



El control de les primeres matèries a la indústria farmacèutica *

1. Objecte i àmbit d'aplicació

Aquest document té com a objecte definir, d'acord amb el que s'estableix a les Normes de Correcta Fabricació de Medicaments (NCF) de la Unió Europea i la normativa aplicable en la fabricació industrial de medicaments, els criteris que s'haurien de tenir en compte per part de la indústria farmacèutica de Catalunya a l'hora de controlar les primeres matèries emprades en la fabricació de medicaments. Aquests criteris són també els que es tindran en consideració per part del Servei de Control Farmacèutic i Productes Sanitaris al dur a terme l'avaluació dels procediments i mecanismes de control d'aquestes primeres matèries quan faci les inspeccions de verificació del compliment de les NCF als laboratoris farmacèutics de Catalunya.

Aquest document s'ha redactat tenint en compte l'estat actual del coneixement en aquesta matèria i es revisarà de manera periòdica d'acord amb els canvis tecnològics o legislatius que es puguin donar en aquest àmbit de les NCF.

2. Introducció i marc legal

Les Normes de Correcta Fabricació de Medicaments (NCF) de la Unió Europea deixen palès que l'adquisició de les primeres matèries, tant si es tracta de productes actius com d'excipients, és una operació important i un punt crític en el procés de fabricació dels medicaments. Aquesta operació ha de ser duta a terme per personal que conegui de manera particular i a fons els proveïdors.

* Document consensuat en la Comissió Assessora sobre Garantia de Qualitat en la Fabricació Industrial de Medicaments, òrgan consultiu del Departament de Sanitat i Seguretat Social, en matèria de garantia de qualitat en la fabricació industrial de medicaments, el qual està integrat per representants de *Farmaindustria*, de *l'Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria – Secció Catalana*, del Consell de Col·legis de Farmacèutics de Catalunya, de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona i de la Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris del Departament de Sanitat.



D'acord amb aquestes Normes, les primeres matèries només han de provenir de proveïdors aprovats indicats en les especificacions i, sempre que sigui possible, directament dels fabricants. Aquestes especificacions haurien de ser discutides prèviament amb els proveïdors. A més a més, es recomana que tots els aspectes relacionats amb la producció i el control, incloent-hi els requeriments sobre la manipulació, l'etiquetatge i l'empaquetatge, així com els procediments referents a les reclamacions i devolucions també siguin discutits amb els proveïdors.

Un cop aprovats els proveïdors, és responsabilitat del laboratori farmacèutic fabricant assegurar la identitat del contingut de cadascun dels contenidors de primeres matèries que es rebin d'aquests proveïdors, per la qual cosa cal que hi hagi procediments i mesures apropiats per fer-ho.

D'acord amb les NCF, la identitat d'un lot complet de primera matèria normalment només es pot garantir si es prenen mostres individuals de cadascun dels contenidors rebuts i es fa una prova d'identitat de cada mostra. No obstant això, s'indica que seria permisible mostrejar només un percentatge dels contenidors si s'ha establert un procediment validat que asseguri que cap contenidor individual de primera matèria hagi estat etiquetat incorrectament. Aquest procediment pot ser admissible en el cas que:

- les primeres matèries provinguin d'un fabricant o planta de fabricació monoproducció,
- les primeres matèries vinguin directament d'un fabricant (o en envasos segellats a l'origen) amb antecedents de fiabilitat i que hagi estat inspeccionat regularment pel laboratori farmacèutic fabricant o per un organisme oficialment acreditat.

Els elements mínims que s'han de tenir en compte en aquesta validació són:

- la naturalesa i l'estatus del fabricant de la primera matèria o el subministrador i el seu coneixement dels requisits de les NCF de medicaments,
- el sistema de garantia de qualitat establert pel fabricant,
- les condicions de fabricació en què la primera matèria és produïda i controlada,



- la naturalesa de la primera matèria i els medicaments en els quals s'utilitzarà.

Les NCF indiquen que aquesta validació és improbable en el cas de les primeres matèries destinades a la fabricació de medicaments injectables o quan provenguin d'un intermediari.

