

II. GENERALIDADES.

2.1 SISTEMA DE CALIDAD

El sistema de calidad son las actividades del laboratorio dirigidas a la producción de un trabajo de precisión y productos de alta calidad.

Un laboratorio de análisis debe tener como uno de sus propósitos principales la producción de datos analíticos de alta calidad por medio del uso de mediciones analíticas que sean precisas, confiables y adecuadas para tal fin. Este propósito puede alcanzarse de una manera eficaz si se cuenta con un sistema planificado y documentado de la calidad de las actividades.

Para alcanzar este nivel de distinción (que el laboratorio lo necesita para poder acreditarse y así obtener contratos de análisis) el laboratorio necesitara operar bajo un sistema de garantía de calidad que incluya una extensa documentación de sus actividades. (2)

GESTIÓN DE LA CALIDAD :

Es un sistema de medios para generar económicamente productos y servicios que satisfagan los requerimientos del cliente. La implementación de este sistema necesita de la cooperación de todo el personal de la organización, desde el nivel gerencial hasta el operativo e involucrando a todas las áreas.

Los 14 puntos de Deming

- 1.- Crear constancia en el propósito para la mejora de productos y servicios.
- 2.- Adoptar una nueva filosofía.
- 3.- Dejar de confiar en la inspección masiva.
- 4.- Poner fin a la práctica de conceder negocios con base en el precio únicamente.
- 5.- Mejorar constantemente y por siempre el sistema de producción y servicios.
- 6.- Instituir la capacitación.

- 7.- Instituir el liderazgo.
- 8.- Eliminar el temor.
- 9.- Derribar las barreras que hay entre las reas.
- 10.- Eliminar lemas, las exhortaciones y las metas de producción para la fuerza laboral.
- 11.- Eliminar las cuotas numéricas.
- 12.- Remover las barreras que impiden el orgullo por un trabajo bien hecho.
- 13.- Instituir un programa vigoroso de educación y capacitación.
- 14.- Tomar medidas para llevar a cabo la transformación.

¿QUE ENTENDEMOS POR CALIDAD?

Calidad, es hacer las cosas tal y como deben hacerse, es decir, producir de acuerdo con las especificaciones que se han determinado en el diseño.

Calidad es hacer el mejor producto, con los mejores componentes, materias primas, controles, etc., esto es, buscar el producto final con mayor valor posible (ej: Rolls Royce en automóviles, Rolex en relojes, etc.).

Calidad es hacer lo que quiere el cliente, es decir Satisfacer las necesidades del cliente, satisfacer sus expectativas y sobrepasarlas.

¿POR QUÉ ES IMPORTANTE LA CALIDAD?

Las reglas de la economía siguen siendo las mismas desde los tiempos de Adam Smith y al final lo que importa es la rentabilidad. Y, en este aspecto, la calidad es importante porque al final nos llevará a obtener una mayor rentabilidad.

Pero ¿Cómo llegamos a la rentabilidad a través de la calidad? Con sensibles mejoras en la productividad y por ende en la competitividad mediante:

Reducciones de costes. Al final resulta mucho más barato hacer las cosas bien a la primera que ir destinando recursos a corregir los defectos.

La reputación e imagen tiene unas repercusiones directas con: las ventas a consumidores finales, las negociaciones con clientes, con subcontratistas, y con proveedores. Tanto desde el punto de vista positivo como el negativo.

Problemas legales derivados de la fiabilidad. Cada vez es más frecuente encontrarse con demandas legales (que prosperan) reclamando responsabilidades producidas por defectos en los productos o servicios.

Porque uno de los efectos de la globalización y del derrumbe de fronteras comerciales es el incremento de competencia, y todos los expertos vaticinan parafraseando a Darwin, “La especie superior y más fuerte devorará a la pequeña e indefensa en el curso de la evolución”, la especie superior suele ser la que tiene un certificado ISO, pero no se conforma únicamente con ello, sino que aplica los conceptos derivados de la calidad total (entre otras cosas). (18)

2.2 CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

La industria farmacéutica, al igual que en otras industrias, esta sometida a las reglas del mercado, que impone una exigencia de calidad, sin las cuales un determinado producto no sería utilizado por los consumidores.

