

## REAL DECRETO 1.564/1992, 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

Es objetivo primordial de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, el contribuir a la existencia de los medicamentos seguros, eficaces y de calidad, correctamente identificados y con información apropiada.

La garantía de calidad farmacéutica, en la que incide de manera fundamental la Ley citada, afecta a toda la actividad que se desarrolla en torno al medicamento, tanto la de comercialización como la que afecta a su vertiente industrial, sin que por ello le resulte de aplicación lo establecido en el artículo 17.1 de la Ley de Industria, toda vez que, en primer lugar las previsiones contenidas en la Ley del Medicamento son de aplicación directa en cuanto legislación específica y, en segundo lugar, el procedimiento de determinación de la garantía de calidad de los medicamentos es excepcional frente al común contenido en la referida Ley de Industria, que tendría carácter supletorio.

Por ello, el presente Real Decreto se adopta en desarrollo de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, tiene carácter de legislación de productos farmacéuticos a los efectos previstos en el artículo 149.1.16 de la Constitución, y adecua la legislación española a las Directivas del Consejo de las Comunidades Europeas 75/319/CEE, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas, en sus artículos 16 al 31, 89/341/CEE, de 3 de mayo de 1989, por la que se modifican las Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE y 75/319/CEE, relativas a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas en su artículo 3 y a la Directiva de la Comisión 91/356/CEE, de 13 de junio de 1991, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de medicamentos de uso humano.

El Real Decreto viene a consolidar el concepto comunitario de la garantía de la calidad del medicamento en la normativa española, así como los conceptos que la justifican, y trata de desarrollar la Ley y las Directivas desde este punto de vista, conjuntándose de este modo la autorización y funcionamiento de los laboratorios farmacéuticos. El desarrollo integrado de ambos temas goza de especial interés para la realización efectiva de la garantía de la calidad farmacéutica.

En virtud de cuanto antecede, a propuesta del Ministro de Sanidad y Consumo, oídas las partes interesadas, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 18 de diciembre de 1992, dispongo:



## Capítulo primero

### Disposiciones generales

#### *Artículo 1. Ambito de aplicación.*

1. El presente Real Decreto se aplica a todas aquellas personas físicas o jurídicas que, previamente autorizadas por la Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios, fabriquen de forma industrial medicamentos de uso humano o participen en alguna de sus fases, tales como el envasado, acondicionamiento y presentación para su venta.
2. Igualmente se aplicará a los laboratorios titulares de autorización de medicamentos que no sean fabricantes, a los laboratorios importadores de medicamentos fabricados en países que no pertenezcan a la Comunidad Europea y a los laboratorios que ejerzan actividades de comercialización de medicamentos.

#### *Artículo 2. Excepciones.*

No obstante lo establecido en el artículo anterior, no se exigirá la autorización como laboratorio farmacéutico en el caso de las fórmulas magistrales y preparados oficinales realizados, únicamente con vistas a su venta al por menor, por farmacéuticos en una oficina de farmacia, ni para las preparaciones, divisiones y cambios de acondicionamiento o de presentación que se realicen por las farmacias de los hospitales en el ámbito de sus funciones.

#### *Artículo 3. Garantía de calidad farmacéutica.*

1. A los efectos de este Real Decreto se entenderá por garantía de calidad farmacéutica el conjunto de medios personales y materiales, así como de operaciones que se han de realizar en un laboratorio, necesarias para conseguir la elaboración uniforme de los medicamentos, asegurando la homogeneidad de los lotes y controlando los niveles de calidad, de forma que pueda certificarse la conformidad de cada lote con las especificaciones autorizadas.
2. La garantía de calidad farmacéutica comprende, no sólo al laboratorio que fabrica totalmente un medicamento, sino también a todos aquellos laboratorios que, sin desarrollar el proceso completo participan en la puesta en el mercado de medicamentos, asumiendo el control, la elaboración de alguna fase del proceso completo, el envasado, el acondicionamiento, etcétera.
3. La autorización de los laboratorios comprenderá, por tanto, la evaluación de los medios personales y materiales junto a la capacidad en cada caso de fabricar, controlar o participar en alguna de las fases del proceso de fabricación, conforme a las Normas de Correcta Fabricación vigentes en el derecho farmacéutico español.



## Capítulo segundo

### Requisitos del personal. El Director técnico

#### *Artículo 4. Condiciones del personal.*

1. Los laboratorios deberán disponer de personal suficiente y con la cualificación técnica necesaria para garantizar la calidad de las especialidades fabricadas y la ejecución de los controles procedentes, con arreglo a lo dispuesto en la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.
2. Las tareas del personal directivo y de supervisión, incluido el personal cualificado, responsable de la aplicación de las Normas de Correcta Fabricación, deberán definirse en la descripción de funciones. Asimismo, las relaciones jerárquicas deberán definirse en un organigrama. Los organigramas y las listas de funciones se aprobarán con arreglo a los procedimientos internos del fabricante.
3. El personal a que se refiere el apartado 2 deberá disponer de los medios suficientes para desempeñar correctamente sus funciones.

#### *Artículo 5. Dirección técnica.*

1. Todos los laboratorios deberán contar con un Director técnico. Los laboratorios fabricantes, además del Director técnico, deberán contar como mínimo, de forma permanente y continuada, con un responsable de fabricación y un responsable de control de calidad, que estarán bajo la autoridad del Director técnico.

Entre los responsables de fabricación y de control de calidad no deberá existir relación jerárquica.

