

# Requisits per a l'elaboració de medicació per a assaigs clínics independents en els serveis de farmàcia hospitalària

XVIII Jornada de la Societat Catalana de Farmàcia Clínica  
Barcelona, 19 de juny de 2012

Salvador Cassany Pou

Cap del Servei de Control Farmacèutic i Productes Sanitaris  
Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris



Generalitat de Catalunya  
**Departament de Salut**

# Funcions dels serveis de farmàcia hospitalària

---

- ❑ Per contribuir a l'ús racional dels medicaments, les unitats o serveis de farmàcia hospitalària han d'exercir, entre d'altres, les funcions següents:
  - ✓ b) .. custodiar i dispensar els medicaments en fase de recerca clínica ....
  - ✓ f) Efectuar treballs de recerca propis o en col·laboració amb altres unitats o serveis i participar en els assajos clínics amb medicaments.

Article 82.2. Llei 29/2006

## Medicament en investigació clínica (MIC)

---

- ❑ Forma farmacèutica d'una substància activa o placebo que s'investiga o s'utilitza en un assaig clínic
  
- ❑ Medicament autoritzat. Si l'assaig clínic contempla:
  - ✓ Noves indicacions terapèutiques
  - ✓ Noves dosificacions
  - ✓ Condicions d'ús no autoritzades
  - ✓ Obtenció de més informació

Art. 2 RD 223/2004

# Requisits per fabricar MIC

---

- ❑ Autorització prèvia de l'AEMPS:
  - ✓ Fabricació total o parcial, incloent les diverses operacions de divisió, condicionament o presentació, de medicaments en investigació, fins i tot en els casos en els quals els medicaments fabricats estiguin destinats a l'exportació.
  - ✓ Per a les importacions procedents de tercers països.

Article 5. Reial decret 824/2010

Article 3. Ordre SCO/256/2007, de 5 de febrer, per la qual s'estableixen els principis i les directrius detallades de bona pràctica clínica i els requisits per autoritzar la fabricació o importació de medicaments en investigació d'ús humà

# Requisits per fabricar MIC en serveis de farmàcia hospitalària

---

- ❑ Per al condicionament final, no cal l'autorització de l'AEMPS quan:
  - ✓ Es faci en un servei de farmàcia autoritzat,
  - ✓ Els medicaments en investigació s'utilitzin únicament en un centre sanitari dependent de l'esmentat Servei.
  
- ❑ Altres operacions de fabricació de medicaments en investigació clínica :
  - ✓ Autorització de l'AEMPS per l'assaig concret
  - ✓ Quan el promotor sigui un investigador o un grup d'investigadors
  - ✓ La medicació només es pot utilitzar per aquell assaig

Article 3. Ordre SCO/256/2007

# Compliment de les Normes de Correcta Fabricació

---

- ❑ Realització d'altres operacions de fabricació de medicaments en investigació clínica (MIC):
  - ✓ Cal complir la part 1 de les normes de correcta fabricació de medicaments i els annexos que correspongui:
    - Especialment l'annex 13
    - Annex 1, si els medicaments són estèrils
  - ✓ Verificació del compliment de les NCF per part de la CCAA on estigui ubicat el servei de farmàcia:
    - De manera coordinada amb l'AEMPS
    - Seguint un procediment establert (CTI/NCF-INV/093/02/09).

Article 3. Ordre SCO/256/2007



## Documentació que s'ha de presentar

---

- Escrit de sol·licitud d'autorització de fabricació adreçat a l'AEMPS.
  - ✓ Títol i número EudraCT de l'assaig clínic,
  - ✓ Nom del Servei de Farmàcia involucrat en la fabricació,
  - ✓ Medicaments que es fabricaran (inclou també el placebo).

