



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA  
BARCELONATECH  
Escola d'Enginyeria de Barcelona Est

TRABAJO DE FINAL DE MÁSTER

**Máster en Ingeniería Química**

**DISEÑO DE UN SISTEMA DE GARANTÍA DE CALIDAD DE  
PRODUCTO EN ENTORNO FARMACÉUTICO**



**Memoria**

**Autora:** Alicia Carneado Moreno  
**Director:** Juan Jesús Pérez González  
**Departamento:** Ingeniería Química  
**Convocatoria:** Julio 2021



## **Resumen**

El presente trabajo de final de máster consiste en diseñar un sistema de garantía de calidad para la fabricación de medicamentos en entorno farmacéutico. Para ello, se definen las regulaciones aplicables que deben cumplirse, se proporciona un caso problema con GAPs detectados de potenciales incumplimientos en relación a las NCF y se propone un plan de remediación para mitigar dichos GAPs, para así obtener un sistema de garantía de calidad robusto que pueda asegurar la calidad del producto fabricado antes de llegar al paciente.

## Resum

El present treball de fi de màster consisteix en dissenyar un sistema de garantia de qualitat per a la fabricació de medicaments en entorn farmacèutic. Per a dur-ho a terme, es defineixen les regulacions aplicables que han de complir-se, es proporciona un cas problema amb GAPs detectats de potencials incompliments en relació a les NCF i es proposa un pla de remediació per mitigar aquests GAPs i així obtenir un sistema de garantia de qualitat robust que pugui assegurar la qualitat del producte fabricat abans d'arribar al pacient.

## **Abstract**

The current final master's degree project consists in designing a quality assurance system for the manufacturing of medicines in a pharmaceutical environment. For that, the applicable regulations that must be complied are defined. In addition, a problem case is presented with GAPS detected about non-compliances of GMPs and a remediation plan is proposed to mitigate these GAPS in order to obtain a robust quality assurance system that assures the product quality prior to arrive to the patient.



## **Agradecimientos**

Quiero agradecer a la empresa donde trabajo actualmente Boehringer Ingelheim y, en especial a mis compañeros y jefes de departamento, toda la experiencia conseguida en estos 8 años que llevo trabajando con ellos ya que he adquirido importantes conocimientos sobre la industria farmacéutica y su regulación en el mundo laboral.





## **Glosario**

**AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

**BPF:** Buenas prácticas de fabricación

**CAPA:** Corrective Action Preventive Action

**CPV:** Continued Process Verification

**CSV:** Computer System Validation

**EC:** Comunidad Europea

**EEE:** Espacio Económico Europeo

**EHS:** Environment, Health & Safety

**EMA:** European Medicines Agency

**FDA:** Food and Drug Administration (USA)

**GMP:** Good Manufacturing Practices

**ICH:** International Council of Harmonisation

**IPC:** In-process control

**NCF:** Normas de Correcta Fabricación

**OOE:** Out of Expectation

**OOS:** Out of Specification

**OOT:** Out of Trend

**Ph. Eur:** European Pharmacopoeia

**PQR:** Product Quality Review

**QA:** Quality Assurance (Aseguramiento de la Calidad)

**QAA:** Quality Assurance Agreement

**QC:** Quality Control (Control de Calidad)

**QP:** Qualified Person (Director Técnico)

**UE:** Unión Europea

**USP:** United State Pharmacopoeia

**VMP:** Validation Master Plan



# Índice

|   |            |
|---|------------|
| <b>RESUMEN</b>  | <b>I</b>   |
| <b>RESUM</b>  | <b>II</b>  |
| <b>ABSTRACT</b>   | <b>III</b> |
| <b>AGRADECIMIENTOS</b>  | <b>V</b>   |
| <b>GLOSARIO</b>   | <b>VII</b> |
| <b>1. INTRODUCCIÓN</b>  | <b>11</b>  |
| 1.1. Objetivos del trabajo .....  | 11         |
| 1.2. Alcance del trabajo .....  | 11         |
| <b>2. NORMATIVAS APLICABLES Y ORGANISMOS REGULADORES</b>                      | <b>12</b>  |
| <b>3. CONCEPTOS BÁSICOS DE LAS GMP</b>  | <b>14</b>  |
| <b>4. SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICO</b>                                     | <b>15</b>  |
| 4.1. Descripción de elementos que componen el Sistema de Calidad Farmacéutico | 21         |
| 4.1.1. Elementos facilitadores .....  | 21         |
| 4.1.2. Sistemas de calidad.....   | 24         |
| 4.1.3. Sistemas de producción.....  | 32         |
| <b>5. PLANTEAMIENTO DE UN CASO PROBLEMA Y ANÁLISIS DE RIESGO</b>              | <b>38</b>  |
| <b>6. DISEÑO DE UN PLAN DE REMEDIACIÓN</b>                                    | <b>41</b>  |
| <b>7. ANÁLISIS DEL IMPACTO AMBIENTAL</b>                                      | <b>42</b>  |
| <b>8. PRESUPUESTO Y ANÁLISIS ECONÓMICO</b>                                    | <b>44</b>  |
| <b>9. DECISIÓN FINAL DEL QP SOBRE EL LANZAMIENTO DEL PROYECTO</b>             | <b>45</b>  |
| <b>CONCLUSIONES</b>   | <b>46</b>  |
| <b>BIBLIOGRAFÍA</b>   | <b>47</b>  |

# **1. Introducción**

## **1.1. Objetivos del trabajo**

El objetivo del presente trabajo es diseñar un sistema de garantía de calidad de producto robusto en entorno farmacéutico que cumpla con las regulaciones vigentes para asegurar la calidad de los medicamentos de uso humano fabricados y que no tenga ningún tipo de impacto negativo en el paciente.

## **1.2. Alcance del trabajo**

En este trabajo se define en qué consiste un sistema de garantía de calidad farmacéutico para fabricar un medicamento de uso humano y los puntos que debe contener para cumplir con las regulaciones vigentes.

Como punto de partida se propone un escenario con GAPs identificados de falta de cumplimiento de las GMPs y, en contramedida, un plan de mitigación para solventar dichos puntos de incumplimiento.

Asimismo, se evalúa su impacto ambiental y el análisis económico de lo que costaría implementarlo.

## 2. Normativas aplicables y organismos reguladores

En España, el organismo que regula y controla la correcta fabricación de medicamentos de uso humano y veterinario y, de productos sanitarios, es la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). La AEMPS es una agencia estatal de España creada como organismo autónomo del Ministerio de Sanidad que a su vez sigue las directrices de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), cuya función es proteger y promover la salud humana y animal mediante la evaluación y el seguimiento de los medicamentos en la Unión Europea (UE) y el Espacio Económico Europeo (EEE).

Las NCF de la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS) son una trasposición de las normas europeas de la EMA.

La Comisión Europea adoptó dos Directivas que establecen los principios y directrices de las NCF de Medicamentos:

- Directiva 2003/94/CE de medicamentos y medicamentos en investigación de uso humano
- Directiva 91/412/CEE de medicamentos veterinarios

La transposición de las citadas Directivas al ordenamiento jurídico español se realizó a través del Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación que, en su capítulo IV, recoge los principios y directrices de las NCF.

Por otra parte, también deben tenerse en cuenta las guidelines ICH. La Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (o ICH, por sus siglas en inglés) es un proyecto que reúne a las autoridades reguladoras de medicamentos en Europa, Japón y Estados Unidos de América y las farmacéuticas para discutir aspectos científicos y técnicos de registro de productos farmacéuticos.

Su objetivo es reducir o evitar la necesidad de duplicar las pruebas llevadas a cabo durante la investigación y desarrollo de nuevos fármacos, recomendar maneras de lograr una mayor armonización en la interpretación y aplicación de las directrices técnicas y requisitos para obtener registros. La Armonización debe conducir a:

- Economizar recursos humanos, animales y materiales
- Fomentar la eliminación de demoras innecesarias en la disponibilidad de nuevos medicamentos
- Mantener garantías de calidad, seguridad y eficacia
- Crear restricciones para proteger la salud pública

El resultado principal de la Conferencia sobre la armonización fueron las directrices de buenas prácticas clínicas. Las directrices de la ICH se han adoptado como ley en varios países, pero sólo son utilizadas como guías por la FDA.

