

II. GENERALIDADES.

II.1. CONCEPTOS GENERALES.

II.1.1. GESTION DE LA CALIDAD.

La gestión de la calidad total es la organización estructurada y funcional de recursos humanos y materiales que tiene por objeto la mejora continua en todas las áreas productivas y de soporte de una empresa, teniendo como meta final proporcionar la satisfacción total del cliente. La evaluación del concepto de calidad ha sido motivo de diferentes definiciones y teorías. Hoy fabricar calidad supone obtener productos que cumplan adecuadamente su función, que se ajusten a los requerimientos de los consumidores y obtenerlos al mínimo costo posible. (10)

Para conseguir el objetivo de calidad de forma fiable es necesaria la existencia de un aseguramiento de calidad, diseñado globalmente y aplicado de forma adecuada, según las normas de BPM y de control de calidad. Este sistema debe estar documentado en todos sus aspectos y es necesario verificar su efectividad. Todas las partes del sistema de aseguramiento de la calidad deben estar dotadas de forma conveniente, de personal competente y de locales, equipos e instalaciones adecuadas y suficientes. (12)

II. 1.2. ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD.

El aseguramiento de la calidad es un amplio concepto que se refiere a todos los temas que afectan, individual o colectivamente, a la calidad de un producto. Consiste en la suma total de las actividades organizadas con el objeto de garantizar que los medicamentos posean la calidad requerida para su uso previsto.

El sistema de aseguramiento de calidad adecuado para la fabricación de medicamentos debe garantizar que:

- El producto este diseñado y elaborado de tal forma que tenga en cuenta los requisitos de las BPM y otro códigos relacionados como las Buenas Prácticas de Laboratorio.
- Las operaciones de producción y control estén claramente especificadas por escrito y que se adopten los requisitos de las BPM.
- Las responsabilidades gerenciales estén claramente especificadas en las descripciones del trabajo.
- Se tomen las medidas necesarias para la fabricación, provisión y uso de materia prima y de envasados adecuados.
- Se efectúen todos los controles necesarios de las materias primas, productos intermedios y productos a granel y otros controles, combinaciones y comprobaciones durante el procesado.
- El producto acabado sea procesado y controlado correctamente y de acuerdo con los procedimientos definidos.
- Los productos NO sean despachados antes de las personas autorizadas hayan certificado que cada lote de producción ha sido fabricado y controlado en concordancia con los requisitos preestablecidos.
- Se hayan tomado medidas adecuadas para asegurar, en todo lo posible que los productos sean almacenados, distribuidos y subsiguientemente manejados de tal forma que la calidad se mantenga durante todo el periodo de actividad de dichos productos.
- Se establezca un procedimiento de auto inspección y/o de auditoria de la calidad mediante el cual se evalúe regularmente la eficacia y aplicabilidad del sistema de aseguramiento de la calidad. (5, 12, 18)

II.1.3. CONTROL DE CALIDAD.

Es parte de las BPM que se refiere al muestreo, especificaciones y ensayos, y a los procedimientos de organización, documentación y aprobación que garantizan la ejecución real de los ensayos necesarios y pertinentes, y que las materias primas y material de acondicionamiento no quedan aprobados para su uso ni los productos aprobados para su distribución y venta, hasta que su calidad haya sido considerada satisfactoria.(5, 12, 15)

El departamento de Control de Calidad tiene a su cargo las siguientes actividades:

- Gestiona todas las operaciones de control y valoración de materiales iniciales, de materiales de acondicionamiento, de productos en curso de producción y de productos acabados.
- Coopera en la gestión de la calidad del proyecto, comprobando y valorando los materiales iniciales y analizando los nuevos productos sometidos a pruebas de estabilidad.
- Gestiona una investigación analítica para llevar a cabo y actualizar los métodos de análisis.
- Coopera en la redacción de los procedimientos de los procesos de producción, normas sanitarias, normas del comportamiento del personal, normas de conservación, almacenamiento, manipulación de materiales iniciales, materiales de acondicionamiento, productos en proceso de producción y productos acabados.
- Formula normas de ensayo para materiales y normas para analizar materiales iniciales, en colaboración con el departamento de compras, para la calificación de los proveedores.
- Plantea los planes de muestreo con criterios estadísticos, los métodos de resolución de datos en los procesos de producción, la elaboración de datos analíticos necesarios para la correcta validación cualitativa de productos, materiales, procesos analíticos y funcionamiento de máquinas.
- Desarrolla las tareas de inspección, organizada y programada, para verificar el cumplimiento de los procesos cualitativos de acuerdo con las BPM, cooperando con el departamento de Producción con el departamento de Tecnología Farmacéutica, bajo la supervisión de la Dirección Técnica, en la comprobación de las inspecciones, redactadas en módulos prefijados o cuestionarios.
- Controla y valora el nivel de contaminación producida y la descontaminación realizada en la planta farmacéutica tras el proceso productivo y en función del proceso analítico.

