentarse a través de la aplicación informática establecida a tal efecto por la AEMyPS
- Cuando un laboratorio farmacéutico fabricante o importador sea además titular de la autorización de comercialización de uno o varios medicamentos, la autorización como laboratorio titular de la autorización de comercialización se incluirá en su autorización como laboratorio farmacéutico fabricante o importador.
- El titular de la autorización de comercialización podrá designar a su representante local en España, para el desempeño de las funciones relacionadas con el almacenamiento y distribución de sus medicamentos.

REGISTRO DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS

6. REGISTRO DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS

- La AEMPS mantendrá un registro de laboratorios farmacéuticos
- El registro de laboratorios farmacéuticos tendrá como finalidad la inscripción de las autorizaciones de:
 - Los laboratorios farmacéuticos fabricantes y/o importadores.
 - Los laboratorios titulares de la autorización de comercialización.
 - Asimismo serán inscritas en este registro las autorizaciones resultantes de cualquier transmisión, modificación o extinción que se produzca.
- La inscripción en este registro se realizará de acuerdo con los datos de la resolución de autorización del laboratorio.
- Este registro será público y su acceso se realizará a través de la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

▶ 7. PERSONAL

◦ DIRECTOR TÉCNICO

- Laboratorio fabricante
- Responsable de Fabricación
 - Responsable de Control de Calidad*
 - Responsable de Farmacovigilancia (RD 1344/2007)

*laboratorios que fabriquen pequeñas cantidades o productos simples: las funciones de control de calidad sean realizadas por el Director técnico, pero la función de fabricación habrá de corresponder a otra persona

▶ 7. PERSONAL

◦ DIRECTOR TÉCNICO

DEFINICIÓN

- Persona qualificada, máximo garante sanitario de la calidad de los medicamentos, que deberá reunir las condiciones de cualificación y tendrá las responsabilidades y obligaciones establecidas.
- Cada planta de fabricación deberá contar con un director técnico.
- En el caso de los laboratorios farmacéuticos que cuenten con varias plantas de fabricación, el titular de la autorización de laboratorio farmacéutico designará a uno, de entre los directores técnicos de las plantas, a efectos de interlocución con las autoridades sanitarias.
- Cuando el laboratorio disponga de instalaciones de almacenamiento de medicamentos en ubicaciones diferentes a las de las plantas de fabricación, el director técnico contará con la asistencia de un técnico responsable en cada uno de los almacenes
- El laboratorio dispondrá, al menos, de un director técnico suplente por cada director técnico titular, que le sustituirá en caso de ausencia temporal

▶ 7. PERSONAL

◦ DIRECTOR TÉCNICO

REQUISITOS

- Licenciado en farmacia, medicina, veterinaria, química y tecnología farmacéutica o biología. Mínimo 4 años
- Formación teórico-práctica en: Física experimental, Q. inorgánica, orgánica, farmacéutica, analítica, Tecnología farmacéutica, Farmacología, Bioquímica, Fisiología, toxicología y farmacognosia.
- Experiencia mínima 2 años en un laboratorio farmacéutico (0,5 si titulación de 6 años; 1 año si titulación 5 años)
- Licencia de supervisor de instalaciones radioactivas (en caso necesario)

▶ 7. PERSONAL

◦ DIRECTOR TÉCNICO

RESPONSABILIDADES

- Medicamentos fabricados en España: cada lote de medicamentos haya sido fabricado y controlado con arreglo a la legislación vigente y las exigencias requeridas para la autorización de comercialización.
- Medicamentos procedentes de terceros países: que cada lote de fabricación importado haya sido objeto, en un Estado miembro, de un análisis cualitativo completo, de un análisis cuantitativo de, al menos, todos los principios activos y de todas las demás pruebas o verificaciones necesarias para garantizar la calidad de los medicamentos,
- Medicamentos importados desde terceros países con los que la Unión Europea hubiere adoptado disposiciones adecuadas que garanticen que el fabricante del medicamento aplica normas de correcta fabricación por lo menos equivalentes a las establecidas por la Unión Europea, el director técnico del importador se asegurará que se han efectuado en el país exportador los controles necesarios, quedando dispensado de realizarlos.
- Certificar cada lote de fabricación, en un registro que deberá tenerse al día y estar a disposición de la autoridad sanitaria competente durante un período de cinco años, como mínimo.
- Auxiliar a las autoridades inspectoras en el ejercicio de sus funciones y será el interlocutor, por parte del laboratorio, ante las autoridades sanitarias competentes.