Además de la ICH, si se comercializa para el mercado americano, deberán seguirse las CFR (Code of Federal Regulations) reguladas por la FDA (Food and Drug Administration) que son las normas de correcta fabricación que utilizan en USA.

### 3. Conceptos básicos de las GMP

El concepto GMP (Good Manufacturing Practices) es la denominación internacional de las Normas de Correcta Fabricación (NCF) o Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) en Europa y son aplicables a las operaciones de fabricación de medicamentos, cosméticos, productos sanitarios, alimentos y drogas, tanto de uso humano como veterinario, en sus formas definitivas de venta al público incluyendo los procesos a gran escala en hospitales y la preparación de suministros para el uso de ensayos clínicos para el caso de los medicamentos.

Estas normas se encuentran incluidas dentro del concepto de garantía de calidad y constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen de forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. Las reglamentaciones que rigen las NCF tienen por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica.

Las NCF aplican a todos los estadios de la vida del producto, desde la fabricación del medicamento en fase de investigación, la transferencia de tecnología, su fabricación comercial, hasta la discontinuación del medicamento. Sin embargo, el Sistema de Calidad Farmacéutico puede extenderse al periodo de desarrollo farmacéutico, como se describe en la ICH Q10, que, aunque opcional, debe favorecer la innovación y la mejora continua, y fortalecer la unión entre el desarrollo farmacéutico y las actividades de fabricación.



Figura 3.1. Manual de las NCF Europeas

## **4. Sistema de Calidad farmacéutico**

Toda empresa farmacéutica dispone de un sistema de calidad para la producción de sus medicamentos. La Dirección de la compañía define y establece la estrategia de Calidad que debe gobernar en las distintas Unidades Operativas. En ella se definen objetivos e iniciativas clave.

Dentro de la estrategia de Calidad, las principales funciones de la Unidad de Calidad son:

- Desarrollar e implementar una estrategia de calidad armonizada con la estrategia de negocio de la Planta de acuerdo a la política de Calidad de la compañía.
- Dotar a la Planta de los requerimientos de calidad y cumplimiento necesarios.
- Asegurar una correcta gestión de los riesgos de proceso en cuanto a calidad y cumplimiento regulatorio que puedan surgir.
- Asegurar que los estándares y Sistemas de Calidad están diseñados acorde con los requerimientos vigentes, así como correctamente implementados y en mejora continua.
- Actuar como propietario de los sistemas informatizados relevantes de Calidad.

Toda planta farmacéutica debe realizar lo que se denomina Quality Oversight que es el Sistema de Supervisión de la Calidad de la Planta. Éste consiste en un conjunto de procedimientos, así como elementos de monitorización e interacción con las principales operaciones, que permiten asegurar la integración de los conceptos y requerimientos de Calidad en todos los procesos relevantes y contribuyen al mantenimiento de Calidad Farmacéutica de la Planta.

La Unidad de Calidad aprueba las especificaciones de fabricación y de producto acabado que permiten tener un proceso y un producto con la calidad requerida y bajo supervisión desde su fabricación hasta su liberación. Así mismo, Calidad también es la responsable de la aprobación final individual de cada lote para su liberación al mercado o canal de distribución internacional.

Ante los problemas adversos que puedan surgir, se debe reaccionar y tomar medidas inmediatas y apropiadas, ya sean problemas relacionados con el producto, con el proceso, con los sistemas o con la distribución, entendidos como incidentes graves de naturaleza excepcional que no han sido evitados por el Sistema de Calidad Farmacéutica.

Se aborda a través de un correcto flujo de comunicación y escalado, incluyendo el reporte a la alta dirección según la naturaleza del evento, con el objetivo de poder gestionar con eficacia y rapidez

cualquier situación que surja. Todo ello dirigido a minimizar cualquier impacto no deseado y proteger la seguridad y la salud del paciente.

A continuación se muestra el esquema de lo que se compone un sistema de calidad en una industria farmacéutica:

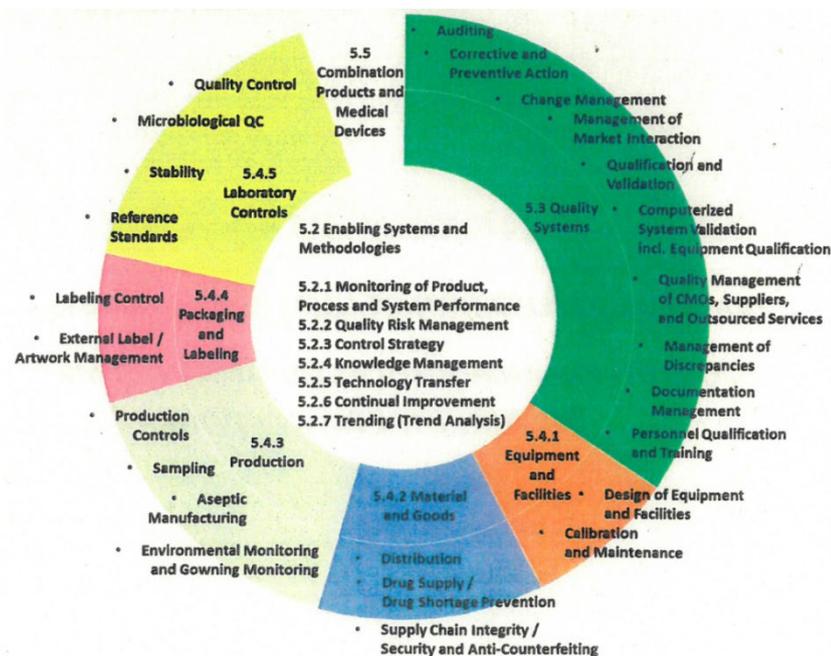


Figura 4.1. Diagrama del Sistema de Calidad Farmacéutico

La compañía debe disponer de un organigrama con departamentos, funciones y responsabilidades específicas que aseguren la correcta fabricación del producto. Toda compañía farmacéutica se organiza de la siguiente manera:

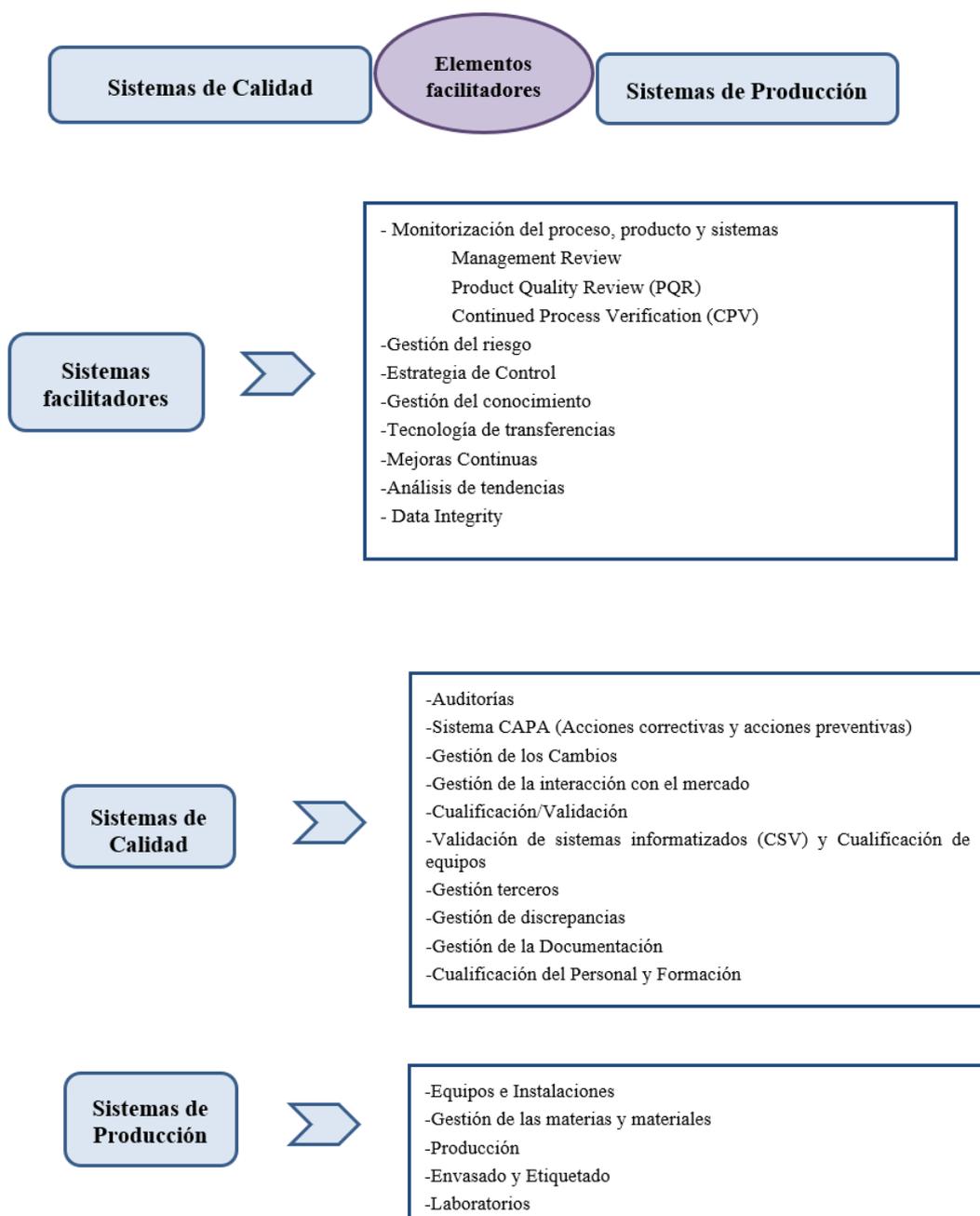
| FUNCIÓN        | RESPONSABILIDADES  |
|----------------|--|
| Alta Dirección | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Establecer la Política de Calidad y resto de regulaciones como documentos guía.</li> <li>- Asegurar el establecimiento y la independencia de las funciones de Calidad relevantes, y su organización y autoridad correspondientes.</li> <li>- Establecer y conducir hacia objetivos de calidad mediante un proceso en cascada con todos los empleados.</li> <li>- Proveer de los recursos y formación necesarios.</li> </ul> |