2. La Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios podrá autorizar en supuestos concretos, cuando se trate de laboratorios que fabriquen pequeñas cantidades o productos simples, que las funciones de control de calidad sean realizadas por el Director técnico, pero la función de fabricación habrá de corresponder a otra persona, incluso en aquellos casos en que el laboratorio sólo vaya a dedicarse a operaciones de envasado, acondicionamiento y presentación para su venta.

#### *Artículo 6. Funciones del Director técnico.*

1. El Director técnico de los laboratorios farmacéuticos tiene encomendadas las siguientes funciones:
  - a) Firmar todos los documentos de carácter técnico-sanitario.
  - b) Aprobar y responsabilizarse de toda la documentación técnica relativa al registro de medicamentos y a la autorización del laboratorio.
  - c) Velar por el correcto cumplimiento de las especificaciones autorizadas para cada medicamento de los que el laboratorio esté autorizado a fabricar, y cuidar que los procedimientos y controles se actualicen conforme al avance de los conocimientos científicos y técnicos.



## I. Normativa de ámbito estatal

- d) Responsabilizarse personalmente de la vigilancia y control de los procesos de elaboración y coordinar el conjunto de los departamentos que intervienen en la fabricación.
  - e) Garantizar la aplicación de las Normas de correcta fabricación, incluso cuando algunas de las operaciones estén encomendadas a terceros por contrato.
  - f) Aprobar los procedimientos de fabricación y control, así como la documentación requerida.
  - g) Ordenar y supervisar las validaciones periódicas.
  - h) Autorizar la puesta en el mercado de cada lote de medicamentos, una vez certificada su conformidad con las especificaciones autorizadas. Habrá de formalizar esta garantía mediante documentos y registros adecuados, que deberá tener permanentemente actualizados y a disposición de los inspectores acreditados, por lo menos hasta dos años después de la fecha de caducidad.
- La obligación de certificar la conformidad y autorizar cada lote subsiste, incluso, en el caso de que en la fabricación hayan intervenido otros laboratorios.
- i) Auxiliar a las autoridades en el ejercicio de sus funciones inspectoras.
  - j) Ordenar la retirada de los lotes del mercado cuando sea necesario y comunicar a las autoridades inspectoras esta decisión.
  - k) Verificar la correcta distribución de los medicamentos y promover lo conveniente para la inmediata localización y retirada de los lotes.
2. Las obligaciones del Director técnico de un laboratorio que sólo participa en alguna fase del proceso de fabricación o control quedarán limitadas a aquellas fases en las que participe el laboratorio, de acuerdo con los criterios establecidos en el número anterior, y en el marco del contrato que se hubiese suscrito con el laboratorio principal.
  3. Además de las responsabilidades de otro tipo en que pudiera incurrir, el Director técnico cuando incumpla sus obligaciones será sometido a expediente sancionador, pudiendo ser suspendido, en casos graves, en sus funciones desde su incoación.
- Las sanciones se impondrán conforme a las previsiones de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre del Medicamento. Estas responsabilidades no excluyen, en ningún caso, la responsabilidad empresarial.
4. El titular de la autorización pondrá a disposición del Director técnico los medios necesarios para el cumplimiento de su misión.

*Artículo 7. Requisitos del Director técnico.*

1. El Director técnico de un laboratorio farmacéutico habrá de reunir los siguientes requisitos mínimos de cualificación:
  - a) Ser licenciado en Farmacia, Medicina, Veterinaria, Química, Química y Tecnología Farmacéutica o Biología.
  - b) Contar con una experiencia de, al menos, dos años en un laboratorio farmacéutico, en actividades de análisis cualitativo de medicamentos, análisis cuantitativo de principios activos, así como en pruebas y verificaciones necesarias para asegurar la calidad de los medicamentos.



## I. Normativa de ámbito estatal

2. No obstante lo establecido en el apartado anterior, quienes aspiren a ejercer como Director técnico habrán de acreditar, junto a su titulación universitaria en alguna de dichas especialidades, que han recibido una formación teórico-práctica en las siguientes disciplinas, refrendadas por la autoridad académica universitaria:
- Física experimental.
  - Química general e inorgánica.
  - Química orgánica.
  - Química analítica.
  - Química farmacéutica, incluyendo el análisis de medicamentos.
  - Bioquímica general y aplicada (médica).
  - Fisiología.
  - Microbiología.
  - Farmacología.
  - Tecnología farmacéutica.
  - Toxicología.
  - Farmacognosia.

No será necesario acreditar la formación teórico-práctica de las disciplinas citadas cuando éstas formen parte de las licenciaturas previstas en el párrafo a) del apartado 1 del presente artículo.

3. La experiencia práctica a que se refiere el párrafo b) del apartado 1 podrá reducirse a un año y medio cuando la carrera universitaria de que se trate tenga señalada una duración de seis años.
4. La experiencia habrá de acreditarse mediante certificación del o de los Directores técnicos de los laboratorios en los que se hubiese adquirido. El certificado habrá de detallar la experiencia obtenida conforme a lo que se establece en el párrafo b) del apartado 1 anterior.
5. Cuando el laboratorio en el que se vaya a ejercer existan instalaciones radiactivas autorizadas conforme al Decreto 2869/1972, de 21 de julio, por el que se aprueba el Reglamento de Instalaciones nucleares y radiactivas, el Director técnico habrá de poseer licencia de supervisor de instalaciones.
6. El cargo de Director técnico será incompatible con otras actividades de tipo sanitario que supongan intereses directos con la distribución o dispensación de medicamentos, o que vayan en detrimento del exacto cumplimiento de sus funciones.

