



Elementos de calidad para proveedores de productos o servicios de empresas reguladas por GMP

Una iniciativa conjunta entre:

El Grupo de Trabajo de Proveedores Líderes de RX-360 y la división de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FDC, por sus siglas en inglés) de ASQ



Autores:

Rick Calabrese, Sartorius

Ken Crossley, VWR

Bretta Lichtenhan, MilliporeSigma

Leigh Davidson, MilliporeSigma

Karen Kiefer, GE

Niambi Daniels, DSI

Norma Amilpa, Eli Lilly

Melissa Martinez, Astra Zeneca

Mark Durivage, QS Compliance

George Bernstein, MAI Consulting

Tim Parrent, Mary Kay, Inc.

Traductores (ASQ FDC International Translation Partnership):

Filomena Freire, Argentina

Olivia Peñaflor, México

Aura Stewart, Estados Unidos

Contenido

- 1) Introducción
 - a) Propósito
 - b) Alcance
 - c) Términos Claves
- 2) Importancia para la industria
- 3) Explicación de los principios
- 4) Los diez principios claves / Elementos de GMP
- 5) Evaluación de riesgo
- 6) Conclusión

1. Introducción

Los productos médicos, entre los que se incluyen productos farmacéuticos y dispositivos médicos, son elementos usados para diagnosticar, tratar, curar, mitigar o prevenir enfermedades en pacientes. La fabricación de productos médicos usados en los Estados Unidos y en otros países, es regulada por las Buenas Prácticas de Fabricación o de Manufactura (GMP¹, por sus siglas en inglés) y las Regulaciones de Sistemas de Calidad (QSR, por sus siglas en inglés). Dichas regulaciones, las cuales son idénticas en muchos países, aplican a la fabricación de productos terminados, así como también a los materiales de partida e intermedios y a los servicios que son parte de la cadena de abastecimiento para esos productos médicos. El resultado es que muchos fabricantes de productos médicos requieren a su vez productos o servicios que provengan de proveedores que cumplan tanto con las GMP como con las QSR (colectivamente “GMP”).

La adopción de las GMP puede proporcionar ventajas a los proveedores, incluyendo la expansión de las oportunidades de mercado, con el beneficio adicional de aumentar el margen de utilidad a través del uso de técnicas de manufactura mejoradas.

a. Propósito

El propósito de este documento es presentar un bosquejo o guía de los elementos básicos de las GMP que pueden ser exigidos a los proveedores, cuyos productos o servicios eventualmente entren en la cadena de abastecimiento para la manufactura y entrega de productos médicos regulados². Establecer y acatar los elementos de las GMP ayuda a asegurar la calidad del producto, a minimizar el riesgo de observancia³ para el fabricante y a proteger a los pacientes. Este documento aborda los riesgos involucrados con relación al uso previsto versus el uso real de los productos y servicios.

¹ GMP: *Good Manufacturing Practices*. En América Latina GMP puede ser reemplazado por BPF - Buenas Prácticas de Fabricación - o BPM - Buenas Prácticas de Manufactura. Para esta traducción se usa la expresión “GMP” que parece ser la más conocida en las industrias reguladas de la región.

² Advertencia - De la manera en que está escrito, GMP describen las normas mínimas. Como tales, están sujetas a interpretación. La aplicabilidad y observancia de las reglamentaciones de GMP y su aplicación por parte de las Autoridades Sanitarias puede variar de país a país. Las reglamentaciones de GMP deben ser consideradas como requisitos mínimos ya que los proveedores pueden estar sujetos a acuerdos de calidad con sus respectivos clientes que pueden ser diferentes, y de hecho exceder a aquellas descritas en este documento.

³ N. de los T. - “**Observancia**” se usa como traducción de la palabra inglesa “*compliance*” que quiere decir actuar de acuerdo a ciertos estándares aceptados. La Real Academia de la Lengua Española define “observancia” como el cumplimiento exacto y puntual de lo que se manda ejecutar, como una ley, un estatuto o una regla.

b. Alcance

Este documento aplica a todos los proveedores de productos o servicios que tengan un impacto en los procesos de las GMP dentro de la cadena de abastecimiento, para la fabricación comercial y la entrega de productos médicos regulados.

Las GMP que se mencionan en este documento, están relacionadas con la fabricación de productos médicos regulados. Establecer y acatar los elementos de las GMP ayuda a asegurar la calidad del producto, a minimizar el riesgo de observancia para el fabricante y a proteger a los pacientes.