| FUNCIÓN          | RESPONSABILIDADES  |
|------------------|--|
|                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Asegurar las actividades necesarias para implementar y adherirse a la Política de Calidad y definir, comunicar, presupuestar y soportar el Sistema de Calidad Farmacéutico a todos los niveles de la compañía.</li> <li>- Llevar a cabo las revisiones de los procesos según la estructura definida, y asegurar el buen funcionamiento de la revisión por parte de la Dirección. (Management Review)</li> <li>- Asegurar las reuniones de Annual Discussions (reuniones de fijación de objetivos con la dirección corporativa) y establecer otras reuniones para definir objetivos involucrando a los representantes de Calidad.</li> </ul> |
| Resto Management | <p>Es responsabilidad de toda la cadena de mando:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Establecer y adherirse a los estándares de cumplimiento.</li> <li>- Crear y mantener un entorno donde la cultura de mejora continua y de decisiones de calidad es reconocido y recompensado.</li> <li>- Proveer de los recursos necesarios para realizar y prever las actividades y mejorar de manera continua la efectividad del Sistema de Calidad Farmacéutico.</li> </ul>   |
| Gerente Calidad  | <p>Asegurar que los productos son fabricados, liberados y distribuidos en cumplimiento con la Autorización de Fabricación y requerimientos GMP aplicables.</p> <p>El Gerente de Calidad puede delegar sus funciones, pero mantiene la última responsabilidad.</p>  |

| FUNCIÓN                                   | RESPONSABILIDADES   |
|---|---|
| Unidad de Calidad y sus roles específicos | <p>Principios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Las responsabilidades de la Unidad de Calidad no pueden ser delegadas fuera de la unidad de Calidad.</li> <li>- La Unidad de Calidad es la responsable de definir, implementar, gestionar y controlar todos los sistemas de calidad.</li> <li>- La Unidad de Calidad es la última responsable de las decisiones de Calidad y Cumplimiento.</li> </ul> <p>Debe tener funciones de QA y QC dentro de la estructura organizacional aprobada.</p> <p>Para asegurar que no hay conflictos de intereses entre las responsabilidades regulatorias y las actividades diarias, la organización debe ser independiente y debe asegurar que la fabricación y distribución de todos los productos cumplen con todos los requerimientos regulatorios y definidos en las normativas internas.</p> |
| Dirección Técnica                         | <p>Certificar cada lote de producto acabado previa a su liberación para el mercado y/o estudios clínicos.</p> <p>La Dirección Técnica tiene la decisión final sobre la aceptación o rechazo de todos los productos.</p>   |
| Director Gerente Planta                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Asegurar que todos los empleados se adhieren a la Calidad y los estándares de cumplimiento, incluyendo el Data Integrity.</li> <li>- Crear y mantener un entorno en el que la mejora continua y las decisiones de calidad son reconocidas y recompensadas.</li> <li>- Asegurar que la Unidad de Calidad está adecuadamente dimensionada en personal y recursos y que sea independiente para tomar sus responsabilidades especialmente en decisiones GMP.</li> <li>- Proveer de los recursos necesarios para mantener y mejorar continuamente la efectividad del sistema de Calidad.</li> </ul>   |

| FUNCIÓN  | RESPONSABILIDADES   |
|--|---|
| Site Management (Dept. responsable de las instalaciones de la empresa) | <p>Asegurar de manera conjunta que todos los sistemas y procedimientos en vigor cumplen con los requerimientos GMP.</p> <p>Establecer, mantener y asegurar la implantación del Sistema de Calidad Farmacéutico.</p>   |
| Todo el personal   | <p>Todo el personal es responsable de la Calidad del producto.</p> <p>Es responsabilidad de cada empleado actuar inmediatamente ante cualquier acto que pueda tener impacto en la Calidad del producto o "Compliance":</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Comunicación en caso de observar que algo está mal o incorrecto.</li><li>- Resolver las incidencias que están bajo su control y sus responsabilidades.</li><li>- Escalar las incidencias que estén fuera de su control y responsabilidades a su superior que al mismo tiempo éste consultará a la Unidad de Calidad si aplica.</li></ul> |

Todo esto se consigue gracias a los sistemas de calidad definidos en la empresa. Los elementos integrantes de un sistema de calidad farmacéutico son los siguientes:



**Figura 4.2.** Elementos integrantes de un sistema de calidad farmacéutico

Todos los elementos del Sistema de Calidad Farmacéutico se despliegan durante todo el proceso productivo de la Planta.

## 4.1. Descripción de elementos que componen el Sistema de Calidad Farmacéutico

### 4.1.1. Elementos facilitadores

#### Monitorización del proceso, producto y sistemas

Los indicadores de calidad transforman los objetivos de calidad a un valor cuantificable, de esta manera se puede monitorizar el nivel de Calidad establecido en la Planta, para poder actuar y tomar decisiones cuando corresponda.

Periódicamente dichos indicadores se reportan y analizan en el foro adecuado junto con las tendencias más significativas, extraídas de los análisis que se llevan a cabo en los distintos sistemas. El objetivo es mejorar el comportamiento de los procesos y verificar la correcta implementación de los Sistemas de Calidad Farmacéuticos y sus elementos.

#### Management Review

Mediante estas reuniones, se despliegan las responsabilidades de la dirección para la gobernanza del Sistema de Calidad Farmacéutico, asegurando su idoneidad, cumplimiento, efectividad y de este modo garantizar los procesos de producción y la calidad del producto a lo largo de todo su ciclo de vida.

A través del Management Review, Dirección Gerencia y los Responsables de los diferentes departamentos evalúan las conclusiones de las revisiones periódicas de la efectividad del Sistema de Calidad, de la calidad del Producto, de los procesos y de los servicios, así como la revisión de los problemas de Calidad y Cumplimiento, con el objetivo de alinear objetivos, establecer políticas y asignar los recursos necesarios.

#### Product Quality Review (PQR)

Con la revisión de la calidad se alcanza y mantiene un estado de control en los procesos de producción y asegura que de ellos se obtienen unos productos con la calidad requerida y que cumplen con las especificaciones definidas.

Existe un plan de realización de los PQRs que garantiza que dichos informes se realizan para cada producto. Con estos informes se verifica la consistencia del actual proceso de fabricación y la idoneidad de las especificaciones vigentes para evaluar posibles tendencias e identificar posibles mejoras.