El consumidor es especialmente sensible a los productos farmacéuticos y los Laboratorios fabricantes cuidan mucho la calidad de estos, ya que cualquier deficiencia puede originar problemas sanitarios, en ocasiones graves, que pueden provocar la inmediata retirada del producto incluso el cierre del laboratorio fabricante. (2)

2.3 CONCEPTO DE CALIDAD

De acuerdo con el diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, la calidad se puede definir como: “el conjunto de atributos o cualidades que constituyen la manera de ser de una cosa”, lo cual quiere decir que la calidad esta determinada por las características de un producto con el objetivo de satisfacer una necesidad o un deseo del consumidor.

En la práctica la calidad es un concepto relativo, ligado al binomio producto-consumidor, en este sentido la calidad es el “grado de satisfacción que ofrece las características del producto en relación con las exigencias del consumidor.”

En consecuencia se puede afirmar que la calidad no es una opinión subjetiva, sino una propiedad que posee todo producto, y si se quiere opinar sobre calidad, han de definirse sus características con parámetros cualitativos y cuantitativos. (2), (3)

Calidad según **Juran** tiene múltiples significados. Dos de esos significados son críticos, no solo para planificar la calidad sino también para planificar la calidad sino también para planificar la estrategia empresarial.

Calidad: Se refiere a la ausencia de deficiencias que adopta la forma de: Retraso en la entregas, fallos durante los servicios, facturas incorrectas, cancelación de contratos de ventas, etc.

Calidad es " adecuación al uso".

La Misión de Juran y la Planificación para la Calidad

Crear la conciencia de la crisis de la calidad, el papel de la planificación de la calidad en esa crisis y la necesidad de revisar el enfoque de la planificación de la calidad.

Establecer un nuevo enfoque de la planificación de la calidad.

Suministrar formación sobre como planificar la calidad, utilizando el nuevo enfoque.

Asistir al personal de la empresa para replanificar aquellos procesos insistentes que poseen deficiencias de calidad inaceptables (caminar por toda la empresa). Asistir al personal de la empresa para dominar el proceso de planificación de la calidad, dominio derivado de la replanificación de los procesos existentes y de la formación correspondiente.

Asistir al personal de la empresa para utilizar el dominio resultante en la planificación de la calidad de forma que se evite la creación de problemas crónicos nuevos.

La Espiral del Progreso de la Calidad

Una forma conveniente de mostrar algunos de los muchos usos y usuarios es por medio de la "espiral de progreso de la calidad". Nos referimos a ella simplemente como "la espiral".

"La espiral muestra una secuencia típica de actividades para poner un producto en el mercado. En las grandes empresas departamentalizamos esas actividades. Como resultado cada departamento realiza un proceso operativo, produce un producto y suministra dicho producto a otros departamentos receptores pueden ser considerados "clientes" que reciben los productos procedentes de los departamentos proveedores. La tabla de mas abajo muestra algunas de las relaciones evidentes en "la espiral":

Proveedor	Producto (Bienes y Servicios)	Cliente
<p>Cliente</p> <p>Desarrollo del producto</p> <p>Operaciones</p> <p>Marketing</p>	<p>Información sobre las necesidades</p> <p>Diseños del producto</p> <p>Bienes, servicios</p> <p>Bienes, servicios</p>	<p>Desarrollo del producto</p> <p>Operaciones</p> <p>Marketing</p> <p>Clientes</p>

Observe que algunos de los clientes son "internos", esto es miembros de la misma compañía que los proveedores. Otros clientes son externos.