El público objetivo para este reporte son los proveedores de materiales de partida, productos iniciales e intermedios y de servicios relacionados en la cadena de abastecimiento usada por los fabricantes de productos médicos, sujetos a las regulaciones de las GMP. Este documento está escrito enfocado en el proveedor, pero las explicaciones y expectativas del cliente también están descritas.

c. Términos claves

Término	Explicación
AAF/FTA	<i>(Fault Tree Analysis)</i> Análisis del árbol de fallas: Un análisis deductivo usado para identificar todas las fallas posibles en un diseño, proceso de fabricación o ensamble, o en un producto o proceso.
Acuerdo con el proveedor	Un acuerdo vinculante ⁴ de abastecimiento y venta de productos entre un proveedor y un comprador. El acuerdo especifica los términos aceptados por las partes, para abastecer y comprar productos entre sí. Aunque distintos, un acuerdo con el proveedor puede hacer referencia a un acuerdo de calidad.
Acuerdo de Calidad	El propósito de un acuerdo de calidad es aclarar exactamente lo que se espera tanto del proveedor como del cliente, y establecer quién será responsable de todos los aspectos de producción. Los acuerdos de calidad para productos farmacéuticos son exigidos por EU GMP ⁵

⁴ N. de los T. Se refiere a un acuerdo negociado y típicamente vinculante entre las partes en cuanto a un curso de acción.

⁵ N. de los T. EU GMP son las GMP de la Unión Europea.

Término	Explicación
	(EU GMPs 7.10 – 7.15) e ICH ⁶ (Q10 §2.7) y para dispositivos médicos por (21CFR820.50), EU MDR 2017/745 ⁷ e ISO 13485.
AMEF/FMEA	<i>(Failure Modes and Effects Analysis)</i> Análisis de modo y efecto de la falla: Una técnica usada para identificar todas las posibles fallas en un diseño, un proceso de fabricación o ensamble, o en un producto o proceso.
Aseguramiento de Calidad	La parte de la Gestión de Calidad enfocada en proporcionar confianza de que los requisitos de calidad serán cumplidos satisfactoriamente. Muchas empresas cuentan con un departamento dedicado exclusivamente al aseguramiento de la calidad.
Cliente	El fabricante de productos médicos sujetos a regulaciones de GMP del país o países en los cuales el producto es vendido.
Control de Calidad	La parte de la Gestión de Calidad enfocada en el cumplimiento de los requisitos de calidad. Esto a menudo se logra analizando muestras de materiales de partida, materiales en proceso y producto terminado para determinar si se cumplen las especificaciones del producto.
Cualificación	Un proceso documentado para asegurar que un sistema, una fábrica o un equipo, sean capaces de cumplir con su uso previsto predeterminado.
Documentación	Información registrada manual o electrónicamente, usada para proporcionar instrucción, información o evidencia de una acción o un resultado.
Fabricante de productos médicos	Una empresa que fabrica productos médicos o los componentes necesarios para elaborar productos médicos.
Forma de uso	La forma en que un producto es usado por el cliente.
GMP	<i>(Good Manufacturing Practices)</i> Buenas prácticas de fabricación (BPF) o de manufactura (BPM): Un sistema para asegurar que los productos sean originados, producidos y controlados en forma sistemática, de acuerdo a las normas de calidad documentadas.

⁶ ICH: *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (Conferencia Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano).

⁷ N. de los T. 2017/745 (MDR) son los reglamentos europeos para dispositivos médicos.

Término	Explicación
HACCP	<i>(Hazard Analysis and Critical Control Points)</i> Análisis de peligros y puntos críticos de control: Un sistema reconocido internacionalmente para reducir los peligros y garantizar la inocuidad alimentaria.
Materiales	Los componentes usados en la fabricación de un producto.
Observancia	La adherencia de una organización a la ley, regulaciones, guías y especificaciones relevantes a su negocio.
Producto	Cualquier elemento vendido por un proveedor a un cliente.
Producto médico	Los productos médicos son aquellos usados para diagnosticar, tratar, curar, mitigar o prevenir enfermedades en pacientes. Estos incluyen medicamentos, dispositivos médicos, equipos y suministros de diagnóstico e instrumentos quirúrgicos.
Proveedor	Cualquier ente que proporcione un producto o servicio a un usuario final.
Proveedor no regulado	Un proveedor apartado suficientemente, dentro de la cadena de abastecimiento, de la venta directa al cliente de forma tal que sus productos o servicios no están sujetos a todas las GMP u otros requisitos reglamentarios.
Riesgo	La probabilidad de que una amenaza de daño, lesión, responsabilidad civil, pérdida o cualquier otra ocurrencia negativa causada por vulnerabilidades externas o internas, se convierta en realidad. El riesgo puede ser evitado por medio de una acción preventiva o anticipatoria.
Servicio	Cualquier ofrecimiento de un producto no-tangible, de un proveedor hacia un cliente.
Unidad de Calidad	La unidad de Control de Calidad tiene la responsabilidad de aprobar o rechazar todos los procedimientos o especificaciones que impacten la identidad, calidad, forma, aptitud o función del material o servicio proporcionado.
Uso previsto	El uso para el cual un producto fue diseñado o producido. Dicho uso puede ser o no la forma en que el usuario utiliza realmente el producto.
Validación	Proceso usado para establecer evidencia documentada de que un sistema, proceso, o planta/fábrica/instalación de producción específica