#### Continued Process Verification (CPV)

El objetivo de la verificación continua del proceso es la garantía continua de que el proceso permanece en un estado de control durante la fabricación comercial. El objetivo del programa de monitoreo en curso es recolectar y analizar datos de productos y procesos relacionados con la calidad del producto. Los parámetros y atributos relevantes para el programa de monitoreo se eligen en base al Resumen de la estrategia de control, donde se definen los parámetros mínimos necesarios. Adicionalmente, otros parámetros del proceso también podrían ser monitoreados para aumentar la comprensión del proceso, siguiendo el análisis de riesgo de cada producto.

#### Gestión del riesgo

La Gestión de los riesgos ayuda identificar, controlar, revisar y valorar científicamente de forma sistemática, los riesgos potenciales que puedan afectar a la calidad de un producto durante todo su ciclo de vida. Ello proporciona un control y una continua mejora del proceso de fabricación y la calidad final del producto.

De forma general la gestión de riesgos se puede aplicar en dos escenarios distintos:

- Usarse de modo preventivo para anticipar peligros o riesgos antes de que ocurran.
- Herramienta para la gestión del impacto de los incidentes que ya han ocurrido.

Los resultados derivados de su aplicación deben discutirse en los foros de calidad adecuados para asegurar su comunicación a la dirección y al resto de personal.

#### Estrategia de control

Se trata de un concepto global que aplica a lo largo de todo el ciclo de vida de un producto desde su desarrollo hasta su discontinuación. Permite “construir” la calidad de nuestros productos.

#### Gestión del conocimiento

Consiste en la metodología sistemática de obtener, analizar, almacenar y difundir información relacionada con los productos, los procesos de fabricación y actividades asociadas, para así poder

mantener el “know how” del producto, materializarlo en procedimientos y adecuar la formación al personal involucrado, incluyendo los procesos de toma de decisiones.

### Tecnología de transferencia

El proceso modular de transferencias define todas las actividades de transferencia de conocimiento, especificaciones de análisis y procesos de fabricación. Este proceso establece responsabilidades, elementos esenciales y requerimientos para la aprobación de transferencias.

### Mejora continua

Los requerimientos regulatorios globales y los requerimientos de los clientes están en constante cambio y evolución, es por eso que las mejoras continuas deben estar presentes para que el Sistema de Calidad Farmacéutico se mantenga vigente y pueda ajustarse a las necesidades de futuro.

### Análisis de tendencias

Las tendencias son un punto importante y esencial dentro del Sistema de Calidad Farmacéutico que permiten realizar una revisión de la calidad y actuar cuando proceda, ya sea mediante los informes de revisión anuales de la calidad del producto (PQRs), los indicadores y los distintos análisis de tendencias que se llevan a cabo en los diferentes sistemas de calidad (desviaciones, reclamaciones, auditorías...).

### Integridad de datos

El programa de Data Integrity permite establecer los conceptos básicos de Data Integrity a aplicar en la compañía y ayudar a asegurar la integridad de los datos y metadatos con relevancia GMP durante todo el ciclo de vida de los mismos, siguiendo los principios de ALCOA+\*.

\*

Atribuible: identificar inequívocamente el originador

Legible: ser leído claramente e interpretado

Contemporáneo: tiempo preciso en que se realiza la actividad

Original: el dato original

Accurate/Exacto: capacidad de un sistema/proceso de generar registros originales, libres de error, confiables y fidedignos

+: Completo, Consistente, Perdurable, Accesible

Se aplica tanto a sistemas electrónicos como aquellos soportados por registros en formato papel, desde la creación del dato hasta la conservación y eliminación del mismo después del periodo de retención determinado.

#### **4.1.2. Sistemas de calidad**

##### Auditorías

Mediante las auditorías internas se evalúa el nivel de cumplimiento de los requerimientos GMP establecidos para los distintos departamentos de la Planta Farmacéutica.

Para ello se mantiene un programa anual de auditorías y se define un grupo de auditores adecuado y cualificado para poder llevar a cabo dichas auditorías. La Unidad de Calidad supervisa que se cumpla el plan definido. Todas las observaciones resultantes de estas auditorías son recogidas y monitorizadas a través de sus correspondientes CAPAs.

La clasificación de las observaciones detectadas en una auditoría según impacto se define de la siguiente manera:

##### Observación crítica:

Las observaciones críticas son extremadamente graves. Éstas pueden requerir que las operaciones involucradas cesen hasta que las acciones correctivas se implementen.

Las observaciones críticas requieren de acciones correctivas/preventivas inmediatas por parte de los auditados.

Una observación crítica es una deficiencia GMP:

- Que ha producido o conduce hacia un riesgo considerable de producir un producto perjudicial para pacientes (p.ej. mezclas y contaminaciones cruzadas).
- Que compromete la validez/integridad de los datos.
- Que representa fraude.
- Que representa una violación crítica de los contratos.

Observación mayor:

Las observaciones mayores detectadas no son críticas, pero sí graves. Éstas requieren actividades correctivas/preventivas rápidas por parte de los auditados.

Una observación mayor es una deficiencia GMP:

- Que ha producido o puede producir un producto que no cumple con su autorización de comercialización.
- Que puede impactar negativamente en la calidad y reducir la funcionalidad del producto sin producir ningún daño al paciente.
- Que indica una desviación mayor de las GMPs y puede producir lotes fallidos de producto o acciones regulatorias.
- Una combinación de observaciones menores en la misma área o sistema que indican un error mayor de funcionamiento del mismo.

Observación menor:

Las observaciones menores detectadas no son todavía graves, pero pueden convertirse en un problema si no se corrigen a tiempo y de manera adecuada. Éstas requieren de actividades correctivas/preventivas por parte de los auditados.

Una observación menor es una deficiencia GMP:

- Que tiene una relativa baja probabilidad de afectar la calidad o la funcionalidad del producto.
- Que es un caso individual y aislado.

Recomendaciones:

Una recomendación es una mejora potencial y/o mejor práctica utilizada en la industria farmacéutica a ser considerada. Las recomendaciones no requieren de acciones correctivas/preventivas por parte de los auditados.

Sistema CAPA (Acciones correctivas y preventivas)

Mediante el Sistema CAPA se generan acciones correctivas y preventivas derivadas de la identificación de las causas raíces mediante una investigación adecuada, con el fin de minimizar la ocurrencia de problemas de calidad o regulatorios y evitar la recurrencia de problemas ya conocidos. Las fuentes de generación de CAPAs son:

- Desviaciones
- Auditorías
- Reclamaciones
- Otros: OOX (Resultados fuera especificación (OOS), resultados fuera de tendencia (OOT) y resultados fuera de lo esperado (OOE)), PQRs, revalidaciones, informes de tendencias, análisis de riesgos.

El Sistema CAPA debe activarse a tiempo y debe garantizar un seguimiento y monitorización de la efectividad de éstos para evitar recurrencias. Para ello se despliega un amplio análisis de las causas raíces y un sistema de seguimiento de las CAPAs individuales y su puntual ejecución.

### Gestión de los cambios

La Gestión y control de los cambios permite evaluar, aprobar e implementar los cambios necesarios, asegurando que los procesos involucrados estén en todo momento en cumplimiento GMP y regulatorios, manteniendo un estado de control en cuanto a lo que ya está validado y a la calidad del producto.

### Gestión de la interacción con el mercado

#### Certificación de lote y liberación:

Con la aprobación de lote se asegura el cumplimiento regulatorio y la calidad del producto acabado antes de su liberación al mercado mediante una evaluación de cada lote, dónde como mínimo se revisa dentro de la Unidad de Calidad:

- El proceso productivo completo y sus resultados analíticos
- Desviaciones, investigaciones y controles de cambios asociados que puedan tener impacto en la liberación
- Documentación de soporte como puede ser resultados de monitorización ambiental, estabildades...
- El estado de liberación de los materiales y equipos usados en la fabricación.

El Director Técnico (Qualified Person) certifica individualmente cada lote de producto acabado o semi-acabado para la liberación al mercado en la Comunidad Europea (EC) o exportación fuera de la EC.

Asegura que cada lote ha sido fabricado y analizado acorde a los requerimientos de su licencia de comercialización, los principios de las GMPs y cualquier otro requerimiento legal o regulatorio del mercado de destino del producto.

