



# REVISIÓN CAPÍTULO 1 Y ANEXO 15 NCF

Para el sector farmacéutico es crítico estar al tanto de las actualizaciones de la normativa que vienen en camino para evaluar su impacto, llevábamos años que no había cambios sustanciales en los capítulos y anexos de las NCF, descontando claro está, la entrada en vigor del nuevo Anexo 1 de fabricación de estériles, pero esto está cambiando, ya que están en curso nuevas versiones de los Capítulo 1, Capítulo 2, Anexo 11, Anexo 15, Parte IV, y un nuevo Anexo 22 sobre Inteligencia Artificial, en este artículo me voy a centra en dos de ellos, el Capítulo 1 y el Anexo 15.

ALBERTO CARAZO,  
Konexio Biotech.

AHSLEY RUIZ,  
Konexio Biotech.

## 1. CAPÍTULO 1 (SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICO)

La Comisión Europea publicó un borrador del Capítulo 1, "Sistema de Calidad Farmacéutico", para consulta pública que acabo el 3 de diciembre de 2025.

Del borrador voy a destacar 2 puntos:

### Escasez de medicamento

Un tema muy interesante que introduce el borrador es reconocer explícitamente que las **faltas de disponibilidad en el suministro** de medicamentos pueden perjudicar a los pacientes tanto como los defectos en la calidad del producto. El texto redefine "riesgo para la calidad" para incluir situaciones en las que la disponibilidad del producto pueda verse afectada, vinculando así el sistema de gestión de calidad directamente con la protección del paciente.

Este punto está claramente recogido en el siguiente punto del borrador:

*"Risk to quality includes situations where product availability may be impacted, leading to potential patient*



*harm. Each site in the manufacturing supply chain and distribution for a medicinal product should manage, within its area of responsibility, any manufacturing quality risks that could impact upon product availability"*

Para mitigar el riesgo de escasez de medicamentos es necesario establece acciones concretas para integrarlo dentro del sistema de gestión de la calidad para ello es necesario tener en cuenta los siguientes factores:

1) Factores internos de la organización. En este caso, la gestión de riesgos, apoyada en una adecuada gestión del conocimiento, se convierte en la herramienta principal

para anticipar situaciones que puedan comprometer la calidad del producto y, en consecuencia, su suministro. En este punto el capítulo 1 hace hincapié en el papel del PQR como herramienta de gestión del conocimiento.

2) Factores externos, relacionados con los riesgos derivados de terceros, como los proveedores de materias primas o los fabricantes por contrato (CMOs), que influyen directamente en la calidad y la continuidad del suministro del producto final.

Todo ello converge en que los laboratorios deben tener "sistemas de alerta temprana" combinando Gestión del Conocimiento y Gestión del Riesgo de Calidad para anticipar y responder a riesgos emergentes de calidad y fabricación, **incluidos posibles desabastecimientos**.

Este punto está recogido en el siguiente punto del borrador:

*"Quality risk management, together with knowledge management, is used to provide an early warning system that supports effective oversight and response to evolving quality/manufacturing risks from the pharmaceutical company or its external partners, including potential product shortage issues".*

Esta forma de enfocar el tema desabastecimiento enlaza con la realidad que vivimos a nivel global ,los

canales de aprovisionamiento se han visto afectados durante estos últimos años por diferentes motivos y nuevamente es un tema de actualidad debido a la guerra de Iran, donde la cadena de suministro con Asia se ve resentida, donde el aprovisionamiento de API proveniente de China o India se ve puede ver comprometida, donde se prevén potenciales subidas de precios debido al aumento de los costes de transportes, incluso donde los productos pueden sufrir desviaciones de temperatura que generan riesgos de calidad o rechazo de lotes debido a que los pedidos queden retenidos en aeropuertos o aduana.

Este nuevo borrador traslada el concepto de escasez de medicamentos tradicionalmente considerado un problema comercial o logístico al ámbito de las NCF y del aseguramiento de la calidad, por ejemplo, la gestión de los Incoterms, rutas de transporte, distribuidores , brokers, stocks de seguridad, proveedores alternativos.... no es un tema solo de logística/compras, sino que también es un tema de calidad

El cambio altera fundamentalmente la relación entre la industria farmacéutica y las autoridades de salud pública al establecer la resiliencia de la cadena de suministro como componente de la calidad de fabricación.

# CUMPLIMOS. SIEMPRE.

**30 AÑOS  
CONTIGO**



Envíos a temperatura controlada 2 – 8 °C  
y 15 – 25 °C en España, Portugal y Andorra.