*Artículo 8. Nombramiento del Director técnico.*

1. Corresponde al laboratorio el nombramiento del Director técnico. Para la verificación del cumplimiento de los requisitos legales, antes de proceder al nombramiento se notificará a la Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios, a través del representante del laboratorio, por medio de una instancia firmada por dicho representante y el Director técnico propuesto, acompañando los siguientes documentos:



## I. Normativa de ámbito estatal

- a) Certificado de colegiación en el Colegio profesional de que se trate, según su titulación.
  - b) Certificaciones académicas que acrediten que el Director técnico reúne las condiciones establecidas en los apartados 1 y 2 del artículo anterior.
  - c) Declaración del o de los Directores técnicos sobre la experiencia adquirida, de acuerdo con lo establecido en el apartado 3 del artículo anterior.
  - d) Certificado, en su caso, de contar con la licencia exigida por el apartado 5 del artículo anterior.
  - e) Declaración del Director técnico de no incurrir en las incompatibilidades establecidas por la Ley.
2. Verificada la documentación acompañada y declarada conforme, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios ordenará que se levante acta de toma de posesión en presencia de un inspector, con la comparecencia del representante del laboratorio y del Director técnico. Uno de los ejemplares del acta se archivará junto con el expediente de registro del laboratorio para la debida constancia.

El laboratorio deberá comunicar a las autoridades competentes de la Comunidad Autónoma donde esté establecido el nombramiento del Director técnico.

*Artículo 9.* Nombramiento provisional del Director técnico. Cuando quedase vacante el cargo de Director técnico se pondrá el hecho inmediatamente en conocimiento de la Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios, indicando la causa del cese y comunicando el nombre del sustituto de aquél con carácter provisional. Este hecho se comunicará también a la autoridad competente de la Comunidad Autónoma donde esté ubicado el laboratorio.

En el plazo de un mes, como máximo, a partir de la fecha en que se produzca la vacante, se habrá de nombrar un titular definitivo, con las formalidades previstas en el artículo anterior. En el caso de que se cuente con un Director técnico suplente, este plazo puede ampliarse a tres meses.

*Artículo 10.* Directores técnicos suplentes. Los laboratorios podrán nombrar uno o más Directores técnicos suplentes con los mismos requisitos que el titular, al que sustituirán en caso de ausencia, enfermedad o vacante.

El nombramiento de los suplentes habrá de notificarse a la Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios y a la autoridad competente de la Comunidad Autónoma donde radique el laboratorio.

### Capítulo tercero

#### Requisitos materiales y técnicos para la fabricación de medicamentos

*Artículo 11.* Locales. En todo laboratorio fabricante deberán existir las siguientes instalaciones, que serán independientes y adecuadas al contenido y carácter de la solicitud de autorización:



## I. Normativa de ámbito estatal

- a) Almacenes.
- b) Locales de fabricación.
- c) Departamento de control.

*Artículo 12. Almacenes.*

1. En los almacenes se distinguirán zonas separadas para almacenar materias primas y productos acabados. A su vez, dentro de cada una de dichas zonas deberán distinguirse espacios independientes destinados a almacenar productos aprobados por el Departamento de control de calidad y productos en cuarentena. Cualquier sistema que sustituya la separación física de la cuarentena debe proporcionar una seguridad equivalente.
2. En los almacenes habrá zonas acondicionadas especialmente para la conservación de las sustancias y medicamentos, de acuerdo con su naturaleza y peligrosidad, teniendo debidamente separados y conservados los que contengan estupefacientes o psicótopos, sustancias muy activas, peligrosas, inflamables, explosivas, etcétera.

*Artículo 13. Locales de fabricación.*

1. En la misma sección de fabricación existirán los departamentos siguientes:
  - a) De elaboración y envasado de formas farmacéuticas.
  - b) De acondicionamiento de formas farmacéuticas.
2. En atención a la diversidad de formas farmacéuticas que pretendan elaborarse y, en su caso, a la incompatibilidad, posible peligro o consecuencias perjudiciales de su elaboración, conjunta o próxima, con riesgo de producir contaminaciones cruzadas, en los locales podrán distinguirse, a su vez, zonas separadas.

*Artículo 14. Departamento de control de calidad.*

1. Para garantizar la calidad de los productos, los laboratorios fabricantes establecerán y mantendrán un departamento de control de calidad. Este departamento será independiente de cualquier otro y estará bajo la autoridad de una persona que tenga las cualificaciones necesarias, que será el responsable del control de calidad.
2. La Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios podrá autorizar el control de calidad de medicamentos fuera del centro de fabricación, en empresas contratadas al efecto, siempre que las mismas dispongan de locales e instalaciones en los términos a los que se refiere la presente disposición.
3. El laboratorio de control deberá contar con los elementos necesarios para realizar los ensayos y determinaciones físicas, físico-químicas, químicas, biológicas o microbiológicas precisas, conforme a las condiciones de la autorización del medicamento.

*Artículo 15. Condiciones de los laboratorios de control.*

Todo sistema de control debe conformarse a la noción de seguridad integrada, entendiéndose por tal el conjunto de normas y procedimientos planificados y sistematizados necesarios para garantizar la calidad del producto terminado.