*Reclamaciones/defectos de calidad/potencial acción de mercado:*

Los defectos de Calidad observados han de categorizarse, clasificarse, investigarse y evaluarse apropiadamente y efectivamente para poder decidir sobre la disposición de los lotes afectados y/o posibles acciones de mercado, vía los diferentes foros existentes para ello.

En caso de Efectos Adversos, se establece una comunicación entre el área de Calidad y Farmacovigilancia de acuerdo a procedimientos escritos.

Los defectos de Calidad se evalúan considerando el impacto en la calidad, seguridad, eficacia y cumplimiento regulatorio del producto.

La evaluación final del riesgo se basa en los resultados de la investigación de causa raíz y las evaluaciones de seguridad si aplican.

*Retiradas de mercado:*

Este sistema gestiona todas las actividades que implican una retirada del mercado de un producto debido a un defecto grave detectado.

El defecto de calidad que potencialmente puede llevar a una retirada puede tener su origen en una investigación de reclamaciones, en un OOS (fuera de especificaciones), en investigaciones de los Laboratorios de Calidad, en datos de estabilidad, en observaciones de rutina o por razones médicas o de seguridad.

Es responsabilidad del área de Calidad gestionar todas las órdenes de retiradas que llegan a la planta y coordinar todas las actividades entre las áreas implicadas, para garantizar que se sigue el procedimiento establecido de retirada.

## Cualificación/Validación

El objetivo de la Cualificación/Validación es obtener una evidencia documentada que proporcione un alto grado de garantía/seguridad de que un proceso/método/sistema específico producirá de forma consistente un producto satisfaciendo sus especificaciones predeterminadas, criterios de aceptación y regulaciones aplicables, así como establecer que los equipos y sistemas auxiliares satisfacen los requisitos predeterminados y funcionan tal y como han sido diseñados.

Las actividades de validación quedan recogidas en el Validation Master Plan (VMP) y su cumplimiento se va verificando a lo largo del año. En el plan también se incluyen las actividades de recualificación/revalidación.

Cualquier cambio efectuado sobre un proceso debe requerir una evaluación de su estatus de cualificado/validado. Las actividades de validación y cualificación están sujetas a los principios de la Gestión de Riesgos.

Dentro de este sistema queda contemplado:

- *Validación de proceso (Monitorización del proceso):* Ha de realizarse antes de la comercialización del producto. La gestión de riesgo ha de documentarse a lo largo del ciclo de vida de la validación.
- *Validación de limpieza:* Los métodos de limpieza adecuados y validados han de establecerse enfocados al principio activo y otros contaminantes.
- *Validación de sistemas informatizados:* Éstos se validan en base a los procedimientos corporativos definidos y el enfoque está basado en el riesgo.
- *Validación del transporte:* El objetivo es asegurar que la calidad se mantiene durante el transporte y recogida.
- *Validación de los métodos analíticos y microbiológicos:* Con ello se garantiza que se cumplen las normativas aplicables e ICH. Los métodos según Pharmacopea no requieren de validación, pero sí de verificación según procedimientos definidos.

### Validación de sistemas informatizados (CSV) y Cualificación de equipos

La compañía debe disponer de un proceso global para la validación de los sistemas informatizados. Este proceso está basado en directivas internas que siguen las buenas prácticas de la industria y las regulaciones. No se permiten adaptaciones excepto en casos de requerimientos locales.

Las actividades de validación deben ser evaluadas apropiadamente para establecer el esfuerzo dimensionado al riesgo. Según este riesgo, se establecen 3 clases de sistemas:

- a) Sistemas informatizados
- b) Hojas de cálculo
- c) Equipos

Cualificación de equipos: Los equipos se validan para así cumplir con los requerimientos predeterminados, mediante ensayos y la documentación adecuada correspondiente de sus elementos.

### Gestión Terceros

La compañía asume la responsabilidad en cuanto a la calidad de los materiales, productos y servicios utilizados para fabricar, envasar, almacenar y distribuir los productos de acuerdo a los estándares y expectativas de la propia empresa. El proceso de cualificación de proveedores tiene como objetivo garantizar que los fabricantes/proveedores de materiales, productos y servicios aseguren una calidad adecuada y que cumplan con los requerimientos de la compañía y los requerimientos internacionales GxP. Estos requerimientos están recogidos en los Quality Assurance Agreements (QAA), que cubren la compra/adquisición de materiales, productos y servicios según queda descrito en el procedimiento interno. También se incluye el cumplimiento con los requerimientos de EHS y responsabilidades.

### Gestión de discrepancias

### *Investigaciones y análisis de la causa raíz:*

Cualquier no conformidad surgida del proceso de fabricación, análisis, almacenamiento o distribución debe tratarse mediante una investigación, donde se identifique la causa raíz, o como mínimo la causa

más probable. Adicionalmente se realiza un análisis de impacto en cuanto a los lotes afectados y finalmente, de la detección de dicha causa, nacerá el plan CAPA.

### Desviaciones:

El objetivo es tener bajo control cualquier discrepancia o condición distinta a las descritas en los procedimientos establecidos y aprobados o en general, cualquier otra circunstancia que pueda comprometer la calidad del producto, para así poder mantener un seguimiento de estas incidencias, establecer un dictamen y determinar las acciones (CAPAs) que puedan eliminar las causas raíces y de este modo evitar recurrencias.

Las desviaciones y sus investigaciones asociadas deben ser un aspecto clave para la liberación de producto, las reglas básicas son:

- Una desviación no puede ser cerrada si no se ha detectado la causa raíz o la causa más probable.
- Si la causa raíz no puede ser identificada, la investigación debe ser escalada en la Unidad de Calidad.
- Un lote no puede ser liberado con una desviación pendiente.
- Si un ingrediente activo, producto intermedio o producto acabado tiene un OOS confirmado no puede ser liberado.

Antes del cierre de la desviación y antes de la liberación, deben estar las correcciones implantadas y las medidas correctivas deben estar formalmente iniciadas.

### Fuera de especificaciones (OOS):

Los resultados fuera de especificación, es decir OOS confirmados, deben ser evaluados e investigados antes de su liberación.

Los OOS de estabilidades deberán ser tratados a su debida medida, basándose en una evaluación de impacto.

### Gestión de la Documentación

Se encarga de definir el ciclo de vida de la documentación generada, así como garantizar los requerimientos globales en cuanto a generación, mantenimiento y control de documentos se siguen.

La política establecida de Record Retention asegura el cumplimiento legal, regulatorio y de negocio en cuanto a los registros y archivo de toda la documentación a lo largo de los años garantizando una correcta accesibilidad, protección y retención.

### Cualificación del Personal y Formación

Se asegura el conocimiento requerido de todo el personal cuyo trabajo se desarrolle en zonas de producción o en los laboratorios de control y de cualquier otra persona cuyas actividades puedan afectar a la calidad del producto. Se proporcionará una formación continuada y adecuada asegurando la correcta cualificación del personal para sus tareas.

Todo el personal de la planta recibe una formación inicial enfocada a los principios y prácticas GMP. Anualmente se imparten módulos de formación GMP a todo el personal involucrado en actividades GMP.

Todo el personal se forma en los procedimientos y métodos relevantes para su actividad. Adicionalmente, todo el personal involucrado en la fabricación o el análisis del producto se forma en el proceso de fabricación, los métodos analíticos y la documentación asociada antes de la fabricación o del análisis del producto.

### 4.1.3. Sistemas de producción

#### Equipos e instalaciones

Las instalaciones, equipos y servicios están diseñadas e implementadas para su uso previsto y constan de su correspondiente cualificación aprobada, verificando que se cumplen los requerimientos GMP y legales aplicables y asegurando la calidad del producto, así como la seguridad de los empleados y el medio ambiente.

El flujo tanto de personal, como material como de desechos está definido en los correspondientes procedimientos para evitar contaminaciones cruzadas.

#### Mantenimiento y calibración:

Las actividades que afectan a la calidad de los productos y seguridad del paciente están soportadas por un adecuado sistema de calibración y mantenimiento.

Existen unos planes de mantenimiento y calibración definidos en la planta que describen cuándo y qué actividades deben realizarse mediante Planes de Trabajo, así como unos procedimientos que marcan las directrices para la realización de dichos planes.