Ha d'anar firmada pel promotor i el responsable del Servei de Farmàcia

- Document de coneixement i conformitat de la Direcció del centre on es realitzaran les operacions de fabricació

## Documentació que s'ha presentar

---

- ❑ Protocol de l'assaig.
- ❑ Document equivalent a la part de qualitat de l'expedient de medicament en investigació on constin:
  - ✓ Les operacions de fabricació: tipus de placebo i emmascarament que es pretenen realitzar, indicant els medicaments i formes farmacèutiques a què es refereix.
  - ✓ El procés de fabricació i control, amb la documentació corresponent.
  - ✓ La identificació del lloc de fabricació on s'indiquin els locals, l'equip tècnic i els mitjans de control.
- ❑ PNT de subministrament dels medicaments en investigació als diferents centres participants a l'assaig (estudis multicèntrics)





## Tipus d'operacions de fabricació de MIC

---

- Emmascarament de comprimits per capsulació i elaboració de càpsules amb placebo
- Emmascarament i etiquetatge de vials
- Elaboració de comprimits de MIC i placebo
- Elaboració de càpsules per molturació de comprimits d'un medicament comercial
- Elaboració de xarop a partir de comprimits comercials
- Elaboració del MIC per procés asèptic (omplerta de vials injectables)



## Tipus d'operacions i nivell de risc de qualitat associat

---

Alt risc	Injectables per preparació asèptica.	Risc de contaminació microbiològica: control ambiental, control analític, test d'esterilitat
Risc mitjà	Solucions, comprimits triturats, cremes.	Risc de que es no garanteixi la homogeneïtat de contingut. És necessari el control analític de riquesa.
Baix risc	Encapsulació de comprimits, emmascarament de vials, etiquetatge o condicionament secundari	No és necessari control analític de riquesa.



# Procediment de gestió de les sol·licituds

---

1. Revisió de la sol·licitud: protocol i procediments de preparació de la MIC

2. Revisió antecedents del SFH: inspecció prèvia per la mateixa operació de fabricació i forma farmacèutica

3a. Visita inspecció

3b. Revisió documental

4a. Escrit deficiències

4b. Escrit mancances

5a. Programa adequació

5b. Aportació informació addicional

6a. Notificació acceptació o comentaris

7. Informe final d'avaluació

8. Resposta per fax a l'AEMPS

9. Notificació al cap del SFH de la resposta a l'AEMPS



## Gestió de les sol·licituds rebudes

---

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total
Sol·licituds rebudes	1	9	17	4	13	5	49
Serveis farmàcia implicats	1	5	7	2	7	3	10
Nombre inspeccions	1	4	7	2	3		17



## Elements bàsics que es verifiquen en les inspeccions

---

- Sistema Garantia de Qualitat
- Personal
- Locals i equips de producció
- Documentació
- Producció
- Emmagatzematge
- Control de qualitat
- Distribució interna i a altres centres participants
- Reclamacions i retirades
- Destrucció de la medicació sobrant



## Sistema de garantia de qualitat

---

- Organigrama del servei de farmàcia
- Descripció de funcions i responsabilitats de les persones del servei de farmàcia implicades en la fabricació
- Descripció del sistema de qualitat
- Control documental: PNT de control de canvis de documents, traçabilitat de documents.



# Personal

---

- Formació inicial i continuada
  - ✓ General sobre les normes de correcta fabricació
  - ✓ Específica sobre l'annex 13 de les NCF o altres annexos quan procedeixi (per ex: annex 1 si es fabriquen medicaments estèrils)
  - ✓ Específica en les activitats a realitzar en cada assaig clínic
  
- Disponibilitat de registres de la formació
  
- Procediment d'avaluació de la formació

# Personal

---

- ❑ Relació de personal i registre de signatures
- ❑ Identificació de la persona qualificada que allibera els medicaments fabricants: farmacèutic amb formació/experiència en fabricació i en medicaments en investigació.
- ❑ Higiene i vestimenta:
  - ✓ Instruccions escrites sobre higiene i vestimenta (PNT).
  - ✓ Formació específica.
  - ✓ Roba adequada i mesures de protecció (bata, guants, màscares...).