"La Espiral" es una versión altamente simplificada de lo que ocurre en una gran empresa.(19)

ORGANIZACIÓN INTERNACIONAL DE NORMALIZACIÓN (ISO)

En actualidad a nivel mundial las normas ISO 9000 y ISO 14000 son requeridas, debido a que garantizan la calidad de un producto mediante la implementación de controles exhaustivos, asegurándose de que todos los procesos que han intervenido en su fabricación operan dentro de las características previstas. La normalización es el punto de partida en la estrategia de la calidad, así como para la posterior certificación de la empresa.

Estas normas fueron escritas con el espíritu de que la calidad de un producto no nace de controles eficientes, si no de un proceso productivo y de soportes que operan adecuadamente. De esta forma es una norma que se aplica a la empresa y no a los productos de esta. Su implementación asegura al cliente que la calidad del producto que él esta comprando se mantendrá en el tiempo. En la medida que existan empresas que no hayan sido certificadas constituye la norma una diferenciación en el mercado. Sin embargo con el tiempo se transformará en algo habitual y se comenzará la discriminación hacia empresas no certificadas. Esto ya ocurre hoy en países desarrollados en donde los departamentos de abastecimiento de grandes corporaciones exigen la norma a todos sus proveedores. (20)

2.4 GARANTÍA DE CALIDAD “garantizar la calidad”

Se puede definir como “la suma total de actividades organizadas, que se adoptan con el objetivo de garantizar que los productos farmacéuticos, posean la calidad requerida para el uso al que están destinados.” Este sistema sustituye al concepto antiguo que suponía que la calidad era competencia únicamente del servicio de control de calidad del Laboratorio Farmacéutico. El objetivo del sistema de Garantía de Calidad es conseguir que todo salga bien desde el principio, con la ayuda de todo el personal del Laboratorio que participa en las distintas fases de consecución de un producto Farmacéutico. (3)

La Garantía de calidad solo se consigue si se cumple exactamente las **Buenas Prácticas de Manufactura**. El sistema de garantía de Calidad adecuado para la fabricación de medicamentos debe asegurar que:

- a. Los productos estén diseñados y elaborados de tal manera que se tenga en cuenta los requisitos de las BPM y otros códigos relacionados, tales como las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) y la buena práctica clínica (BPC), incluyendo el diseño y el desarrollo del producto.
- b. Las operaciones de producción y control estén claramente especificadas por escrito, y que se adapten a los requisitos de las BPM.
- c. Las responsabilidades administrativas estén claramente especificadas en las descripciones de trabajo.
- d. Se tomen las medidas necesarias para la fabricación, suministro y uso de materias primas y materiales de empaque adecuados.
- e. Se efectúen todos los controles necesarios de las materias primas, productos intermedios, productos a granel y otros controles, calibraciones y controles durante el proceso.
- f. El producto terminado sea procesado y controlado correctamente y de acuerdo con los procedimientos definidos.
- g. Los productos Farmacéuticos no sean vendidos ni suministrados antes de que las personas autorizadas hubieren certificado que cada lote de producción ha sido fabricado y controlado en concordancia con los requisitos establecidos en la normativa sobre otorgamiento del Registro Sanitario u otra regulación relativa a la producción, control y liberación de los productos Farmacéuticos .
- h. Se hubieren tomado medidas adecuadas para asegurar, en todo lo posible que los productos Farmacéuticos sean almacenados, distribuidos y manejados de tal forma que la calidad se mantenga durante todo el periodo de validez de dichos productos.
Y
- i. Se establezca un procedimiento de auto inspección y/o de auditoria de calidad, que permita evaluar regularmente la eficacia y aplicabilidad del sistema de garantía de calidad.(4)

2.4.1 BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA

Son en general, un conjunto de normas que cada laboratorio farmacéutico debe poner en práctica 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 al que se destine.

Este conjunto de medidas es muy amplio, abarcando las normas que deben afectar al: personal, locales, maquinarias, instalaciones, materias primas, producto terminado, fabricación, control de calidad, documentación y expedición de las especialidades.