Para los equipos e instrumentos existe una política que define su criticidad definiendo los correspondientes planes de calibración y mantenimiento en función de ella.

#### Gestión de las materias y materiales

##### Buenas prácticas de distribución:

La distribución forma parte de la gestión de la cadena de suministro de los productos farmacéuticos y contiene numerosas actividades cuyos procesos deben definirse con adecuados controles para minimizar el impacto negativo en la calidad del producto.

A nivel local se han establecido procedimientos basados en las Good Distribution Practices (GDP) con el objetivo de garantizar que existen las disposiciones adecuadas que aseguren que los medicamentos son distribuidos de manera que se mantenga íntegra su calidad.

Almacén:

Los procedimientos establecidos en los correspondientes almacenes garantizan entre otras cosas:

- Accesos controlados
- Separación de zonas y etiquetado de material rechazado
- Control de entrada y salida
- Condiciones de temperatura y humedad adecuadas
- Zonas de muestreo y control

Adicionalmente para los almacenes contractados se establecen auditorías periódicas para garantizar su correcto cumplimiento.

Rechazados, devoluciones, unidades recuperadas y unidades en cuarentena:

Los sistemas informáticos de gestión de lote son capaces de identificar el estatus de éste y al mismo tiempo hay establecidos procedimientos que definen la correcta identificación física de éstos. Las zonas destinadas a ello están correctamente identificadas y controladas según procedimiento.

Suministro/Desabastecimiento:

Existe el compromiso de suministrar de manera adecuada y a tiempo el mercado según necesidades pero en el caso excepcional de falta de suministro durante un largo periodo de tiempo o incluso si se llega a la situación de desabastecimientos, se debe informar a las autoridades españolas acorde a las regulaciones locales o al correspondiente Titular de la Autorización de Comercialización.

Integridad de la cadena de suministro/Seguridad y falsificaciones:

Para garantizar la cadena de suministro y de este modo evitar falsificaciones e imitaciones se ha establecido una política a nivel global que se basa en:

- Establecer principios básicos de seguridad e implementarlos
- Implementar medidas para evitar falsificaciones
- Implementar un sistema de reporte de falsificaciones

## Producción

### Controles en proceso:

Los procesos productivos están diseñados para su uso previsto, ejecutados por personal formado mediante procedimientos escritos y monitorizados y controlados acorde a unas especificaciones y parámetros predefinidos. Además, están controlados mediante las actividades de monitorización para poder tener un control continuo de las condiciones ambientales de las zonas clasificadas con el fin de garantizar la calidad de los procesos y/o actividades que en ellas se llevan a cabo. Dentro de la planta está definido un plan de monitorización ambiental, tanto física como microbiológica.

La integridad de material de envasado primario también es parte integrante en el proceso de producción.

Deben establecerse estrategias de control que permitan una ejecución sostenible de los procesos productivos para minimizar la ocurrencia de desviaciones frente a las especificaciones de producto definidas, como:

- Antes de la producción rutinaria los procesos y equipos se validan/cualifican.
- El personal involucrado se forma en los procedimientos correspondientes.
- El proceso productivo se realiza bajo previa aprobación de guías maestras y procedimientos asociados a cada actividad, con el fin de minimizar cualquier desviación.
- Durante la fabricación se van revisando los parámetros y características del producto mediante los IPCs y los controles de producto acabado.

La contaminación por partículas debe evitarse mediante procesos de fabricación e inspección de nuestros productos adecuados.

Se dispone de un sistema de inspección cualificado en fabricación de inyectables, cuyas funciones entre otras, es la detección de partículas, así como de la verificación de la integridad del 100% de las ampollas durante el proceso de fabricación.

### Muestras de referencia y/o retención:

Los materiales utilizados y fabricados (como por ejemplo excipientes, principios activos, material de acondicionamiento, producto acabado) son muestreados para ser analizados acorde a las

especificaciones vigentes, para llevar a cabo estudios de estabilidad cuando proceda y para el almacenaje como muestras de referencia y/o retención.

El número de muestras de referencia y/o retención a coger está definido en el correspondiente procedimiento, así como las correctas condiciones en que se deben tomar.

#### *Monitorización ambiental y personal:*

Deben existir programas de monitorización ambiental y personal para evaluar las condiciones del ambiente y proporcionar información a los propietarios de las áreas afectadas. Estos programas deben cubrir áreas clasificadas y controladas no-clasificadas. La monitorización debe cubrir parámetros físicos y microbiológicos de los procesos.

#### *Envasado y Etiquetado*

El envasado y etiquetado es el último paso del proceso de fabricación y es un punto crítico ya que es el proceso que nos identifica el producto y es la imagen que reciben nuestros clientes. Los productos deben ser envasados para evitar cualquier contaminación y etiquetados para ser identificables en todo momento. El proceso de envasado/etiquetado debe ser controlado y deben establecerse unos controles en proceso apropiado con el objetivo de garantizar que se obtiene un producto libre de defectos.

Los procesos de envasado y etiquetado se cualifican y cualquier cambio que pueda afectar a dicho proceso es gestionado mediante el Sistema de Control de Cambios.

#### *Etiquetado y trazabilidad:*

Los materiales utilizados de manera directa e indirecta durante la fabricación, así como el propio producto son identificados en todo momento para una mayor trazabilidad, así como para verificar que su uso ha sido el previsto.

La trazabilidad de las unidades a través de los sistemas de serialización también es importante como medida de control para evitar falsificaciones.

#### *Gestión de los artworks:*

Los artworks son las maquetas que definen cómo debe ser el material de acondicionamiento secundario de un medicamento (estuche, folleto, etiquetas, blíster, etc). Existe un sistema establecido

que gestiona la creación y aprobación de los artworks en el que quedan involucrados los correspondientes departamentos tanto externos como internos según proceda.

### Laboratorios

Este sistema verifica la conformidad del producto con las especificaciones establecidas.

Todos los lotes de materiales usados para la producción son revisados, analizados acorde a las especificaciones vigentes y liberados por la Unidad de Calidad para poder ser utilizados.

Cada producto elaborado en la compañía está sometido a un control químico y microbiológico, de acuerdo a sus especificaciones. Los resultados son presentados al *Qualified Person* para su evaluación, como una etapa de proceso de liberación del producto al mercado. Todos los métodos relacionados con el control de calidad han de estar validados. Los análisis deben llevarse a cabo por personal formado y/o cualificado y la Integridad de los Datos debe asegurarse a través de procesos definidos y sistemas de gestión apropiados.

#### *CONTROL DE CALIDAD:*

##### Laboratorio Físico Químico:

Debe asegurarse que todos los test establecidos se lleven a cabo y que todos los materiales, materias, productos, no son liberados hasta que su calidad ha sido verificada satisfactoriamente.

##### Laboratorio de Microbiología:

El laboratorio de Microbiología asegura un análisis en tiempo y compliance de todas las muestras microbiológicas, y adicionalmente establece para toda la planta un programa global de monitorización ambiental con sus analíticas asociadas.

Aspectos técnicos específicos incluyen las validaciones específicas de métodos, esterilización y/o despirogenización de materiales de laboratorio, mantenimiento de cepas microbianas, tests de fertilidad de medios de cultivo (growth promotion tests).

Los resultados analíticos incluyen la identificación de microorganismos a nivel de género y/o especie en soporte a investigaciones cuando sea necesario.

*Estabilidades:*

Mediante las estabilidades se determinan las condiciones de almacenamiento y el periodo de caducidad del producto asegurando su conservación durante el tiempo requerido en las zonas climáticas en las cuales está comercializado y se establece un seguimiento de que cumple con las especificaciones establecidas en las correspondientes condiciones y zonas hasta su caducidad.

Los estudios de estabilidad se realizan para todos los productos e incluyen:

- Estudios iniciales
- Estudios de seguimiento

*Sustancias de referencia:*

En los análisis llevados a cabo en la planta se utilizan sustancias de referencia, sustancias de comparación y estándares de farmacopea según queda descrito en los correspondientes procedimientos. Se establece un abastecimiento de sustancias de referencia, cuyas sustancias están correctamente cualificadas mediante métodos de análisis adecuados acorde a la prescripción de análisis correspondientes y a los requerimientos de la Pharmacopea.