Término	Explicación
	producirá sistemáticamente un producto que satisface especificaciones y atributos de calidad predeterminados.
Vendedor	Cualquier persona o empresa distinta al fabricante original que ofrezca un producto o servicio a cambio de un pago.

2. ¿Por qué es importante para la industria?

Aunque los fabricantes de productos médicos normalmente esperan que sus proveedores cumplan con los reglamentos a los que están sujetos, no todos los productos, materiales o servicios suministrados a los fabricantes de productos médicos deben cumplir con los requisitos de las GMP. Además, no todos los proveedores son conscientes de cómo sus productos serán utilizados por sus clientes. Como tal, el uso previsto, el diseño del uso y el uso aplicado por el cliente no siempre están alineados con las especificaciones del producto o servicio propios del proveedor. Estas diferencias son una ocurrencia común que puede resultar en conflicto entre proveedores y clientes y en algunos casos, puede conducir a una acción reguladora para la observancia de las GMP contra el usuario final.

Para asegurar que los proveedores de productos y servicios cumplan con las GMP, los fabricantes de productos médicos a menudo especifican en los Acuerdos de Calidad hasta qué punto se requiere la observancia de las GMP. Estos acuerdos pueden incluir el derecho a auditar sitios de proveedores con el fin de examinar sus sistemas de calidad para garantizar que son controlados y se mantienen de manera fiable, incluyendo la completa observancia de las GMP.

Cuestiones a tener en cuenta:

- ¿Cuál es el país de origen?
- ¿Se considera el uso aplicado, así como el uso previsto?
- ¿Son compatibles los materiales conforme al Conflicto de Minerales?
- ¿Existe un Certificado TSE (encefalopatía espongiforme transmisible) / BSE (encefalopatía espongiforme bovina)?

3. Explicación de los principios

En un mercado global cada vez más competitivo, ganar y mantener la confianza del cliente es fundamental. Una forma eficaz de lograr esto es mediante la adopción de principios de GMP.

- a. Aunque las GMP pueden parecer complejas y limitantes, cuando los principios fundamentales se aplican adecuadamente, el resultado es beneficioso tanto para el cliente como para el proveedor.
- b. La aplicación de los principios de GMP a todas las fases del proceso de fabricación, aseguran que el producto se fabrique de manera controlada y sistemática. Esto incluye procesos documentados, procedimientos y resultados de pruebas.
- c. Un beneficio adicional de los principios de GMP es el aumento de la eficiencia de fabricación que resulta de controles de proceso optimizados y mejorados, reducción de paradas de producción y de interrupciones de trabajo. El requisito de GMP para revisar y evaluar los cambios de proceso antes de su implementación, puede minimizar el riesgo asociado con el cambio de proceso no probado y puede permitir la mejora continua. La aplicación de estos conceptos puede dar lugar a una mayor continuidad y consistencia del producto, en cumplimiento con las exigencias del usuario final.

La observancia de las GMP puede aumentar las oportunidades en el mercado para los proveedores y puede proporcionar una ventaja sobre los competidores: cuando los clientes saben que sus proveedores cumplen con las GMP, pueden estar dispuestos a incluir sus productos en sus procesos.