*Artículo 16. Empleo de sustancias radiactivas.*

1. La elaboración de medicamentos tratados por sustancias radiactivas, o que contengan estas sustancias, estará sometida a la concesión de un permiso especial o a las normas de control que sean señaladas en cada caso particular.
2. Los locales destinados a la manipulación y acondicionamiento de isótopos radiactivos, los almacenes y los laboratorios de control deberán disponerse adecuada y aisladamente, conforme a la legislación sobre instalaciones radiactivas y protección contra radiaciones ionizantes.

### **Capítulo cuarto**

#### **Autorización de laboratorios**

*Artículo 17. Objetivos de la autorización.*

La evaluación previa a la autorización de un laboratorio tiene por objeto la comprobación de que el solicitante cuenta con los medios personales y materiales adecuados y establecidos para garantizar la calidad farmacéutica en cada una de las operaciones objeto de la solicitud, y para que las actividades que se realicen no pongan en peligro la salud pública y el medio ambiente.

*Artículo 18. Solicitud de autorización.*

1. La autorización de un laboratorio se solicitará del Ministerio de Sanidad y Consumo.
2. A la solicitud se acompañarán las siguientes informaciones y documentos:
  1. Nombre y domicilio del solicitante y, en caso de tratarse de una persona jurídica, certificación de inscripción en el Registro Mercantil.
  2. Emplazamiento del laboratorio.
  3. Actividades para las que se solicita autorización, especificando los medicamentos y las formas farmacéuticas que se vayan a fabricar, controlar, acondicionar y presentar para la venta.
  4. Nombre y titulación del Director técnico responsable.
  5. Memoria técnica en la que se incluirá:
    - a) Planos del laboratorio y características generales de los distintos departamentos y secciones.
    - b) Características especiales de los lugares destinados a elaboración, control, envasado, acondicionamiento de las formas farmacéuticas o a la manipulación de productos.
    - c) Relación y características del utillaje, aparatos y máquinas utilizadas en la elaboración, control, envasado y acondicionamiento.
    - d) Sistemas de tratamiento de los residuos y de prevención de riesgos para la salud pública y el medio ambiente, si procede.
    - e) Relación y clasificación del personal técnico responsable.
    - f) Informe final suscrito por el Director técnico, en el que se justifique la adecuación de los medios personales y materiales a los fines o actividades para las





## I. Normativa de ámbito estatal

que se solicita la autorización y se pruebe que reúnen las condiciones adecuadas para la garantía de calidad farmacéutica, conforme a la legislación vigente sobre Normas de correcta fabricación.

g) Declaración del interesado solicitando la realización de visita de inspección a los locales.

3. Los solicitantes de autorización como laboratorios titulares de medicamentos que no sean fabricantes y aquellos otros que sólo vayan a realizar actividades de comercialización, presentarán las informaciones y documentos previstos en los párrafos 2.1, 2.2, 2.3, 2.4 y del párrafo 2.5, los que sean adecuados a las actividades que vayan a realizar.

*Artículo 19. Admisión a trámite.*

1. A la vista de la documentación presentada conforme a los artículos anteriores, la Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios efectuará su bastanteo y la comprobación general del expediente de la solicitud.
2. Si la solicitud no cumple los requisitos señalados en los artículos anteriores o no se hubiesen pagado las tasas legalmente establecidas, se requerirá al interesado para que en un plazo de diez días subsane las faltas o acompañe los documentos preceptivos, con apercibimiento de que, si no lo hiciese, se archivará la solicitud sin más trámite. Este incidente interrumpirá el cómputo de los plazos.

*Artículo 20. Instrucción de expediente.*

1. La instrucción del expediente se verificará ante la Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios, que podrá solicitar el asesoramiento de expertos, y requerirá al interesado, en su caso, para que aporte las informaciones o documentos que sean necesarios al objeto de la evaluación.
2. El solicitante podrá comparecer durante la tramitación para presentar alegaciones.
3. Si el interesado hubiese solicitado la visita de inspección, ésta se practicará dentro de los sesenta días a contar desde la presentación de la solicitud.
4. Verificada la visita de inspección, si se comprobare la existencia de defectos subsanables, se notificarán al interesado, estableciendo un plazo para subsanarlos.

El interesado solicitará una nueva visita de inspección dentro del plazo concedido para subsanar los defectos.

5. Dentro de los diez días anteriores al cumplimiento del plazo previsto para la resolución, previa audiencia al interesado, y a la vista del expediente y del resultado de la visita o visitas de inspección, se formulará propuesta de resolución a la Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios.

*Artículo 21. Plazo para la resolución del expediente.*

1. La Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios resolverá dentro del plazo de noventa días a partir de la presentación de la solicitud, y concederá la correspondiente autorización una vez comprobado que se cumplen los requisitos legales exigidos.



## I. Normativa de ámbito estatal

2. Si el solicitante no aportara las pruebas o documentos en el plazo fijado por la Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios y, en su defecto, en el plazo de un mes, se advertirá inmediatamente que transcurridos tres meses se producirá la caducidad del expediente con archivo de las actuaciones.

*Artículo 22. Resolución.*

La Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios autorizará o denegará la solicitud por resolución motivada. La resolución que se dicte será impugnabile en vía administrativa en la forma establecida en la legislación vigente.

*Artículo 23. Inscripción en el Registro.*

La resolución que autorice la instalación de un laboratorio, así como cualquier transmisión, modificación o extinción se inscribirá de oficio en el Registro Unificado de Laboratorios Farmacéuticos. La autorización, así como su extinción, se publicarán en el «Boletín Oficial del Estado».