## 5. Planteamiento de un caso problema y análisis de riesgo

Se plantea el siguiente caso problema. La empresa T-Ashtma es una empresa que se dedica a la fabricación de medicamentos de uso humano. En concreto fabrica inhaladores para el asma. Para ello dispone de diferentes áreas y departamentos que conjuntamente en equipo y con los sistemas de calidad y producción integrados anteriormente mencionados, consiguen que cada día se fabriquen y envasen 100.000 cartuchos que se liberan a diferentes países del mundo.

Las diferentes fases de fabricación del producto se resumen en el siguiente esquema:



**Figura 5.1.** Fases de fabricación de un inhalador del asma

En una de las últimas auditorías internas que se llevó a cabo en la empresa, se identificaron una serie de GAPs que deben ser remediados para evitar un potencial impacto en la calidad del producto.

Las siguientes deficiencias fueron detectadas:

| Nº | DEFICIENCIA  |
|----|--|
| 1  | Los instrumentos de control utilizados en el área de fabricación de la solución del medicamento no disponen de etiquetas de calibración que indiquen si el instrumento está calibrado y que, por lo tanto, pueda utilizarse (pHmetros, termómetros, barómetros de presión del tanque). |
| 2  | No se dispone de logbooks junto a los equipos utilizados para registrar las actividades realizadas en cuanto a tiempo y persona (falta de trazabilidad de acciones).   |
| 3  | El software de los sistemas de control de las diferentes fases de los procesos de fabricación no dispone de auditrail para visualizar los cambios que se realizan en las recetas de fabricación y quién los ha realizado.  |
| 4  | En las guías maestras de fabricación no existe una revisión por otra persona diferente a la que ha cumplimentado la guía (falta el principio de los 4-ojos).   |

| Nº | DEFICIENCIA   |
|----|---|
| 5  | En la etapa de envasado de los cartuchos, se encuentra una contaminación cruzada de tapones del producto B cuando se estaba envasando A (incorrecto despeje de la línea en cambio de lote). |
| 6  | No se realiza un mantenimiento periódico de los filtros en la etapa de filtración.  |
| 7  | Se reciben reclamaciones de mercado de posibles falsificaciones del medicamento y la empresa no puede demostrar si el producto es suyo.   |
| 8  | Se detecta una contaminación microbiana en zonas clasificadas por un incorrecto procedimiento de actuación tras vestirse/desvestirse al entrar/salir de los vestuarios de producción.       |
| 9  | No existe una validación y verificación del transporte utilizado en los envíos de producto acabado al distribuidor.   |
| 10 | Los cartuchos alguna vez llegan con imperfecciones por parte del proveedor y no se realiza un control al respecto de su correcto estado y fabricación en las instalaciones del proveedor.   |

De las deficiencias anteriormente detectadas, se analiza el riesgo que puede tener cada una de ellas:

| DEFICIENCIA | RIESGO  |
|-------------|---|
| 1           | Mediciones incorrectas y lecturas erróneas de los parámetros a analizar y no detectabilidad de resultados fuera de especificaciones para poder actuar en consecuencia.  |
| 2           | Posible olvido de realización de alguna actividad al no quedar registrada y ausencia de atribuibilidad de la persona que lo ha realizado, día y hora.   |
| 3           | Ausencia de control de los cambios que se producen en las recetas de fabricación e imposibilidad de disponer de información relevante para poder descubrir la causa raíz en caso de producirse alguna discrepancia. |
| 4           | Posibilidad de transcripción de datos erróneos y olvido de realización de alguna actividad.   |

| DEFICIENCIA | RIESGO   |
|-------------|--|
| 5           | Posible retirada de mercado si el producto llega al paciente con una presentación que no le corresponde.   |
| 6           | Posibilidad de contaminar la solución con el consecuente impacto de afectar en la calidad del producto final.  |
| 7           | No se asegura que al paciente le esté llegando el medicamento que realmente cumpla con los requisitos de calidad establecidos. Potencial impacto en la salud del paciente por estar tomando un producto cuya procedencia es desconocida. |
| 8           | Posibilidad de contaminación del producto en la fase de pesada y mezcla de componentes.  |
| 9           | Posible extravío del producto, excursiones de temperatura, impactos o golpes en los pallets.   |
| 10          | Posible incorporación de elementos por parte del proveedor que no cumplan los requisitos de calidad establecidos y, por lo tanto, afecten a la calidad del producto.   |

Después de analizar las deficiencias detectadas y su posible impacto y riesgo en la calidad del producto, se propone el siguiente plan de remediación para enmendar los GAPs identificados y dar robustez a los sistemas de calidad afectados en relación a los defectos anteriormente mencionados.

## 6. Diseño de un plan de remediación

Para remediar las deficiencias anteriormente enumeradas se proponen las siguientes acciones correctivas:

| DEFICIENCIA | ACCIÓN CORRECTIVA  |
|-------------|--|
| 1           | Instaurar un sistema de etiquetado que garantice que el instrumento a utilizar esté debidamente calibrado de forma periódica.  |
| 2           | Incorporar logbooks al lado de cada equipo a utilizar para poder registrar todas las actividades realizadas.   |
| 3           | Implementar un paquete de auditrail accesible al software ya disponible para poder tener acceso a todos los cambios realizados en los sistemas de control.   |
| 4           | Añadir un paso adicional de revisión en las guías maestras de fabricación para poder garantizar el 4-eyes check.   |
| 5           | Modificar y mejorar el procedimiento actual de despeje del lote anterior incorporando además una cámara que detecte el color de los tapones y alerte en caso de detección de materiales no correspondientes al lote en cuestión. |
| 6           | Establecer un plan de mantenimiento preventivo periódico para el cambio de los filtros.  |
| 7           | Implementar el concepto de la serialización en los estuches de envasado de los productos para evitar su falsificación.   |
| 8           | Aumentar la frecuencia de cambio de ropas y formación específica al personal en cómo vestirse y desvestirse al entrar y salir de los vestuarios con la inclusión de un examen de evaluación de cómo proceder correctamente.      |
| 9           | Instaurar un procedimiento de verificación del transporte utilizado para el envío de productos que cualifique y valide las rutas de los pedidos y garantizar una correcta llegada al destino.                                    |
| 10          | Implementar un plan de auditorías externas al proveedor para asegurar que cumple con todos los requisitos de calidad necesarios para la fabricación de sus componentes.  |

## 7. Análisis del impacto ambiental

A continuación, se evalúa el posible impacto ambiental que tendría cada una de las acciones de remediación anteriormente descritas tras su implementación:

| ACCIÓN CORRECTIVA | IMPACTO AMBIENTAL  |
|-------------------|--|
| 1                 | Las etiquetas son de papel y plastificadas anexas junto al equipo o instrumento a utilizar. Esto conllevaría un gasto de papel y plástico cada vez que se reemplacen las etiquetas de calibración por unas nuevas. Se estiman unas 60 etiquetas anuales debido a que se disponen de 15 equipos de medición diferentes y las calibraciones se realizan cada 3 meses (4 al año).   |
| 2                 | Los logbooks son en papel. Esto conllevaría un gasto de papel cada vez que se agote un logbook y deba ser reemplazado por uno nuevo. Se estima el gasto de 1 logbook por mes (12 al año).  |
| 3                 | No existe impacto ambiental tras implementar esta acción correctiva puesto que la adición de un paquete de software en los sistemas informáticos ya existentes no produce ningún tipo de impacto ambiental.  |
| 4                 | No existe impacto ambiental tras implementar esta acción correctiva puesto que añadir la supervisión de otra persona a las actividades a realizar sólo conllevaría firmar doblemente en las mismas guías de fabricación sin producir ningún tipo de impacto ambiental adicional.   |
| 5                 | Esta acción correctiva no supone ningún tipo de impacto ambiental, si no que contrariamente, supone un ahorro en consumo de materiales a utilizar, ya que, tras la incorporación de la cámara de control, permitirá asegurar que no se producen contaminaciones cruzadas y que, en consecuencia, deban desecharse tapones y cartuchos tras un despeje incorrecto de lote.  |
| 6                 | Los filtros deben cambiarse al inicio de cada lote, por lo que la sustitución de los mismos produce un gasto adicional en desecharlos, pero contrariamente, al reemplazarlos más a menudo, evitará posibles contaminaciones de la solución y, por tanto, evitar rechazar el producto ahorrando materias primas y contaminación del deshecho. Se estima que se fabrican 20 lotes de solución al año, por lo que se necesitarían 20 filtros. |