En un futur, pot facilitar-se l'avaluació dels proveïdors al haver-se aprovat la *Guia de la Conferència Internacional d'Harmonització (ICH)* per als principis actius, on es defineixen els estàndards de qualitat per a la fabricació i el control. Actualment aquesta guia ha estat incorporada com a annex 18 de la *Guia de Normes de Correcta Fabricació de Medicaments* de la Unió Europea.

Així mateix, cal tenir en compte que actualment la Directiva 2001/83/CE, per la qual s'estableix un codi comunitari sobre medicaments per a ús humà, està en procés de revisió. En la proposta de modificació d'aquesta Directiva, que ha presentat la Comissió Europea, s'inclou la modificació de l'article 111, que preveu, en relació amb el control i la inspecció de les empreses fabricants de principis actius farmacèutics, ja sigui a iniciativa de l'autoritat sanitària d'un Estat membre o bé a petició de la mateixa empresa fabricant del principi actiu farmacèutic o de la Direcció Europea de Qualitat del Medicament. Es preveu que aquesta modificació de la Directiva 2001/83/CE s'aprovi durant l'any 2004.

3. Avaluació de proveïdors

El procés per a l'aprovació de proveïdors de la indústria farmacèutica és un procés complex que passa per diverses etapes. La finalitat és poder disposar d'un proveïdor de confiança que pugui facilitar al laboratori farmacèutic unes primeres matèries de la qualitat acordada d'una manera consistent.

En el procés d'avaluació és bàsic conèixer a fons el proveïdor, quines són les seves característiques generals, la seva posició en el mercat i el sistema de qualitat que aplica en la producció, així com si disposa d'una certificació acreditativa atorgada per un organisme oficial. En un primer moment aquesta informació es pot obtenir a través de la tramesa d'una enquesta al proveïdor, però, malgrat això, pot ser necessari fer una avaluació *in situ* d'aquest proveïdor, mitjançant una auditoria.



En funció del coneixement que es tingui d'aquest proveïdor pel que fa a la qualitat en la fabricació de les primeres matèries, es poden distingir tres nivells de proveïdors:

- Primer nivell: proveïdors aprovats
- Segon nivell: proveïdors certificats
- Tercer nivell: proveïdors validats

L'aprovació, certificació i/o validació d'un proveïdor només fa referència a la primera matèria que s'hagi estudiat en el procés d'avaluació del proveïdor.

Així mateix, cal tenir en compte que, en el cas de principis actius farmacèutics, el proveïdor d'aquesta primera matèria ha de ser el que consta a l'autorització de comercialització de l'especialitat farmacèutica i que qualsevol canvi d'aquest proveïdor ha de ser autoritzat prèviament per l'autoritat sanitària que va atorgar l'autorització de comercialització, mitjançant el procediment que estigui establert per a l'autorització d'aquestes variacions.

4. Primer nivell: proveïdors aprovats

El procés d'aprovació d'un nou proveïdor ha d'estar definit en un procediment escrit. El laboratori farmacèutic establirà les activitats d'avaluació tècnica necessàries per a l'aprovació d'un proveïdor, en funció del tipus de producte a subministrar i de la seva aplicació. Com a mínim, el proveïdor ha d'aportar una o diverses mostres de primera matèria al laboratori farmacèutic, el qual ha de procedir al control analític complet per tal de determinar que el producte subministrat pel proveïdor compleix totes les especificacions establertes.

En el cas que es compleixin les especificacions, el proveïdor pot passar a ser un proveïdor aprovat per a la primera matèria avaluada. En el cas d'un proveïdor històric, es pot evitar la fase d'anàlisi de mostres si es disposa dels resultats analítics realitzats pel laboratori farmacèutic de lots subministrats amb anterioritat.

Tot i que un proveïdor estigui aprovat cal que tots els envasos de primera matèria rebuts en cadascun dels lliuraments es mostregin i identifiquin individualment i que cada lot sigui sotmès pel laboratori farmacèutic a una anàlisi completa segons les especificacions autoritzades. Aquesta anàlisi completa pot, però, ser realitzada sobre una mostra composta



a partir de les mostres preses dels diferents envasos que conformen el lliurament d'aquell lot, seguint els criteris que s'indiquen en el punt 4 de l'annex 8 de les NCF.