*Artículo 24. Condiciones de la autorización.*

La autorización de un laboratorio se concede de acuerdo con el estado de los conocimientos científicos y técnicos generalmente aceptados en el momento de la resolución, y se refiere a los locales, medicamentos, formas farmacéuticas y operaciones expresamente aprobados.

*Artículo 25. Comunicaciones.*

El Director técnico del laboratorio farmacéutico comunicará a la Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios y a las autoridades sanitarias de la Comunidad Autónoma donde radique el establecimiento:

- a) La fecha efectiva de la apertura del establecimiento.
- b) La fecha en que ha sido realizada la modificación solicitada.
- c) La fecha del cierre temporal o definitivo del establecimiento.

*Artículo 26. Suspensión o revocación de la autorización.*

Sin perjuicio de la adopción de las medidas previstas en el artículo 106 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, la Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios podrá suspender o revocar la autorización de un laboratorio cuando no reúna los requisitos establecidos en el presente Real Decreto, previa instrucción de expediente con audiencia al interesado.

*Artículo 27. Cambio en las instalaciones y traslados.*

1. Las modificaciones en los locales, medicamentos, formas farmacéuticas y operaciones para las que un laboratorio ha sido autorizado, así como el traslado, requieren previa autorización por el procedimiento previsto en los artículos 18 y siguientes.

El plazo para resolver las modificaciones a que se refiere el presente apartado será de treinta días, que excepcionalmente podrá ser prorrogado hasta sesenta.

2. La transmisión de un laboratorio farmacéutico se notificará a la Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios y a la Comunidad Autónoma donde radique el laboratorio en el plazo de treinta días.



## Capítulo quinto

### Fabricación por terceros

#### *Artículo 28. Autorización.*

1. La fabricación o control por terceros requiere autorización por parte de la Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios, que verificará el cumplimiento de los requisitos establecidos en el artículo 76 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y la capacidad de los terceros de observar las especificaciones autorizadas, en cada caso, para el medicamento.
2. La autorización a la que se refiere el apartado anterior, cuando suponga la participación permanente en una fase de fabricación o control, se concederá conjuntamente con la autorización del medicamento. Toda modificación en las condiciones autorizadas que afecten a la intervención por terceros se registrará por las normas establecidas para las modificaciones en el Registro de Especialidades Farmacéuticas.
3. La intervención de un tercero, de forma transitoria, en operaciones de fabricación o control tendrá carácter excepcional y no será necesario efectuar modificaciones en el Registro de Especialidades Farmacéuticas cuando la Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios así lo resuelva.

En la solicitud de autorización para que intervengan temporalmente otros laboratorios en alguna fase de fabricación o control se especificarán los medicamentos y las formas farmacéuticas, designando el o los laboratorios que vayan a participar. A la solicitud habrá de acompañarse el contrato escrito a que se refiere al artículo siguiente. La resolución se adoptará por la Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios, en el plazo de treinta días, a partir de la presentación de la solicitud. Dicha resolución será impugnabile en vía administrativa en la forma establecida en la legislación vigente.

#### *Artículo 29. Condiciones del contrato.*

1. En el contrato se precisarán las fases de fabricación o análisis acordados, así como cualquier acuerdo técnico relacionado con el objeto del contrato, delimitándose los cometidos de cada parte. Los aspectos técnicos del contrato deberán estar firmados por los Directores técnicos de las partes intervinientes.
2. Constará por escrito la forma en que el Director técnico del laboratorio titular de la autorización de comercialización va a hacerse cargo de sus responsabilidades en la aprobación de cada lote.
3. El contrato a que se refieren los apartados anteriores y sus modificaciones habrán de comunicarse a la Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios.
4. El tercero no subcontratará ninguna parte de los trabajos que le hayan sido confiados en virtud del contrato sin la autorización escrita de la otra parte contratante.
5. Las partes deberán velar por la aplicación de las Normas de correcta fabricación en la ejecución del contrato.

El tercero queda sometido al régimen de inspecciones establecido en el presente Real Decreto.



## Capítulo sexto

### Garantía de la calidad: Normas de correcta fabricación

*Artículo 30. Responsabilidad de los laboratorios en el cumplimiento de las Normas de correcta fabricación.*

1. Los laboratorios velarán por que todas las operaciones de elaboración se lleven a cabo de conformidad con las Normas de correcta fabricación y con la autorización de comercialización de cada medicamento.
2. Para los medicamentos importados de países no pertenecientes a la Comunidad Europea, los importadores se asegurarán de que los medicamentos han sido elaborados por fabricantes debidamente autorizados que se hayan ajustado a Normas de correcta fabricación equivalentes, por lo menos, a las establecidas por la Comunidad Europea.

*Artículo 31. Cumplimiento de las especificaciones autorizadas y actualización.*

1. Los laboratorios velarán por que todas las operaciones de elaboración sujetas a una autorización de comercialización se lleven a cabo de conformidad con la información facilitada en la solicitud de autorización sanitaria aprobada por la Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios.
2. Periódicamente habrán de revisarse los métodos de elaboración a la luz del progreso científico y técnico. Siempre que resulte necesaria una modificación del expediente de autorización de la comercialización, la propuesta de modificación se presentará a la Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios conforme a lo establecido en la legislación sobre registro de Medicamentos.

*Artículo 32. Gestión de la calidad.*

Los laboratorios establecerán y aplicarán un sistema eficaz de garantía de calidad farmacéutica, en el que participarán activamente la dirección y el personal de los distintos servicios implicados.