| ACCIÓN CORRECTIVA | IMPACTO AMBIENTAL  |
|-------------------|--|
| 7                 | <p>La serialización consiste en incorporar un dispositivo contra manipulaciones en cada estuche envasado, consistente en una etiqueta adhesiva transparente enganchada en ambas solapas del estuche (se estiman 200.000 etiquetas anuales: 2 x 100.000 estuches) y, además, la impresión en tinta de un código QR en forma de datamatrix que contenga una codificación única de cada unidad envasada que se carga y comunica en el repositorio de serialización europeo de la EMA y la AEMPS asegurando así la identificación única y unívoca de cada estuche que llega al mercado para ser vendido y dispensado al paciente. Los dispositivos contra manipulaciones comportan un gasto en plástico y la impresión del código en cada estuche conlleva un gasto de tinta de las máquinas impresoras de la línea al añadirle estas dos nuevas funcionalidades a la línea de envasado. Se estima gastar 4 tóners de tinta anuales.</p> |
| 8                 | <p>Los cambios de vestuario deberán producirse más a menudo lo que supone un gasto adicional de cambio de ropas a enviar a lavandería y a esterilizar, pero, contrariamente, se evitará una posible contaminación microbiana en la pesada de materias primas con el consecuente rechazo de producto ahorrando materias primas y contaminación del deshecho. Se amplía la frecuencia de cambio de tres días a diario con lo que, si se trabajan 20 días laborables al mes, supone unos 240 cambios de ropa anuales.</p>   |
| 9                 | <p>Esta acción correctiva no supone ningún tipo de impacto ambiental, si no que contrariamente, supone un ahorro en posibles equivocaciones de ruta (ahorrando tiempo y combustible), extravíos de los pedidos y evitar posibles impactos y daños en el producto sin la consecuente destrucción del mismo.</p>   |
| 10                | <p>No existe impacto ambiental tras implementar esta acción correctiva puesto que realizar auditorías externas presenciales al proveedor no supone ningún tipo de impacto ambiental adicional ya que solamente se visitarán las instalaciones y se pedirá que se muestre documentación ya existente.</p>   |

## 8. Presupuesto y análisis Económico

Tras haber evaluado los riesgos, impacto ambiental y medidas correctivas a implementar, el presupuesto que se necesitaría para lanzar el proyecto adelante sería el siguiente:

| CONCEPTO   | UNIDAD | CANTIDAD | COSTE UNITARIO (€)     | COSTE (€)      |
|--|--------|----------|------------------------|----------------|
| Etiquetas calibración  | año    | 60       | 0,75                   | 45             |
| Logbooks   | año    | 12       | 15                     | 180            |
| Licencia de software sistemas de control   | N.A.   | 1        | 10.000                 | 10.000         |
| Instalación y configuración del paquete de software por parte de los ingenieros informáticos | horas  | 40       | 80                     | 3.200          |
| Cámara de control de despeje   | N.A.   | 1        | 25.000                 | 25.000         |
| Instalación de la cámara de despeje por parte de los técnicos especialistas                  | horas  | 20       | 60                     | 1.200          |
| Filtros  | año    | 20       | 300                    | 6.000          |
| Máquina serializadora  | N.A.   | 1        | 180.000                | 180.000        |
| Etiquetas dispositivos contra manipulaciones   | año    | 200.000  | 0,02                   | 4.000          |
| Tóners tinta impresora datamatrix  | año    | 4        | 180                    | 720            |
| Instalación de la serializadora en la línea de envasado por los técnicos especialistas       | horas  | 120      | 60                     | 7.200          |
| Reposición de ropa limpia y estéril en vestuarios  | año    | 240      | 35                     | 8.400          |
| Diseño del plan de validación del transporte por los técnicos especialistas en logística     | horas  | 16       | 60                     | 960            |
| Realización de auditorías externas al proveedor por los auditores internos cualificados      | año    | 1        | 2.000                  | 2.000          |
|  |        |          | <b>COSTE TOTAL (€)</b> | <b>248.905</b> |

## **9. Decisión final del QP sobre el lanzamiento del proyecto**

El Director Técnico de la empresa o QP (Qualified Person) es la persona que decide si finalmente se lanza el proyecto de remediación para mitigar las deficiencias encontradas, y es el que firma conforme está de acuerdo en implementar todas las acciones correctivas acordadas.

Después de evaluar el impacto ambiental que supone implementar el plan de remediación propuesto, se concluye que el proyecto es sostenible en base a que se pueden reciclar todos los materiales y sistemas empleados y no existe una contaminación directa que pueda perjudicar al medio ambiente.

En base al análisis económico resultante se observa que se puede invertir en mejorar los sistemas y procesos afectados llevando a cabo el plan de remediación acordado. El presupuesto que se necesita para consolidar dicho proyecto es de aproximadamente 250.000 euros, cantidad que no supone un gran esfuerzo económico para la empresa T-Ashtma.

Tras el desarrollo del proyecto y, teniendo en cuenta el impacto ambiental y el presupuesto calculado, finalmente se decide lanzar el proyecto hacia adelante con el fin de solventar los GAPs detectados y mejorar la robustez de los procesos y sistemas para poder asegurar en todo momento la calidad del producto y, por tanto, garantizar la seguridad y salud del paciente.

## Conclusiones

Después de desarrollar este proyecto, la conclusión más destacable es que para trabajar con robustez en una industria farmacéutica y asegurar la calidad del producto en todo su ciclo de vida, es muy importante cambiar el enfoque del sistema de calidad farmacéutico de correctivo a preventivo, para garantizar un estado de mejora continua y evitar potenciales impactos en producto y procesos, y en consecuencia, en la seguridad y salud del paciente.

## Bibliografía

La bibliografía consultada para este proyecto es la que se cita a continuación:

[1] **Alejandro Blasco Barbero, Álvaro Blasco Barbero, Rafael F. Blasco Ferrándiz.** *Gestión de Calidad Farmacéutica*. Enero 2018. Editorial ViveLibro

[2] **Normas de correcta fabricación** [En línea] <https://ingelyt.com/wiki/normas-gmp-good-manufacturing-practices/> (consultado 10/10/2021)

[3] **Fabricación de medicamentos AEMPS** [En línea] [Fabricación de medicamentos - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios \(aemps.gob.es\)](http://Fabricación%20de%20medicamentos%20-%20Agencia%20Española%20de%20Medicamentos%20y%20Productos%20Sanitarios%20(aemps.gob.es)) (consultado 09/11/2021)

[4] **GMP Guidelines** [En línea] [EudraLex - Volume 4 \(europa.eu\)](http://EudraLex%20-%20Volume%204%20(europa.eu)) (consultado 03/12/2021)

[5] **Agencia Europea de Medicamentos** [En línea] [EMA \(europa.eu\)](http://EMA%20(europa.eu)) (consultado 03/12/2021)

[6] **Farmacopea Europea** [En línea] [European Pharmacopoeia Online \(edqm.eu\)](http://European%20Pharmacopoeia%20Online%20(edqm.eu)) (consultado 08/01/2022)

[7] **ICH** [En línea] [¿Qué es la ICH \(International Conference on Harmonisation\)? \(mpcontrol.es\)](http://¿Qué%20es%20la%20ICH%20(International%20Conference%20on%20Harmonisation)?%20(mpcontrol.es)) (consultado 07/02/2022)

[8] **Maestría en gestión de la productividad y la calidad** [En línea] [“Propuesta de la Aplicación de la Guía Oficial de la ICH Q10 para el levantamiento de un Sistema de Calidad en la Industria Farmaceutica \(espol.edu.ec\)](http://“Propuesta%20de%20la%20Aplicación%20de%20la%20Guía%20Oficial%20de%20la%20ICH%20Q10%20para%20el%20levantamiento%20de%20un%20Sistema%20de%20Calidad%20en%20la%20Industria%20Farmaceutica%20(espol.edu.ec)) (consultado 23/03/2022)

[9] **Code of Federal Regulations Combination Product** [En línea] [CFR - Code of Federal Regulations Title 21 \(fda.gov\)](http://CFR%20-%20Code%20of%20Federal%20Regulations%20Title%2021%20(fda.gov)) (consultado 14/04/2022)