# Locals i equips de producció

---

- ❑ Mesures per minimitzar riscos de contaminació creuada:
  - ✓ Flux de materials i personal
  - ✓ Separació de zones
  - ✓ Capacitat
  - ✓ Control de la pols ambiental (equips d'extracció de pols)
  
- ❑ Neteja
  - ✓ Procediments de neteja i la seva eficàcia
  - ✓ Flux per dur a terme la neteja evitant la contaminació
  - ✓ Emmagatzematge, protecció i etiquetatge d'equips nets
  - ✓ Selecció d'agents de neteja per a productes solubles o no solubles en aigua
  - ✓ Qualitat de l'aigua utilitzada en la última esbandida



# Locals i equips de producció

---

## ❑ Aigua:

- ✓ Sistema d'obtenció i distribució
- ✓ Control de qualitat de l'aigua per a la fabricació (formes farmacèutiques líquides, estèrils...) i neteja (última esbandida).
- ✓ Monitoratge i control de qualitat d'acord amb les especificacions físicoquímiques microbiològics establertes a la RFE

## ❑ Accés a les zones de fabricació:

- ✓ Zona entrada, canvi de roba
- ✓ Restricció a només personal autoritzat
- ✓ Enclavament de portes i avisador lluminós



## Locals i equips de producció

---

- ❑ Condicions ambientals
  - ✓ Classificació de sales i monitoratge ambiental (estèrils).
  - ✓ Monitoratge i registre de dades (temperatura i humitat de les sales)
  - ✓ Productes que requereixen condicions especials



## Documentació

---

- Disponibilitat de procediments normalitzats de treball per a les diferents activitats.
- Especificacions de matèries primeres, materials de condicionament i productes acabats, d'acord amb la RFE i el requisits de qualitat recollits en el protocol
- Comandes d'elaboració i/o condicionament del promotor.
- Protocol de fabricació i de condicionament adequat i complet.
- Guies de fabricació, control i condicionament de cada lot fabricat



# Producció

---

- ❑ Espai adequat
- ❑ Equip suficient:
  - ✓ Calibratge
  - ✓ Identificació correcta
- ❑ Mesures per evitar contaminació creuada, risc de confusió
- ❑ Emmascarament
  - ✓ Procediment adequat, d'acord amb l'aportat a la sol·licitud
  - ✓ Procediments d'aleatorització i gestió del registre de codis
  - ✓ Identificació en cas d'emergència, codis d'aleatorització
  - ✓ Mesures per evitar desemmascarament accidental

# Producció

---

- Validació del procés d'esterilització
- Control de punts crítics del procés de fabricació
- En cas de modificació del producte: existència de dades que demostrin que no s'altera la qualitat
- Registres de fabricació:
  - ✓ Documentació del lot emplenada
  - ✓ Temps en què es conserven els registres de fabricació
- Data de caducitat. Disponibilitat de dades que la justifiquen i compatible amb la durada de l'assaig clínic



# Producció

---

## Condicionament:

- ✓ Procediment normalitzat de treball, condicionament individual per pacient
- ✓ Protocol de condicionament (nombre d'unitats per condicionar, control de qualitat i mostreca).
- ✓ Mesurades per evitar confusió (procediment, supervisió del condicionament, desallotjament de zones).
- ✓ Registres
- ✓ Detecció obertura (tancament inviolable, si procedeix)

## Etiquetatge: contingut d'acord amb l'annex 13

## Reconciliació de materials:

- ✓ Procediment normalitzat de treball
- ✓ Investigació desviacions i mesures adoptades.



# Producció

---

## Condicionament:

- ✓ Procediment normalitzat de treball, condicionament individual per pacient.
- ✓ Protocol de condicionament (nombre d'unitats per condicionar, control de qualitat i mostreca).
- ✓ Mesurades per evitar confusió (procediment, supervisió del condicionament, desallotjament de zones).
- ✓ Registres.
- ✓ Detecció obertura (tancament inviolable, si procedeix).

## Etiquetatge, contingut d'acord amb l'establert a l'annex 13

## Reconciliació de materials:

- ✓ Procediment normalitzat de treball
- ✓ Investigació desviacions i mesures adoptades.





# Emmagatzematge

---

- ❑ Ubicació, disponibilitat d'espai i distribució
  - ✓ Separació entre diferents tipus de materials i productes (matèria primera, material de condicionament i producte acabat)
  - ✓ Separació de productes en quarantena, alliberats, devolucions i rebutjats
- ❑ Monitoratge diari de les condicions de temperatura i humitat.
- ❑ Control de plagues:
  - ✓ Mesures de control instal·lades en zones amb accés directe a l'exterior.