*Artículo 33. Personal.*

1. El personal recibirá formación inicial y permanente sobre la teoría y aplicación de los conceptos de garantía de calidad y de normas de correcta fabricación.
2. Se establecerán y aplicarán programas de higiene adaptados a las actividades que vayan a llevarse a cabo. Estos programas incluirán procedimientos relativos a la salud, la higiene y vestuario del personal.

*Artículo 34. Locales y equipo.*

1. Los locales y el equipo destinados a la fabricación deberán estar ubicados, diseñados, construidos, adaptados y mantenidos de forma adecuada a las operaciones que deban realizarse.
2. La disposición, el diseño y la utilización de los locales y equipo deberán tener por finalidad reducir al mínimo el riesgo de errores y hacer posible una limpieza y mantenimiento eficaces, con objeto de evitar la contaminación, la conta-



## I. Normativa de ámbito estatal

minación cruzada y en general, cualquier efecto negativo sobre la calidad del producto.

3. Los locales y el equipo destinados a la realización de operaciones de elaboración esenciales para la calidad de los productos deberán reunir las condiciones adecuadas.
4. Los locales deben estar dispuestos y equipados de forma que permitan almacenar con orden y limpieza los productos, con regulación de la temperatura y humedad cuando sea necesario.

*Artículo 35. Documentación.*

1. Los laboratorios deberán disponer de un sistema de documentación escrita compuesto por las especificaciones, la fórmula y método patrón, instrucciones de elaboración y acondicionamiento, procedimientos y protocolos relativos a las diferentes operaciones de elaboración que lleven a cabo. Los documentos deberán ser claros, exentos de errores y estar permanentemente actualizados. Deberán disponer de documentos previamente establecidos para las operaciones y las condiciones generales de elaboración, así como de documentos específicos para la fabricación de cada lote. Este conjunto de documentos deberá permitir reconstituir el proceso de fabricación de cada lote.

La documentación relativa a cada lote deberá conservarse hasta dos años después de la fecha de caducidad de los mismos o, como mínimo, hasta cinco años desde la aprobación de puesta en el mercado de cada lote.

2. Cuando se utilice un sistema de tratamiento de datos electrónico, fotográfico o de otro tipo, en lugar de la documentación escrita, los fabricantes deberán obtener la validación del sistema, demostrando que los datos estarán adecuadamente almacenados durante el período de almacenamiento previsto. Los datos almacenados mediante estos sistemas deberán ser fácilmente accesibles en forma legible. Los datos almacenados electrónicamente estarán protegidos contra la pérdida o alteración de los mismos (por ejemplo, duplicación o copia de seguridad y transferencia a otro sistema de almacenamiento), y serán accesibles, en su caso, a las autoridades inspectoras.

*Artículo 36. Producción.*

1. Las diferentes operaciones de producción se llevarán a cabo de acuerdo con instrucciones y procedimientos previamente establecidos y de conformidad con las Normas de correcta fabricación. Deberá disponerse de recursos adecuados y suficientes para la realización de controles durante el proceso de fabricación.
2. Se adoptarán las medidas técnicas y/o de organización adecuadas para evitar la contaminación cruzada y las mezclas de productos.
3. Cualquier nueva fabricación o modificación importante de un proceso de fabricación deberá ser validada. Las fases críticas de los procesos de fabricación serán revalidadas periódicamente.



*Artículo 37. Control de calidad.*

1. Los laboratorios adoptarán los sistemas de control conforme a las especificaciones autorizadas y que, como mínimo, deberán comprender:
  - a) Control de fabricación, que se establecerá en los puntos claves del proceso.
  - b) Control analítico de calidad, que deberá garantizar que todos los ejemplares de un medicamento son idénticos en su composición y reúnen los requisitos exigidos por las disposiciones legales.
2. El departamento de control de la calidad deberá disponer de uno o más laboratorios de control, con el personal y equipo adecuados para llevar a cabo los análisis y pruebas necesarias en relación con los materiales de partida y los materiales de acondicionamiento, así como los controles de los productos intermedios y acabados.
3. Durante el control definitivo de los productos acabados, previo a su venta o distribución, el departamento de control de calidad, además de los resultados analíticos, tendrá en cuenta los otros elementos indispensables, como las condiciones de producción, los resultados de los controles durante el proceso, el examen de los documentos de fabricación y la conformidad de los productos con sus especificaciones (incluido el acondicionamiento final).
4. Se guardarán muestras de cada lote de productos acabados durante al menos un año a partir de la fecha de caducidad. Deberán conservarse muestras de los materiales de partida (que no sean disolventes, gases y agua) durante un mínimo de dos años desde la liberación del producto terminado. Dicho período podrá abreviarse si su estabilidad, mencionada en la especificación pertinente, es inferior al período establecido. Todas estas muestras deberán tenerse a disposición de las autoridades inspectoras.

Las muestras de referencia serán del tamaño suficiente para permitir, al menos, repetir un análisis completo y su conservación se hará en las condiciones necesarias para mantener su estabilidad. Para determinados medicamentos fabricados individualmente o en pequeñas cantidades, o cuando su almacenamiento pudiere plantear problemas especiales, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios podrá autorizar otras condiciones de muestreo y de conservación de muestras.