- Cursa las instrucciones para la limpieza de sus propios laboratorios, en las que se indican los métodos y materiales que se deben emplear, lugares y equipos a limpiar y la correspondiente frecuencia, el personal encargado de las operaciones de limpieza, las precauciones a adoptar para evitar errores y averías de cualquier tipo y grado.
- Reglamenta los procesos propios de mantenimiento ordinario y extraordinario.
- Regula los procesos de eliminación y desecho de materiales, productos químicos y reactivos utilizados en los análisis, protegiendo la seguridad del operador y del ambiente exterior e interior.
- Redacta los procedimientos de aplicación de las BPM de laboratorio.
- Archiva las contra muestras. (8).

Los requisitos básicos del control de calidad son:

- Instalaciones adecuadas, personal capacitado y procedimientos aprobados necesarios para la realización de muestreo, inspección, ensayo de materias primas, materiales de envasado, etc.
- Los métodos de ensayo estén validados.
- Registro que demuestre que se han realizado todos los procedimientos de muestreo, inspección y ensayo.
- Los productos terminados deben contener componentes que se adecuen a la fórmula cualitativa y cuantitativa del producto. Los componentes deben tener la pureza exigida y se encuentren en envases apropiados y correctamente etiquetados.
- Los resultados de las inspección y ensayo de materiales, de productos intermedios y terminados deben registrarse.
- No se debe autorizar la venta ni la distribución de ningún lote de producto antes de que las personas autorizadas certifiquen que dicho producto cumple los requisitos de Autorización de Comercialización.
- Deben conservarse una cantidad suficiente de materias primas y productos terminados por lotes para posibilitar un examen del producto en el futuro. Los productos deben conservarse en su envase final.(12, 18)

II.1.4. BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA.

Las BPM son parte del aseguramiento de la calidad que garantiza que los productos se producen de forma homogénea y se controlan para conseguir los niveles de calidad adecuadas a su uso previsto, de acuerdo a los requisitos de la autorización de comercialización. (5, 12, 15)

Las BPM son en general el conjunto de normas que el laboratorio debe poner en practica con el fin de asegurar la calidad de los productos que fabrique, debiendo para ello tomar todas las medidas oportunas para garantizar que los medicamentos posean la calidad necesaria según el uso a que se destinen.

Este conjunto de medidas es muy amplio, abarcando las normas que deben afectar al personal, locales, maquinarias, instalaciones, materias primas, productos terminados, fabricación, control de calidad, documentación y expedición de especialidades. (1)

Dicha normativa establece que todas las operaciones, procesos, métodos o técnicas deben estar reguladas o escritas y deben ser cumplidas y supervisadas por personal profesional con la suficiente responsabilidad.

Las BPM exigen que:

- Todos los procesos de fabricación se definan claramente , se revisen sistemáticamente a la luz de la experiencia y se compruebe que son el medio de fabricar, preparar y dispensar productos que tengan la calidad adecuada para cumplir las especificaciones.
- Se comprueben las etapas críticas de los procesos y todo cambio significativo que se haya introducido en dichos procesos.
- Se disponga de todos los medios necesarios, incluyendo: personal adecuadamente calificado y capacitado, infraestructura y espacios apropiados, equipos y servicios adecuados, materiales, envases y etiquetas correctas, procedimientos e instrucciones

- aprobadas, almacenamiento y transporte apropiados, personal, laboratorio y equipos adecuados para efectuar los controles durante el proceso de producción.
- Las instrucciones y procedimientos se redacten en un lenguaje claro e inequívoco, que sea específicamente aplicable a los medios de producción disponibles.
 - Los operadores estén capacitados para efectuar correctamente los procedimientos.
 - Se mantengan registros durante la fabricación.
 - Los registros referentes a la fabricación y distribución se mantengan de tal forma que sean completos y accesibles.
 - El almacenamiento y distribución de los productos sean adecuados para reducir al mínimo cualquier riesgo de disminución de la calidad.
 - Se establezca un sistema que haga posible el retiro de cualquier producto.
 - Se estudie toda queja contra un producto ya distribuido como también que se investiguen las causas de los efectos de calidad y se adopten medidas apropiadas con respecto a los productos defectuosos para prevenir que los efectos se repitan. (12,17)

II..2. VALIDACIÓN.

II.2.1. DEFINICIÓN.

La validación, uno de los objetivos de las BPM se define, según la FDA , como un programa documentado que asegura que un proceso determinado proporciona de forma homogénea y reproducible un producto que cumple con las especificaciones previamente establecidas. (2, 5, 7, 15, 21)

Una definición que relaciona a la validación con análisis y producción se correspondería a la comprobación formal y sistemática de que un proceso de fabricación y análisis de un producto al mantener los métodos de producción y control establecido, satisface los requisitos de calidad.