Dicha normativa establece que todas las operaciones, proceso, métodos o técnicas, deben estar reguladas o escritas y deben ser cumplidas y supervisadas (5)

2.4.2 BUENAS PRACTICAS DE LABORATORIO

Las organizaciones públicas son responsables de proteger a los ciudadanos de materiales peligrosos. Para ello se necesitan datos analíticos de confianza y un seguimiento de todo el proceso, para poder juzgar sobre la seguridad de un producto. Las Buenas prácticas de laboratorio nacen de esta necesidad.

Las BPL están relacionados con la organización, proceso y condiciones bajo las que se planifican, realizan, controlan, registran e informan los estudios de los laboratorios. Las BPL pretenden promocionar la calidad y validez de los datos de análisis. Es decir si el trabajo experimental se dirige cumpliendo las BPL, debería ser posible para un inspector en un futuro, observar los registros del trabajo y determinar fácilmente, porqué, cómo y por quién se realizó el trabajo, quién llevaba el control, que equipamiento se utilizó, los resultados obtenidos, qué problemas aparecieron y cómo fueron resueltos.

Las BPL sirven para asegurar la validez de los estudios.

Las legislaciones nacionales, tienen la responsabilidad de establecer la seguridad y eficacia de los fármacos, así como de exigir a los fabricantes la seguridad de los alimentos y sus aditivos (6), (5)

2.4.3 CONTROL DE CALIDAD

Son actividades planeadas y diseñadas para proporcionar un producto de calidad.

Control de calidad, forma parte de las Buenas prácticas de manufactura, en el cual se encuentran involucrados: las especificaciones, el muestreo y los análisis, así como también los procedimientos de organización, documentación y autorización que aseguren que se lleven a cabo todas las pruebas pertinentes, autorizando el uso de materiales y la expedición de productos para venta, solo si se ha establecido que la calidad de dicho producto es satisfactorio.

Control de Calidad, no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar involucrado en todas las decisiones vinculadas con la calidad del producto. Se considera fundamental que control de calidad sea independiente del área de producción. (3) (7)

EL CONTROL DE CALIDAD

El control de calidad nace a finales de los años 20 de la mano de Walter Shewart, físico de Bell

Laboratorios, y sus gráficos de control tuvieron una especial relevancia en los años 50 y 60 (en algunos sectores incluso hoy en día). El proceso de control sería el siguiente:

1. Determinar que parámetro debe ser medido, y establecer su grado de "peligrosidad".
2. Establecer los límites superior e inferior entre los que puede variar el valor del parámetro para que un producto siga siendo aceptable.
3. Determinar el punto de control o lugar donde se recogen los datos.
4. Analizar los datos y determinar cuando un proceso esta fuera de control.
5. buscar las causas directas del fallo y corregirlas
6. comprobar que el proceso esta bajo control.

Incorporar la calidad

Se trata de asegurar que un proceso determinado realizará productos o servicios de acuerdo con los requerimientos de calidad. El cambio radical pasa de detectar los defectuosos a no producirlos. Se trata de hacer las cosas bien a la primera.

El factor característico es la recopilación y elaboración de documentos que plasmen “por escrito” todas las actividades y operaciones que deben realizarse para que un producto o servicio sea “perfecto”. Estos documentos constituyen el Manual de Calidad.

La principal ventaja de incorporar la calidad al producto y al proceso es que los defectos se detectan antes de que lleguen a producirse por lo que se garantiza una producción libre de defectos. (los defectos pasan de ser contados como partes por mil a partes por millón). Otras ventajas no menos importantes son la disminución directa de costes al eliminar los controles de calidad y hacer fluir la idea de “hacer las cosas bien a la primera” dentro del área directamente involucrada con la fabricación.

Calidad Total

La etapa final y a la que hemos querido llegar desde el principio es, hasta ahora, la última evolución del concepto de calidad total y se correspondería con la revisión “significativa” de las normas ISO 9000 realizada en el 2000.