5. Segon nivell: proveïdors certificats

La certificació d'un proveïdor és un pas més enllà, un cop aquest ha estat aprovat, a través del qual s'estableix una relació de major confiança entre el proveïdor i el laboratori, prenent com a base l'experiència del subministrament. La certificació d'un proveïdor permetrà al laboratori l'aplicació de plans de control de qualitat reduïts a la recepció del material de partida que aquest subministri. El procediment mitjançant el qual un laboratori farmacèutic certifica els seus proveïdors ha d'estar establert per escrit en un procediment normalitzat de treball. Entre els elements a considerar en el procés de certificació, hauran de tenir-se en compte, almenys, els resultats analítics comparatius de 3 lots de la primera matèria, així com la coherència entre l'especificació i el mètode analític de les dues empreses.

Quan un proveïdor ha estat certificat, el laboratori farmacèutic assumeix els resultats analítics del proveïdor, en aquells paràmetres d'especificació en què s'ha pogut demostrar que existeix una correlació acceptable entre els resultats dels dos laboratoris de control de qualitat. El laboratori farmacèutic, per cada lot de producte adquirit al proveïdor certificat, utilitzarà i arxivarà el butlletí d'anàlisi del proveïdor com a registre de qualitat, conjuntament amb els resultats de les anàlisis realitzades pel mateix laboratori.

Només es poden certificar aquells proveïdors dels quals es disposa de garanties suficients entre el procés de control de qualitat del producte per part del proveïdor i el lliurament en les instal·lacions del laboratori farmacèutic. En aquest aspecte, s'han de ressenyar com a aspectes rellevants, el precintat i la identificació correcta dels envasos de primera matèria subministrats i la seva traçabilitat en el certificat d'anàlisi corresponent.

No obstant això, i tot i que la certificació del proveïdor pot permetre reduir els controls a realitzar sobre els productes rebuts, el laboratori hauria de dur a terme uns controls mínims sobre els diferents lots de productes rebuts. Aquests controls haurien de ser la identificació del contingut dels envasos rebuts i, en el cas dels principis actius farmacèutics, la determinació de la riquesa o paràmetre relacionat en una mostra homogènia del lot obtinguda seguint els criteris establerts al punt 4 de l'annex 8 de les NCF. Així mateix, en el cas de primeres matèries susceptibles de contaminació microbiològica o alteració durant



l'emmagatzematge i/o transport, el laboratori també hauria de dur a terme els controls apropiats al rebre aquestes primeres matèries.

El laboratori farmacèutic hauria de realitzar com a mínim una vegada a l'any l'anàlisi completa d'un lot de cada primera matèria sotmesa a anàlisi reduïda.

6. Tercer nivell: proveïdors validats

En aquest nivell s'inclouen els proveïdors per als quals es possible establir un procediment validat que permeti al laboratori aplicar plans de mostreig reduït, sota les condicions establertes a l'annex 8 de les NCF.

Segons s'indicava a la introducció d'aquest document, el procés de validació de proveïdors ha de tenir en compte diversos aspectes relacionats amb el fabricant i la primera matèria que es proposa validar, com són: la naturalesa i l'estatus del fabricant o subministrador, el seu coneixement dels requisits de les NCF de medicaments, el seu sistema de garantia de qualitat, les condicions de fabricació en què la primera matèria és produïda i controlada i la naturalesa de la primera matèria i els medicaments en els quals s'utilitzarà.

Segons s'estableix en les NCF, el procediment de validació pot ser acceptable quan s'avaluen primeres matèries que procedeixen de plantes monoproducte o aquelles altres que es lliuren en el seu envàs original precintat i que procedeixen de fabricants sobre la fiabilitat dels quals es disposa d'antecedents i que han estat inspeccionats regularment pel laboratori farmacèutic, fabricant o organisme oficialment acreditat. La inspecció periòdica als fabricants validats ha de tenir en compte el sistema global de qualitat que s'aplica en la fabricació i el control de qualitat de la primera matèria.