Una tercera definición más concreta es el establecimiento con evidencia documentada de que un proceso se desarrolla tal y como estaba previsto.

II.2.2. OBJETIVOS.

Son tres:

- Confiabilidad, en todos los factores que directa o indirectamente influyen en la calidad del producto.
- Seguridad, eliminando todo tipo de riesgo o de confusión.
- Efectividad, basada en la reproducibilidad de los productos y controles. (5)

II.2.3. ¿POR QUÉ SE DEBE VALIDAR?

Un sistema validado es un sistema estable, capaz y robusto y es así como nos interesa mantenerlo, dado que estas características son esenciales para mantener altos niveles de calidad. (17)

Con la validación se consigue:

- Aseguramiento de la calidad.
- Reducción de costos.
- Aumento de la productividad.
- Cumplimiento de las regulaciones gubernamentales.
- Optimización de procesos.

II.2.4. ¿QUÉ SE DEBE VALIDAR?

En la validación de un proceso se debe considerar todos aquellos factores que intervienen y que básicamente son:

- La materia prima.
- La maquinaria.
- La fase operativa.

- La variabilidad propiamente dicha y que esta influenciada por las tres anteriores.

Estos factores tienen un efecto directo o indirecto que impacta en la calidad final del producto. (3)

II.2.5. BENEFICIOS DE LA VALIDACIÓN.

Son:

- Prevenir las desviaciones.
- Optimizar el uso de equipos y personal en procesos críticos.
- Facilitar el planeamiento y control de la producción .
- Incremento en el conocimiento del proceso y del producto.
- Verificación de la capacidad del proceso. (3)

II.2.6. REQUISITOS DE LA VALIDACIÓN.

Son tres los requisitos fundamentales:

- Aseguramiento de la calidad. La validación contribuye a garantizar la calidad y asegurar el mantenimiento de las propiedades de la calidad en un producto determinado.
- Demostración. Este aseguramiento debe ser mostrado mediante la fiabilidad y reproductibilidad del equipo, proceso, etc.
- Documentación. Esta demostración debe estar debidamente documentada con las pruebas efectuadas y los datos obtenidos referidos a las pruebas según el Protocolo de Validación. (2)

II.2.7. CLASES DE VALIDACIÓN.

II.2.7.1. VALIDACIÓN RETROSPECTIVA.

Consiste en establecer una evidencia documentada de la idoneidad de un producto o proceso basándose en la evaluación de los datos históricos acumulados existentes del mismo siempre y cuando no se hayan modificado los procedimientos, maquinarias, tamaño de lote y características de las sustancias empleadas. (2, 3, 5, 6)

II.2.7.2. VALIDACIÓN PROSPECTIVA.

Se aplica sobre un producto nuevo e involucra una fase experimental, se realiza en conjunto con el desarrollo de nuevos productos y procesos. Se hace antes de una fabricación convencional.

La validación prospectiva de un proceso de fabricación significa controlar el proceso de fabricación con un mayor número de muestras y ensayos de los productos, en cada una de las operaciones fundamentales o críticas en el proceso. (3, 2)

II.2.7.3. VALIDACIÓN CONCURRENTE.

Es el establecimiento de una evidencia documentada de que un proceso específico cumple con su propósito, basados en información obtenida de procesos que se encuentran en marcha, en la cual se ha introducido alguna variación.

Para efectos de la validación se considera lo siguiente:

- Se realiza el monitoreo en procesos de las variables críticas que demuestre que el proceso esté bajo control.
- Se toma datos sobre la marcha del proceso en estado productivo.
- Se necesita como mínimo tres lotes estándares consecutivos. (3)

II.2.7.4. REVALIDACIÓN.

La introducción de un cambio que pueda afectar a la idoneidad del proceso establecido por la validación podrá exigir una nueva validación, es decir, una revalidación total o parcial de dicho proceso.

Entre los motivos que exigen una nueva validación tenemos:

- Cambios importantes en los parámetros del proceso (composición, tamaño del lote, etc)
- Cambios importantes en los materiales iniciales (granulometría, densidad, etc)
- Cambios en el equipo (instalaciones, maquinarias, etc)
- Cambios en las especificaciones.
- Cambios en las técnicas analíticas. (21)

II.2.8. ETAPAS DE LA VALIDACIÓN.

II.2.8.1. CALIFICACIÓN DE DISEÑO (DQ)

Es la evidencia documentada que en el diseño se incluyeron factores que servirán de apoyo para las etapas posteriores de la validación. En el protocolo de evaluación correspondiente al diseño en proyecto están comprendidos todos los criterios de calidad a cubrir planteados de la manera más objetiva y concreta posible.