Una vez conseguido lo anterior se puede continuar la mejora (y recibir los correspondientes

beneficios) si se implica de lleno toda la organización, no solamente las áreas más ligadas a la fabricación. La calidad debe fluir libremente por toda la organización.

Así pues en este punto acumulamos los beneficios anteriores y los supeditamos al objetivo final de lograr la satisfacción del cliente. Esto es:

- no se producen unidades defectuosas,
- se hace todo bien a la primera (ahora no solo los productos),
- se ha eliminado todo aquello que no añade valor al producto,
- se implementan sistemas de mejora continua potentes como el Kaizen o 6 σ
- se realizan productos/servicios diferentes para cada cliente o grupos de clientes (personalización)

Sistemas de ayuda al desarrollo rápido de nuevos productos adecuados desde su diseño a las necesidades del cliente, incluso anticipándose, de acuerdo con las capacidades de la empresa (QFD, AMFE, Técnicas de Taguchi, etc.), esto es, hacer muy bien lo que realmente se sabe hacer.

EFQM plantea un modelo para conseguir la Excelencia Empresarial basado en evaluar una serie de factores

Otros premios de especial relevancia fuera del contexto europeo son el norteamericano

Premio

Malcom Baldrige y los Premios Deming en Japón. (18)

2.5 VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

2.5.1 CONCEPTO DE VALIDACIÓN

Existen numerosas definiciones de Validación que expresan la misma idea. “Validar es comprobar y certificar, con evidencia convenientemente documentada, que un método, sistema o proceso, cumple y se desarrolla tal y como estaba previsto, dentro de intervalos definidos”. (1)

2.5.2 TIPOS DE VALIDACIÓN

2.5.2.1 Validación Prospectiva

Se realiza cuando la Verificación del cumplimiento de las condiciones establecidas para un proceso o método analítico, se llevan a cabo antes de la comercialización del producto. Este tipo de validación se aplica cuando se elabora un nuevo método analítico. Es típico en los laboratorios de investigación y desarrollo, y se realiza de acuerdo con un protocolo

perfectamente planificado. Comprende el estudio de todos los criterios necesarios para demostrar el buen funcionamiento del método.

2.5.2.2 Validación Retrospectiva

Se realiza cuando la idoneidad del proceso o método analítico, se basa en la garantía constatada a través de los datos analíticos del producto ya comercializado. Se aplica a métodos no validados previamente y de los que se tiene una amplia historia de resultados.

Este tipo de validación se aplica para métodos por: cromatografía líquida, Métodos espectrofotométricos y métodos volumétricos. (1)

2.5.2.3 Revalidación

La introducción de un cambio que pueda afectar la idoneidad del método analítico establecido por la validación, podrá exigir una nueva validación, es decir una revalidación total o parcial de dicho método analítico. Los criterios a estudiar se deciden en función del tipo de cambio efectuado.

Entre los motivos que exigen una nueva validación tenemos:

- Cambios importantes en la matriz del producto.
- Cambios importantes en el método analítico.
- Cambios en las especificaciones. (1),(6)

2.5.3 ¿POR QUÈ VALIDAR?

La Validación de un método analítico, garantiza la calidad del medicamento, así mismo es necesaria porque:

- ✓ Proporciona un alta grado de confianza, seguridad en el método analítico y en la calidad de los resultados.
- ✓ Permite un conocimiento profundo del método, así como de sus características de funcionamiento. Este conocimiento y seguridad en el método analítico que han sido validado, se traduce en: Disminución en el número de fallas y repeticiones, con el consiguiente ahorro de los costos asociados, y consecuentemente cumplir con los plazos previstos de análisis.

2.5.4 PARÁMETROS DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS.

Las características de desempeño del método analítico se expresa en función de los siguientes parámetros analíticos: (8)

2.5.4.1 Selectividad

La selectividad, es la capacidad del método para evaluar únicamente el principio activo íntegro de forma exacta y específico, en presencia de los componentes que puedan esperar estar presentes, como por ejemplo: impurezas, productos de degradación y componentes de la matriz

2.5.4.2 Linealidad

La linealidad de un método analítico es su capacidad para demostrar que los resultados de la prueba son directamente proporcionales (o se convierten en directamente proporcionales mediante una transformación matemática bien definida) a la concentración del analito dentro de un rango dado.