▶ 7. PERSONAL

◦ RESPONSABLE DE FARMACOVIGILANCIA

FUNCIONES DEL RESPONSABLE DE FARMACOVIGILANCIA DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN (RD 1344/2007)

- Llevar un registro detallado de todas las sospechas de reacciones adversas que se produzcan en España en la UE o en un tercer país
- Comunicar las sospechas de reacciones adversas graves ocurridas en España al órgano competente en materia de farmacovigilancia de la CA donde ejerza su actividad el profesional sanitario que ha informado del caso. Dicha notificación debe realizarse dentro de los 15 días naturales siguientes a la recepción de la información.
- Cuando se trate de medicamentos de terapia avanzada, y la reacción adversa implique la transmisión de una enfermedad o problema, ya sea por contaminación durante el proceso, o porque estuviera ya contenido en el tejido o grupo celular, el titular procurará realizar la notificación en un plazo no superior a las 48 horas
- Realizar un seguimiento de la bibliografía científica mundial, con el fin de identificar los casos publicados de reacciones adversas en los que existan sospechas de que el causante es un principio activo de un medicamento de cuya autorización de comercialización en España sea titular.

▶ 7. PERSONAL

◦ RESPONSABLE DE FARMACOVIGILANCIA

FUNCIONES DEL RESPONSABLE DE FARMACOVIGILANCIA DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN (RD 1344/2007)

- Presentar a la AEMYPs los registros de todas las sospechas de reacciones adversas en un informe periódico de seguridad. La periodicidad será semestral a partir de la autorización y hasta su comercialización. Una vez comercializados:
 - 2 primeros años: 6 meses
 - 2 años siguientes: anual
 - Sigüientes: tri anual
- Realizar estudios post-autorización para generar información adicional sobre las características del uso de los medicamentos, confirmar, cuantificar o caracterizar riesgos potenciales, o bien para aportar información científica nueva sobre la relación beneficio-riesgo de los medicamentos autorizados en España.
- Realizar una evaluación continua de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que tenga autorizados en España y comunicar inmediatamente a la AEMYPs toda aquella nueva información que pueda influir en la evaluación global de la relación beneficio-riesgo o bien pueda requerir la modificación de la ficha técnica, prospecto o ambos.

NOTIFICACIÓN ELECTRÓNICA

▶ 8. INSTALACIONES

◦ ALMACENES

- Materias Primas (separación entre las que están en cuarentena y aprobadas)
- Producto terminado (separación entre cuarentena y aprobados)

Zonas acondicionadas según naturaleza y peligrosidad

◦ LOCALES DE FABRICACIÓN

- Departamento de elaboración y envasado
- Departamento de acondicionamiento

Posibilidad de zonas separadas en cada departamento

◦ DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD

- Posibilidad de autorizar el control de calidad fuera del centro

NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN

▶9. NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN

- La parte de la garantía de calidad que asegura que los medicamentos son elaborados y controlados de acuerdo con las normas de calidad apropiadas para el uso al que están destinados.
- Los laboratorios farmacéuticos fabricantes y/o importadores velarán porque todas las operaciones de fabricación y/o control de medicamentos se lleven a cabo de conformidad con las normas de correcta fabricación, así como con las condiciones de las autorizaciones de comercialización. Estas obligaciones serán así mismo de aplicación a la fabricación y/o importación de los medicamentos destinados exclusivamente a la exportación.
- Para los medicamentos y medicamentos en investigación de uso humano importados, los laboratorios farmacéuticos importadores se asegurarán de que los productos hayan sido elaborados:
 - De conformidad con normas que sean, al menos, equivalentes a las normas de correcta fabricación establecidas por la Unión Europea.
 - Por fabricantes debidamente autorizados.