## Revisión de la calidad del producto (PQR)

Otro cambio significativo que aporta este borrador de Capítulo 1 es la forma de realizar los PQRs de los distintos productos.

El borrador aporta un nuevo requisito para realización inexcusable del ejercicio PQR para todos los productos, incluso si no disponemos de lotes fabricados en el ejercicio estudiado. Se trata de un ejercicio anual en el que se reevalúen puntos independientes de la fabricación de nuevos lotes, como la revisión de los datos de estabilidad, devoluciones, reclamaciones, desviaciones y aspectos regulatorios como estado de variaciones.

Este punto está claramente recogido en el siguiente punto del borrador:

*"In cases where no batches of a product were manufactured during the 12-month review period, the product quality review should still be performed; this should address at least the following: stability results, returns, complaints, recalls, relevant deviations (including those arising from qualification and validation activities) and regulatory background (e.g. marketing authorisation variations submitted, granted or refused, including those for third country (export only) dossiers, and any relevant post-marketing commitments). A review of the last product quality review should also be conducted."*

Este requerimiento, beneficioso en cuanto al conocimiento del producto en su ciclo de vida, impacta en los recursos destinados a la realización de PQRs de grandes compañías con portfolio muy amplio y sobre todo compañías medianas, con productos de baja rotación y recurso limitado en el equipo de calidad. Es por ello por lo que este punto requiere de la evaluación de los responsables de calidad, para realizar una estimación de tiempos empleados para este nuevo requerimiento.

## 2. ANEXO 15 ( CUALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN )

La propuesta de revisión surge tras la publicación en 2020 del informe sobre lecciones aprendidas por la presencia de impurezas N-nitrosaminas en medicamentos tipo sartán detectadas en 2018. El análisis reveló que algunas de las causas principales fueron:

- Conocimiento insuficiente del proceso y del producto durante el desarrollo.
- Deficiencias en el cumplimiento de GMP por parte de fabricantes de sustancias activas.
- Investigaciones de desviaciones y problemas de calidad insuficientes.
- Controles de contaminación inadecuados.

Para abordar estas deficiencias, las autoridades europeas consideran convertir el Anexo 15 en un **requisito**

**obligatorio para fabricantes de sustancias activas (APIs) químicos y biológicos.**

El "Concept Paper" incide en distintos puntos:

- Armonizar conceptos de Cualificación y validación con respecto a la parte I de las GMPs (Plan Maestro de Validaciones, FAT/SAT, Requerimientos de Usuario, DQ/IQ/OQ/PQ).

- Ampliar las expectativas de validación realizada por contratistas externos, permitiendo a los fabricantes de sustancias activas mayor control sobre actividades subcontratadas.

- Extender la necesidad de investigar resultados que no cumplan los criterios de aceptación predefinidos, promoviendo así un conocimiento más profundo de los procesos por parte de los fabricantes.

- Enfatizar la importancia de un desarrollo robusto del proceso y aclarar las expectativas sobre el enfoque de validación concurrente. También se reforzarán disposiciones relativas a la cualificación de proveedores.

- Extensión de las actividades de validación de procesos a la recuperación de materiales y solventes, poniendo atención en las variables que impactan los atributos críticos de calidad (CQA) al redactar el protocolo de validación del proceso.

- En relación con la implementación de los principios de Buenas Prácticas de Distribución (GDP) para sustancias activas, se proporcionará mayor orientación sobre la verificación del transporte, ampliando así el capítulo 10 de la Parte II y enfatizando la necesidad de incluir en el conocimiento del producto consideraciones sobre el impacto del transporte en la calidad de la sustancia activa.

El impacto de este nuevo anexo es doble:

Por un lado, para los fabricantes de API que deberán realizar un enfoque más estructurado y documentado para las actividades de cualificación y validación. Temas como las Especificaciones de Requisitos de Usuario (URS), FAT/SAT, las etapas completas de cualificación (DQ/IQ/OQ/PQ), la validación de procesos (incluida la recuperación de disolventes), la verificación del transporte y la revisión periódica pasarán a convertirse en pilares explícitos de cumplimiento normativo, en lugar de ser simplemente buenas prácticas opcionales. Esto supondrá la necesidad de mayores recursos en las plantas de fabricación de API

Por otro lado para los fabricantes de Producto Final deberán realizar auditorías más exhaustivas al englobar estos requerimientos como obligatoria, así mismo la declaración del director técnico (*QP Declaration*) deberá englobar estas actividades de cualificación y validación en su supervisión. Me surgen dudas del grado de adecuación de las plantas de fabricación de API en Asia a esta nueva normativa, lo que puede suponer una mayor distancia regulatoria con respecto a las exigencias GMP europeas al menos en un primer momento.