5. Todo departamento de control de calidad mantendrá protocolos de las muestras analizadas, donde deberán consignar, además de la individualización detallada y precisa de las mismas, lo siguiente:
  - a) Los resultados de los análisis ejecutados, incluyendo observaciones y datos de cada prueba efectuada.
  - b) La referencia al patrón de control aplicado.
  - c) Nombre y firma de las personas que hayan efectuado el análisis.
  - d) Informe final, fechado y firmado por el Jefe del Departamento o del laboratorio externo, según proceda.
6. Cuando las materias primas empleadas o los medicamentos elaborados lo exijan, el departamento de control contará, además, con una dependencia equipada convenientemente para realizar los ensayos farmacodinámicos precisos



## I. Normativa de ámbito estatal

para valoración de la actividad, apreciación de la toxicidad y, en general, para cuantas determinaciones sean impuestas por la naturaleza y circunstancias de los principios constituyentes de la especialidad o por las características propias de la forma farmacéutica.

7. Si se fabrican preparados que hayan de dispensarse estériles, el departamento de control deberá contar con una dependencia en que se realicen este tipo de comprobaciones y el control de la esterilización ambiental de la zona aséptica.

*Artículo 38. Reclamaciones y retirada de productos.*

1. Los laboratorios deberán disponer de un sistema de registro y de examen de las reclamaciones, así como de un sistema eficaz de retirada rápida y permanente de los medicamentos presentes en la red de distribución.
2. Toda reclamación relativa a deficiencias será registrada y examinada por el laboratorio. Todas las decisiones y medidas adoptadas como resultado de una reclamación deberán, asimismo, registrarse y se hará referencia a las mismas en la documentación del lote objeto de la inspección.
3. Los laboratorios informarán a la Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios, a las autoridades competentes de las Comunidades Autónomas implicadas y a las autoridades de todos los países donde se haya distribuido, de cualquier deficiencia que pudiera provocar la retirada de un medicamento o restricciones anormales del suministro. Siempre que sea posible, se indicará también el país de destino.

*Artículo 39. Autoinspecciones.*

Los laboratorios procederán a efectuar autoinspecciones repetidas que formarán parte del sistema de garantía de la calidad para controlar la aplicación y el respeto de las Normas de correcta fabricación y para proponer cualquier medida correctora necesaria. Se llevarán registros de tales autoinspecciones y de toda medida correctora adicional.

*Artículo 40. Guía de las Normas de correcta fabricación.*

El Ministerio de Sanidad y Consumo publicará una guía detallada de las Normas de correcta fabricación que recogerá, de acuerdo con la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y las disposiciones de desarrollo, las Normas de correcta fabricación vigentes en el derecho farmacéutico comunitario. Esta guía será periódicamente actualizada conforme al estado de los conocimientos científicos y técnicos, a la que se añadirán, cuando sea necesario, directrices complementarias, de aplicación más particular.

## Capítulo séptimo

### Inspección

*Artículo 41. Inspecciones.*

1. La aplicación por los laboratorios farmacéuticos de las Normas de correcta fabricación, así como el cumplimiento de las demás prescripciones legales relativas a los medicamentos, será verificada por medio de inspecciones periódicas.



## I. Normativa de ámbito estatal

dicas, según lo dispuesto en el artículo 105 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

2. La Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios y las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas con competencias de ejecución en legislación de productos farmacéuticos mantendrán un servicio de inspección por el que se realizarán visitas periódicas a los laboratorios.
3. La actividad inspectora se desarrollará conforme a lo establecido en el artículo 105 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.
4. Al término de cada una de las inspecciones se levantará un acta de inspección reglamentaria, que será firmada por el inspector o inspectores farmacéuticos actuantes y por el Director técnico del laboratorio visitado.

Cuando por las autoridades inspectoras se elabore un informe complementario del acta sobre el cumplimiento de las normas de correcta fabricación, éste será comunicado al laboratorio objeto de la inspección.

5. Cuando en una inspección sea necesario realizar toma de muestras, ésta se realizará conforme a lo establecido en el artículo siguiente.
6. Las autoridades de la Administración Central y de las Comunidades Autónomas competentes se auxiliarán mutuamente a efectos de inspección. Las autoridades de las Comunidades Autónomas enviarán copia de las actas levantadas en virtud de lo establecido en los apartados anteriores.

*Artículo 42. Toma de muestras.*

1. La toma de muestras se realizará mediante acta formalizada por triplicado ante el Director técnico del establecimiento donde se lleva a cabo la inspección.

El acta recogerá íntegramente cuantos datos y circunstancias sean necesarios para la identificación de las muestras.

2. Cada extracción de muestras se efectuará por triplicado y cada una de ellas permitirá, como mínimo, efectuar un análisis completo. Las muestras serán acondicionadas, precintadas y etiquetadas de manera que, con estas formalidades y con las firmas de los intervinientes estampadas sobre cada extracción, se garantice la identidad de las muestras con su contenido durante el tiempo de conservación de las mismas.
3. De las muestras tomadas, uno de los ejemplares quedará en poder del laboratorio, junto con una copia del acta, con objeto de que se pueda utilizar en prueba contradictoria si fuera necesario. Los otros dos ejemplares quedarán en poder del inspector, que remitirá uno de ellos al laboratorio de análisis.

*Artículo 43. Análisis.*

1. Las autoridades inspectoras encargarán al Centro Nacional de Farmacobiología o a otro Organismo acreditado la realización de las pruebas analíticas pertinentes.
2. El laboratorio de análisis recibirá un ejemplar de la muestra y la documentación pertinente para la realización del análisis. Una vez concluido éste, emiti-





## I. Normativa de ámbito estatal

rá a la mayor brevedad posible los resultados obtenidos y, en caso de que se solicite, un informe técnico, pronunciándose de manera clara y precisa sobre la calificación que le merezca la muestra analizada.