2.5.4.3 Precisión

La precisión de un método analítico, es el grado de concordancia de los resultados de la prueba, cuando el método se aplica repetidamente a múltiples tomas de una muestra homogénea.

La precisión puede ser medida, ya sea por el grado de reproducibilidad o de repetibilidad del método analítico, bajo condiciones operativas normales. En este contexto definimos:

Reproducibilidad.- Se refiere al uso del procedimiento analítico en diferentes laboratorios.

Precisión intermedia.- Expresa la variación dentro de un mismo laboratorio, en diferentes días, o con diferentes analistas o equipos.

2.5.4.4 Exactitud

La exactitud de un método analítico, es la proximidad entre los resultados obtenidos por ese método y el valor real.

La exactitud de un método analítico debe establecerse a lo largo de todo un rango.

2.5.4.5 Rango

El rango de un método analítico, es el intervalo entre los niveles superior e inferior(incluyendo estos valores), en el que se ha demostrado un nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad del método tal cual esta escrito.

2.5.4.6 Limite de detección.

El límite de detección es una característica de las pruebas de límite. Es la cantidad mas baja de analito que puede detectarse, pero no necesariamente cuantificarse, bajo las condiciones experimentales establecidas. De esta manera, las pruebas de limite solamente fundamenta que la cantidad del analito esta por encima o por debajo de un nivel de seguridad.

2.5.4.7 Limite de cuantificación

El límite de cuantificación es una característica de las valoraciones cuantitativas de compuestos que se encuentran en baja concentración en la matriz de una muestra, como por ejemplo impurezas en materias primas y productos de degradación en productos farmacéuticos terminados. Es la cantidad menor de analito que puede determinarse con precisión y exactitud aceptable en una muestra, bajo las condiciones experimentales establecidas.

2.5.4.8 Fortaleza

La fortaleza de un método analítico es el grado de reproducibilidad para obtener resultados en el análisis de una misma muestra bajo condiciones variadas, tales como diferente laboratorios, diferentes analistas, diferente instrumento, diferentes lotes, diferentes reactivos, diferentes tiempos de análisis, diferente temperatura, diferentes días, etc. La Fortaleza es normalmente expresada como la falta o carencia de influencia de las variables ambientales u operacionales en los resultados del método analítico. La Fortaleza es una medida de la REPRODUCIBILIDAD de los resultados obtenidos variando las condiciones normales de análisis de laboratorio en laboratorio o de analista en analista.

2.5.4.9 Robustez

La robustez de un método analítico es la medida de su capacidad para permanecer inafectado por pequeñas variaciones deliberadas en el método y provee un indicio de su veracidad durante su uso normal.

2.5.5 CRITERIOS DE VALIDACIÓN A ESTUDIAR EN FUNCIÓN DEL TIPO DE MÉTODO ANALÍTICO.

El procedimiento de los ensayos varía de acuerdo a las determinaciones que se quieren evaluar. Considerando esta variedad para los ensayos, es lógico que diferentes métodos requieran diferentes esquemas de validación. Este capítulo abarca sólo las más comunes:

TIPO I.

Métodos analíticos para cuantificar el componente activo o componentes mayores del producto farmacéutico terminado (incluyendo conservadores)

TIPO II.

Métodos analíticos para la determinación de impurezas en un bulk de sustancias o componentes de degradación en producto terminado. Aquí se determina valores límites para el control de impurezas.

Pueden ser pruebas cuantitativas o una prueba cualitativa para determinar si la impureza está presente en la muestra por encima o por debajo de un valor límite especificado. Cualquiera de los dos pretende reflejar las características de pureza de la muestra.