## Emmagatzematge

---

- Controls especials en productes molt actius, estupefaents i/o psicòtrops o termolàbils (monitoratge, alarmes, grup electrogen...)
- Garantir l'accés restringit al medicament en investigació
- Rotació de l'estoc i control de caducitat de les matèries primeres



## Control de qualitat

---

- PNT per a control de les matèries primeres i registres
- Mostreig i anàlisi de matèries primeres i productes acabats.
- Preparació de reactius
- Investigació de resultats fora d'especificacions
- Gestió i control dels proveïdors, especialment de principis actius

## Control de qualitat

---

- Condicions de la subcontracció de determinades anàlisis a tercers
  
- Disponibilitat i condicions de la mostrateca:
  - ✓ Gestió de mostres de: matèries primeres i producte acabat.
  - ✓ Temps de conservació de mostres.
  - ✓ Monitoratge de condicions ambientals.
  
- Procediment d'alliberament dels lots fabricats



## Distribució

---

- ❑ Disponibilitat d'un procediment de subministrament de medicaments en investigació:
  - ✓ A dins del propi hospital.
  - ✓ A altres centres participants, si multicèntric
  
- ❑ Disponibilitat d'ordres de subministrament per part del promotor i registre de les trameses i manteniment de la traçabilitat
  
- ❑ Transport a altres centres externs
  - ✓ Monitoratge de condicions, especialment si cal fred



## Reclamacions i retirades

---

- Disponibilitat d'un procediment de gestió de reclamacions
- Registre de les reclamacions rebudes
- Informe del resultat de la investigació i de les mesures correctores adoptades.
- Disponibilitat de PNT de retirada
  - ✓ Sistema de notificació als centres
  - ✓ Sistema de notificació a les autoritats sanitari
- Identificació i ubicació dels productes tornats



## Destrucció de la medicació sobrant

---

- Autorització escrita per part del promotor.
- Procediment o contracte amb empresa gestora de residus.
- Registres de destrucció i traçabilitat: número de lot, identificació pacient, quantitat

## Deficiències observades en les inspeccions

---

Nombre inspeccions	17
Nombre de SFH inspeccionats	10
Nombre inspeccions per SFH	1 a 3
Nombre total de deficiències	125
Mitjana deficiències per inspecció	7,4
% deficiències majors	38%
Mitjana def. Majors per inspecció	2,8





## Deficiències observades en les inspeccions

	Totals		Majors	
	N	%	N	%
Observacions generals	6	4,9	1	2,1
Gestió de la qualitat	19	15,5	9	19,1
Personal	10	8,1	4	8,5
Emmagatzematge	8	6,5	3	6,4
Presca de mostres	2	1,6	1	2,1
Pesada	4	3,2	2	4,2
Fabricació	49	39,8	16	34,0
Documentació	10	8,1	4	8,5
Control de qualitat	12	9,7	7	14,9
Reclamacions i retirades	3	2,4	--	--
Total	123		47	



## Exemples de deficiències majors observades

---

### Gestió de qualitat

No hi ha registres de la lliberació de cada lot per part del responsable de la unitat de fabricació del MIC al SFH.

NCF A13 Punts  
38-40

Tot i que han previst donar una caducitat superior a 6 mesos a les càpsules elaborades de PA1 i PA2 no disposen d'estudis d'estabilitat que garanteixin la seva conservació durant aquest període de temps

NCF A13 Punt 7

No es disposa del certificat que acrediti de manera adequada que els vials destinats a ser omplerts amb la solució de PA1 o amb solució fisiològica són estèrils i apirògens.