En el procés de validació és recomanable incloure l'establiment d'uns acords tècnics entre el proveïdor i el laboratori que recullin almenys els aspectes següents:

- Condicions de subministrament (especificacions i mètodes de control; envasat i condicionament; identificació i etiquetatge, documentació que acompanya els lots).
- L'obligació del proveïdor de no fer cap canvi que pugui afectar la qualitat del producte sense que hi hagi l'acceptació prèvia del laboratori.



- El dret a fer auditories en qualsevol moment.
- El procediment de reclamacions.

En aquests casos, a més del control analític reduït aplicable al proveïdor certificat, el laboratori farmacèutic també podria dur a terme un mostreig i una identificació del contingut sobre una part dels envasos d'un mateix lot rebuts en cada lliurament al laboratori. Habitualment el nombre d'envasos que es prenen per fer aquests controls és igual a l'arrel quadrada de $n-1$, on n és el nombre d'envasos rebuts d'un lot determinat.

Tenint en compte el que s'estableix a les NCF, és improbable que es pugui validar el proveïdor d'una primera matèria destinada a la fabricació de medicaments injectables.

La definició de proveïdors validats hauria d'estar complementada per l'existència en el laboratori farmacèutic d'un programa que:

- Estableixi com es gestionen els errors en els subministraments i la consegüent requalificació del proveïdor, la qual ha de preveure una investigació completa i documentada adequadament.
- Prevegi l'existència d'un document, aprovat pel responsable de control de qualitat, per a cada proveïdor validat que compleixi els criteris establerts en la validació.
- Asseguri que el proveïdor de la primera matèria es sotmet a una avaluació periòdica per part del laboratori farmacèutic, en el cas que no existeixi certificació d'organismes oficials, mitjançant l'auditoria de les seves instal·lacions i processos, que s'haurien de realitzar amb una freqüència mínima d'un cop cada cinc anys.

7. Elements d'una auditoria

L'auditoria s'ha de fer d'acord amb un procediment normalitzat de treball que inclogui: el sistema de definició d'objectius, responsabilitats, formació de l'auditor o l'equip auditor, manera de dur a terme l'auditoria, instruments per dur-la a terme i forma d'avaluar-la, sistema de registre i informe de l'auditoria.



L'auditoria ha de consistir en una visita al proveïdor feta per un auditor o equip d'auditors qualificats. L'àmbit de l'auditoria dependrà dels objectius a cobrir. Si es tracta d'una auditoria dirigida a la classificació d'un proveïdor en el tercer nivell (proveïdor validat), s'ha de fer una avaluació completa del sistema de garantia de qualitat establert pel proveïdor, que ha d'incloure una inspecció de les instal·lacions de producció i el laboratori de control de qualitat, així com tota la documentació associada amb els processos de fabricació i control de la primera matèria. Per dur a terme l'auditoria pot ser útil la utilització d'un qüestionari d'inspecció. L'auditoria ha de quedar degudament documentada mitjançant un informe signat per l'auditor o l'equip auditor, on s'ha de descriure la visita realitzada i les conclusions sobre l'adequació del sistema de qualitat establert.

8. Bibliografia

- Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de uso humano y veterinario. Edición 2002. Agencia Española del Medicamento. Madrid, 2002.
- Annex 18 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice: Good Manufacturing practice for active pharmaceutical ingredients, European Commission. <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-4/home.htm>. Accedit el 22 de juliol de 2003.
- Directiva 2001/83/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 6 de novembre 2001, per la qual s'estableix un codi comunitari sobre medicaments d'ús humà. Diari Oficial de les Comunitats Europees, L 311/67-128.
- Proposta de Directiva del Parlament Europeu i del Consell que modifica la Directiva 2001/83/CE, per la qual s'estableix un codi comunitari sobre medicaments d'ús humà. COM(2001)404 Final. Comissió de les Comunitats Europees, Brussel·les, 2001.
- Is a dosage form manufacturer required to conduct full monograph testing on a USP ingredient used in a drug product? A Human Drug CGMP Notes, Volume 6, Number 4 (December 1998). Food and Drug Administration, 1998.
- Subpart E – Control of Components and Drug Product Containers and Closures. A Part



211 – Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals. Code of Federal Regulations, Title 21, Volume 4.

- Good Manufacturing Practices. Therapeutic Products Programme. Health Canada. Toronto, 1998.