Una vez que el proyecto quede concluido a nivel de diseño, se documentará en el reporte de validación de manera que los requisitos de calidad queden cubiertos en esa etapa. (5)

II.2.8.2. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (IQ)

Es la verificación documentada de que todos los aspectos claves de la instalación están de acuerdo con las recomendaciones del fabricante y corresponde a las especificaciones aprobadas en el diseño. Los cuales pueden ser:

- Descripción del equipo y su capacidad de trabajo.
- Información del fabricante.
- Especificaciones del diseño del equipo
- Información de la orden de compra.
- Especificación del equipo en planta.
- Información del mantenimiento.
- Lista de procedimientos de operación.
- Lubricantes.
- Especificación del sistema de apoyo crítico.
- Características de los sistemas de control de monitoreo.
- Planos de instalación.
- Verificación de instalación. (5)

II.2.8.3. CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN (OQ).

Verificación que los equipos funcionan de la forma esperada y son capaces de operar satisfactoriamente sobre todo el rango de los parámetros operacionales para los que han sido diseñados.

La finalidad es demostrar de que el sistema, maquinaria y/o equipo involucrado opera correctamente una vez que se ha concluido la calificación de instalación. (5)

II.2.8.4. CALIFICACIÓN DE FUNCIONAMIENTO O DESEMPEÑO (PQ)

Es el programa documentado que demuestra la efectividad y reproducibilidad del proceso bajo condiciones normales de operación y bajo condiciones límites de operación.

Los aspectos incluidos en esta calificación son específicos para cada equipo, sistema o proceso. (5)

II.2.9. DOCUMENTACIÓN.

La documentación de la validación es una parte fundamental, ya que la validación es elaborar una evidencia documentada de la calidad de los productos fabricados. El documento clave de la validación es el protocolo de validación en base al cual se prepara un informe técnico. (2)

II.2.9.1. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN.

El protocolo de validación es un plan escrito que establece como debe realizarse el estudio de validación.

Las partes que comprenden este documento son:

a) **Objetivo.** Es el propósito general del estudio para productos o procesos .

b) **Descripción del producto o proceso.**

Se hace una descripción del producto o proceso a validar y el diagrama del flujo del mismo, identificando claramente la fase a validar. Dentro de este flujo se especificara también el equipo que interviene en cada fase.

Se adjunta también en cada fase el protocolo de fabricación propuesto y las monografías analíticas empleadas para: materia prima, material de acondicionamiento, producto a granel, producción de terminados o intermedios.

c) **Calificación del equipo.**

Se documentara la calificación previa del equipo a utilizar.

d) **Descripción de pruebas a realizar.**

Se describe las fases en que el proceso debe ser comprobado, las pruebas a realizar en cada fase y el número de lotes requeridos para completar el estudio.

Dentro de cada una de las pruebas debe especificarse:

- Objetivo de la prueba.
- Criterios de aceptación.
- Procedimiento, tipo de muestreo.

El protocolo de validación será aprobado por el comité de validación que lo conforman:

- Responsable del Dpto. de validación.
- Responsable del Dpto. de control de calidad.
- Responsable del Dpto. de fabricación.
- Director técnico.

II.2.9.2. INFORME TÉCNICO.

Es un documento donde se recogen los resultados de las pruebas realizadas según el Protocolo de Validación.

Las partes que comprenden son las siguientes:

- a) **Objetivo.** El mismo que estaba en el protocolo.
- b) **Resultados.** Se adjuntara la nueva fórmula o procedimientos si se ha modificado, durante la fase de validación. En cada una de las pruebas realizadas se adjuntaran los resultados obtenidos incluyendo hojas de control, gráficos, etc.
- c) **Dictamen.** En función de los resultados parciales se dará un dictamen final de la validación por parte del Responsable de Validación.
- d) **Certificación.**

Cuando este dictamen es asumido por todo el Comité de Validación firmándolo una vez revisado, el documento queda certificado.

En caso de no considerarse aceptable se deberá repetir de nuevo hasta su aceptación final.

Para que el producto se considere validado, y por lo tanto se certifique deben cumplirse los siguientes requisitos:

- Se deben cumplir los criterios de aceptación de cada una de las pruebas realizadas.
- Se requieren resultados aceptables en tres lotes de producto consecutivos.

- Si los resultados de un lote no son satisfactorios y se conoce la causa del fallo y se corrige y el siguiente lote es correcto, entonces se admite que no sean consecutivos.

Los lotes producidos pueden aceptarse para una venta antes de realizar los tres lotes por decisión de garantía de calidad, pero el producto no queda en si validado hasta que no se cumplan los criterios anteriores.