NCF A 1 Punt 74



## Exemples de deficiències majors observades

Personal	
No hi ha registres de la formació que ha rebut el personal que elabora MIC en NCF i l'annex 13	NCF A13. 3
No hi ha una descripció de lloc de treball per als operaris encarregats de la fabricació de MIC que especifiqui quina és la formació mínima general i específica que han de rebre abans d'efectuar les operacions de fabricació assignades sense supervisió	NCF A13 3
La roba que utilitzen els operaris que accedeixen a la zona de producció asèptica no és estèril. Els operaris no duen completament tapat el cap i els peücs de les sabates no els arriben al genoll.	NCF A1 42, 43



## Exemples de deficiències majors observades

<b>Mostreig i pesades</b>	
No hi ha àrea de quarantena ni procediments per dur a terme la identificació de lots de les matèries primeres adquirides	Art. 4.1.2 i 4.1.3 Decret 175/2001
El certificat de calibratge de les balances emprades en la pesada de les primeres matèries està caducat.	NCF 4.26
Les peses patró que s'usen per verificar periòdicament l'estat de les balances no estan calibrades.	NCF 6.19



## Exemples de deficiències majors observades

<b>Fabricació</b>	
En les mostres de monitoratge microbiològica de superfícies i d'aire que recullen no fan determinació de bacteris, només determinen la presència de fongs.	Annex 1 NCF Punt 8
No està previst separar físicament les operacions d'emascament corresponents a fases diferents de fabricació per tal d'evitar que es produeixin contaminacions creuades entre els diferents medicaments en investigació que s'elaborin per a aquest assaig	NCF A13 Punt 23
No hi ha registres de la neteja de la zona de treball, ni tampoc del capsulador i de l'emblistadora que tenen previst utilitzar. El PNT de neteja no ha estat signat per la cap de servei de farmàcia, conforme l'ha aprovat	NCF 3.36



## Exemples de deficiències majors observades

<b>Fabricació</b>	
L'entorn de la cabina de flux laminar en la qual té lloc l'emplenat asèptic de vials i la part final del vestuari que comunica amb aquesta àrea tenen una qualitat d'aire filtrat compatible amb la classe C, qualitat insuficient per a la fabricació asèptica de medicaments.	Annex 1 NCF Punt 51
La sala on està previst efectuar les operacions de fabricació de medicaments per a assaigs clínics no disposa de terra ni sostre continu, la qual cosa no permet un fàcil neteja i desinfecció d'aquestes superfícies. No disposa de sistemes per a la filtració d'aire ni per a la seva extracció forçada. Les lluminàries no estan protegides i tampoc no disposa de sistemes de protecció contra l'entrada d'insectes	NCF 3.3, 3.9
A les guies d'elaboració i control no s'anota el número de lot de les primeres matèries emprades ni la seva data de caducitat.	NCF 4.17.e



## Exemples de deficiències majors observades

---

### Control de qualitat

No hi ha especificacions internes aprovades per a cada matèria primera que utilitzen ni s'ha establert quins són els controls que es faran en cada lot de matèria primera rebuda i que s'utilitzarà en la fabricació de medicaments en investigació clínica.	NCF A13 Punt 35
No han previst cap control analític en el producte intermig o acabat per garantir el contingut en principi actiu de les càpsules. Només es preveu verificar visualment la homogeneïtat de la mescla	NCF A13 Punt 16 i 34
No s'ha previst efectuar un control microbiològic de cada lot de flascons preparat tot i que es tracta d'una solució d'aplicació tòpica.	NCF A13 Punt 34



## Exemples de deficiències majors observades

---

<b>Control de qualitat</b>	
No està previst conservar mostres del material de condicionament ni de l'etiquetatge que s'utilitzarà ni s'han establert quant temps les conservaran	NCF A13 Punts 36-37
No es verifica la riquesa en PA1 de cada lot de flascons preparats. Tampoc no s'ha previst determinar el pH de cada lot	NCF A13 Punt 23





# Gràcies per la seva atenció

---

Servei de Control Farmacèutic i Productes Sanitaris

Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris  
Departament de Salut

Gran Via de les Corts Catalanes, 587 5a planta  
08007 BARCELONA

Tel. 93 482.43.74  
Fax. 93 482.45.45

e-mail: [s.cassany@gencat.cat](mailto:s.cassany@gencat.cat)

<http://canalsalut.gencat.cat>



Generalitat de Catalunya  
**Departament de Salut**