TIPO III

Método analítico para determinar las características de desempeño del producto terminado (por ejemplo: Disolución, Liberación del principio activo)

TIPO IV

Prueba de identificación. Se realiza para asegurar la identidad de un analito en una muestra comparando con un estándar de referencia.

En la tabla I se observa que los ensayos para cada categoría requieren diferentes tipos de análisis:

Los ensayos y resultados generales ya están establecidos (por ejemplo: Titulación, determinación de agua, LAL) y deber ser revalidados para verificar su exactitud (y ausencia de posibles interferencias) cuando son usados para un producto nuevo o materia prima.

La validez de un método analítico puede ser verificada solamente por estudios de laboratorio. Por lo tanto, la documentación completa de tal estudio es un requerimiento básico para determinar si un método es adecuado para aplicar su determinación. La documentación apropiada debe acompañarse de alguna propuesta para nuevos procedimientos o revisión de procedimientos analíticos. (8) (9).

TABLA 2.1 PARAMETROS DE DESEMPEÑO DE LOS PROCEDIMIENTOS ANALITICOS VALIDABLES.

PARAMETROS DE DESEMPEÑO ANALITICO	ENSAYO TIPO I	ENSAYO TIPO II	ENSAYO TIPO III		ENSAYO TIPO IV
			CUANTITATIVAS	PRUEBAS LIMITES (IMPUREZAS)	
1. EXACTITUD	SI	SI	*	*	NO
2. PRECISION	SI	SI	NO	SI	NO
3. SELECTIVIDAD	SI	SI	SI	*	SI
4. LIMITE DE DETECCIÓN	NO	NO	SI	*	NO
5. LIMITE DE CUANTIFICACION	NO	SI	NO	*	NO
6. LINEALIDAD	SI	SI	NO	*	NO
7. RANGO	SI	SI	*	*	NO

(*) Puede requerir, dependiendo de la naturaleza del ensayo

2.6 CALIFICACION DEL INSTRUMENTAL

La calificación es una premisa necesaria para poder validar. Es la comprobación formal, sistemática y documentada de que el equipo es el más adecuado para los fines previstos. Para llevar a cabo la misma se procede a la calibración del equipo y a la comprobación de métodos y sistemas.

La validación del equipo HPLC es en esencia la verificación del rendimiento del instrumento elegido para una técnica analítica en particular, así como el software y el hardware que lo controla.

La calificación del equipo se describe a continuación: (6)

2.6.1 CALIFICACIÓN DEL HPLC

Los parámetros a evaluar en un sistema HPLC se encuentran detallados en la tabla II.

2.6.1.1 CALIFICACION DE INSTALACION (IQ)

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

- nombre del equipo.
- Nombre del fabricante, modelo o tipo.
- Número de serie.
- Fecha en la que fue recibido
- Condiciones en las que fue recibido (nuevo o usado)
- Aspectos verificados para su aceptación de recepción.
- Fecha en la que el equipo fue puesto en servicio por el laboratorio.
- Localización del equipo en el laboratorio.
- Instructivo de operación
- Instructivo de mantenimiento.

2.6.1.2 CALIFICACION OPERACIONAL (OQ)

Es la verificación de que los equipos funcionan en la forma esperada y son capaces de operar satisfactoriamente, sobre todo en el rango de los parámetros operacionales para los que han sido diseñados. Es realizado por un técnico calificado.

Tabla 2.2. Parámetros a evaluar en un Sistema HPLC

Módulo	Parámetro	Importante para:
Bomba	Reproducibilidad de flujo Precisión de gradiente	Reproducibilidad /TR/A/H Transferencia del método
Inyector	Reproducibilidad Residuo de muestra	Precisión de resultados Exactitud de precisión de resultados
Horno	Reproducibilidad de T°	TR/A/H/forma de pico
Detector	Ruido Energía de lámpara Relación señal/ruido Precisión de longitud de onda Linealidad	Sensibilidad Sensibilidad Sensibilidad Sensibilidad, Transferencia de datos Precisión de resultados
Columna mas sistema completo	Forma de pico Asimetría de pico TR, Resolución, platos teóricos	Proceso de datos, identifi., reproduc. Proceso de datos, identifi., reproduc Proceso de datos, identifi., reproduc

2.6.1.3 CALIFICACION DE PERFORMACE (PO)

Se realiza para demostrar la efectividad y reproducibilidad del proceso, bajo condiciones normales de operación, y bajo condiciones límites de operación. **Es verificado por el usuario**, trabajando con estándares certificado: por ejemplo metilparabeno.