3. Cuando del resultado del análisis inicial se deduzca que las muestras no responden a los requisitos de calidad previstos y el laboratorio farmacéutico no acepte dichos resultados, sin perjuicio de acreditar lo que convenga a su derecho por cualquier medio de prueba, podrá solicitar del instructor del expediente la realización del análisis contradictorio, que se llevará a cabo de la forma siguiente:

El análisis contradictorio se realizará en el Centro Nacional de Farmacobiología o en el laboratorio que hubiese practicado el análisis inicial, siguiendo las instrucciones del perito de parte que el laboratorio designe y en presencia del técnico que certificó dichos análisis. A tal fin, el instructor del expediente o el propio laboratorio comunicará al interesado fecha y hora de realización del análisis contradictorio.

4. La renuncia expresa o tácita a efectuar el análisis contradictorio o la no aportación de la muestra obrante en poder del interesado supone la aceptación de los resultados a los que se hubiese llegado en la práctica del primer análisis.
5. Si existiera desacuerdo entre los dictámenes de los análisis iniciales y el análisis contradictorio, se designará por el órgano competente otro laboratorio oficial u oficialmente acreditado que, teniendo a la vista los antecedentes de los anteriores análisis y utilizando la tercera muestra, realizará con carácter urgente un tercer análisis, que será dirimente y definitivo.

*Artículo 44. Certificaciones para el comercio exterior.*

A solicitud de un fabricante, de un exportador o de las autoridades de un país tercero importador, la Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios expedirá certificados que acrediten que un fabricante de medicamentos se encuentra debidamente autorizado. Para ello se tendrán en cuenta las disposiciones vigentes en la Organización Mundial de la Salud.

*Artículo 45. Cooperación con las autoridades sanitarias de los países miembros de la Comunidad Europea.*

1. Cuando una autoridad sanitaria de un Estado miembro de la Comunidad solicite informes de inspección mediante escrito motivado, la Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios remitirá el informe correspondiente.

Si la inspección ha sido efectuada por las Comunidades Autónomas en el ejercicio de las funciones establecidas en el artículo 105 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, serán éstas las que emitirán la información ha dicha Dirección general a efectos de su traslado al Estado miembro.

2. Del mismo modo, cuando sea necesario pedir información sobre el laboratorio a otro Estado miembro, la Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios lo solicitará mediante escrito en el que se expongan los motivos y se requiera información detallada.



## I. Normativa de ámbito estatal

3. En el supuesto previsto en el apartado anterior si la Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios considerase que no se pueden aceptar los datos aportados por otro Estado miembro, antes de tomar una resolución, y después de intentar llegar a un acuerdo con el Estado miembro interesado, someterá la cuestión a la Comisión de las Comunidades Europeas.

### Disposiciones adicionales

*Primera.- Carácter básico.*

El presente Real Decreto se adopta en desarrollo de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y tiene carácter de legislación de productos farmacéuticos, a los efectos previstos en el artículo 149.1.16, de la Constitución.

*Segunda.- Importación de medicamentos de países no comunitarios.*

Cuando se importen medicamentos de países no pertenecientes a la Comunidad Europea, el Director técnico del laboratorio importador garantizará que han sido elaborados por fabricantes debidamente autorizados que apliquen normas de correcta fabricación equivalentes, al menos, a las establecidas en la Comunidad Europea.

*Tercera.- Interpretación normativa.*

Para la interpretación de las normas de correcta fabricación recogidas en este Real Decreto, los laboratorios y los servicios de inspección seguirán las directrices publicadas por la Comisión de las Comunidades Europeas en su «Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos».

### Disposición transitoria

*Unica.- Plazo de adecuación normativa.*

En el plazo de seis meses, a contar desde la entrada en vigor de este Real Decreto, los actuales laboratorios farmacéuticos adecuarán su funcionamiento a las previsiones en él incluidas y lo comunicarán a la Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios, solicitando visita de inspección.

### Disposición derogatoria

*Unica.- Derogación normativa.*

Quedan derogadas las siguientes disposiciones: Artículos 1 al 30, 52, 53, 65 y del 83 al 91, del Decreto 2464/1963, de 10 de agosto, sobre regulación de los laboratorios de especialidades farmacéuticas, registro, distribución y publicidad de los mismos, y el Decreto 2828/1965, de 14 de agosto, sobre control de especialidades farmacéuticas de actividad especial y el Real Decreto 919/1978, de 14 de abril, por el que se regula la colaboración entre laboratorios de especialidades farmacéuticas para su fabricación, la Orden ministerial de 19 de abril de 1985, por la que se establecen las Normas de correcta fabri-



cación y control de calidad de los medicamentos, así como todas las disposiciones que contradigan lo establecido en el presente Real Decreto.

### Disposiciones finales

#### *Primera.- Distribución de impresos.*

La Dirección general de Farmacia y Productos Sanitarios facilitará los impresos y formularios necesarios para la aplicación de lo dispuesto en este Real Decreto, conforme a la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, las disposiciones que la desarrollan y las directrices comunitarias que se aprueben al efecto.

#### *Segunda.- Publicación de contratos-tipo.*

El Ministerio de Sanidad y Consumo podrá publicar modelos de contratos-tipo que determinen los requisitos mínimos que han de observarse en los contratos de fabricación por terceros.

#### *Tercera.- Facultad de desarrollo.*

Se faculta al Ministro de Sanidad y Consumo para dictar las disposiciones necesarias para la aplicación y desarrollo del presente Real Decreto.