2.6.2 CALIBRACION DE EQUIPOS.

Los instrumentos de medida deben aportar datos fiables. la calibración de los instrumentos de control se establece frente a estándares oficiales o de carácter privado de solvencia reconocida. Los datos de calibración deben reflejar la precisión y exactitud del aparato de medida, incluyendo además los factores de corrección adecuados.

2.6.3 VERIFICACION O COMPROBACION DE EQUIPOS.

Es el examen a un instrumento para verificar el cumplimiento de sus especificaciones.

Por ejemplo para un equipo HPLC puede ser:

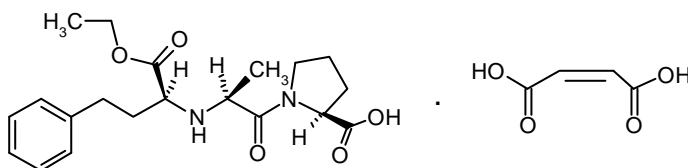
- Ruido en la línea base del detector.
- Precisión en la inyección (automático)
- Reproducibilidad del tiempo de retención de una bomba. etc

2.7 ENALAPRIL MALEATO

2.7.1 Propiedades físicas y químicas

Formula molecular: $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$

Formula Estructural:



Denominación química: L-Prolina, 1-[N-[1-(etoxicarbonil)-3-fenilpropil]-L-alanil]-, (S)-, (Z)-2-butenedioato (1:1).

Peso molecular: 492,52 g/mol

Punto de fusión: 143° - 144,5° C

Descripción: Polvo cristalino blanco. Funde a 144° C.

Solubilidad: Prácticamente insoluble en solventes orgánicos no polares, ligeramente soluble en solventes orgánicos semipolares, parcialmente soluble en agua, soluble en etanol, libremente soluble en metanol y dimetilformamida.

2.7.2 Propiedades Farmacológicas

El Enalapril Maleato, es un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina indicada en el tratamiento de hipertensión e insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). El enalapril no es un profármaco altamente activo y, como tal, debe sufrir hidrólisis por esterasas del hígado para producir el ácido dicarboxílico original activo, enalaprilato. Este último es un inhibidor muy potente de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

El enalapril reduce la conversión de angiotensina I en angiotensina II aumenta secundariamente la concentración de renina plasmática y reduce la de aldosterona, también disminuye la resistencia arterial periférica. En la ICC disminuye la poscarga, la presión capilar pulmonar en cuña, la precarga y la resistencia vascular pulmonar, mejora el gasto cardiaco y la tolerancia al ejercicio.

El Enalapril se absorbe con rapidez por vía oral y tiene biodisponibilidad oral alrededor de 60% (que no se reduce por los alimentos). Si bien las concentraciones plasmáticas máximas ocurren antes de una hora las cifras de enalaprilato no alcanzan un máximo sino hasta las tres o cuatro horas. El Enalaprilato posee una vida media plasmática de 1,3 hora; no obstante, debido al enlace estrecho con la ECA, tiene vida media plasmática de unas 11 horas. Casi todo el fármaco se elimina por los riñones ya sea como enalapril intacto o como enalaprilato.

La dosificación oral del enalapril varía de 2.5 a 40 mg/d (dosificación única o dividida) 2,5 y 5mg/d son apropiados en el inicio del tratamiento contra la ICC e hipertensión, respectivamente. (13), (14).