4. Diez principios fundamentales / elementos de GMP

Un proveedor puede tener implementado un sistema de Gestión de Calidad, como ISO 9001 u otro(s) sistema(s) relevante(s). Además de la existencia de un sistema de gestión o ante la ausencia de uno, los siguientes diez principios clave deben ser considerados e implementados:

I. Documentar los procesos de fabricación [21CFR⁸ 211.100 (a), 211.186, ICH Q7 §6.4 y 6.5]

- a. Desarrollar procedimientos detallados y escritos para ser seguidos paso-a-paso por el personal con el fin de asegurar que los productos sean fabricados de manera consistente

⁸ CFR: *Code of Federal Regulations*. Código de Reglamentos Federales de los Estados Unidos.

- b. Los procedimientos deben documentar la fabricación y procesos estándares, para asegurar que un trabajo, proceso o procedimiento se lleven a cabo de la misma manera cada vez, realizando cada paso a seguir, tal como se establece en las instrucciones escritas.
- c. Los pasos críticos de proceso tales como pesos, números de lote, temperaturas, tiempos de mezclado, resultados analíticos, etc., deben ser documentados en el momento de la ejecución en el registro de producción. Estos resultados deben incluir la hora, fecha y firma de la persona que realizó y registró el servicio o actividad.
- d. Las compañías establecerán y mantendrán un programa de control de documentación y registro.

Mejores prácticas para la documentación del proceso de fabricación:

- Los registros de producción deben ser revisados y aprobados por la Unidad de Calidad antes de su uso.
- El uso de un sistema de numeración organizado y el control de versiones hace que los documentos sean más fáciles de controlar, acceder y recuperar.
- Los parámetros críticos del proceso deben ser plasmados con suficiente detalle en los registros de producción, para facilitar la solución de problemas en el caso de un producto fuera de especificación.

II. Investigar las desviaciones [21CFR211.100 (b), ICH Q7 §2.3 y 6.5]

- a. Cualquier desviación del procedimiento escrito o de los resultados esperados debe ser investigada y esa investigación debe ser documentada. La investigación de una desviación incluirá lo siguiente:
- i. Efecto de la desviación en el producto, servicio o proceso afectado para el lote involucrado.
 - ii. Efecto de la desviación en la seguridad/inocuidad o calidad de los lotes producidos antes o después del lote involucrado.

- iii. Un plan de acciones correctivas/preventivas (CAPA⁹, por sus siglas en inglés) para reducir o eliminar el potencial de recurrencia de la desviación.
 - iv. Tendencias para determinar la frecuencia de desviación y la efectividad de las acciones preventivas.
- b. El informe de la investigación debe identificar la desviación, investigar la causa y establecer el efecto en el producto, servicio o proceso. El informe debe ser revisado y aprobado por la Unidad de Calidad.

Mejores prácticas para investigar las desviaciones:

- Se pueden utilizar auditorías internas para verificar que los procedimientos aprobados se están implementando adecuadamente.
- Se deben rastrear las desviaciones, establecer su tendencia e investigarlas para prevenir recurrencias futuras.
- Las acciones correctivas y preventivas deben considerarse como oportunidades de mejora continua.

III. Seguir las Buenas Prácticas de Documentación [21CFR 211.100 (a), ICH Q7 §6.5]

a. Las compañías deben tener procedimientos en los puestos de trabajo (para consulta permanente), detallando las buenas prácticas de documentación que incluyen cómo se deben anotar las correcciones, cuando sea necesario. Estos procedimientos deben seguir los principios "A L O E S":

- i. **A – Atribuible:** la documentación debe demostrar claramente quién realizó, observó y registró la actividad (puede ser más de una persona).
- ii. **L – Legible:** una vez ingresada, la información debe ser fácilmente entendida, registrada de forma permanente y debe conservar las entradas originales (no oscurecido mediante el borrado, corrector blanco o tachado).

⁹ CAPA: *Corrective and Preventive Action*. Acción Correctiva y Preventiva.

iii. **O – Original:** también conocido como datos primarios o de origen, es el medio en el que los datos fueron grabados por primera vez. Esto podría ser una base de datos, un formulario o un cuaderno. Los datos originales nunca deben ser transcritos.

iv. **E – Exacto:** la información registrada debe estar libre de error, completa, ser veraz y ser un informe verdadero del resultado real observado.

v. **S – Simultánea:** la información debe ser registrada en el momento en que se realizó la actividad. Las entradas de fecha y hora nunca deben ser atrasadas o ingresadas por adelantado.

b. Se establecerán procesos y procedimientos para garantizar la integridad de los datos.

Mejores prácticas para mantener las Buenas Prácticas de Documentación:

- Los errores ocurren. No trate de hacer que parezca que no ocurrieron, en su lugar, documéntelos y corríjalos.
- Revise cualquier documento o registro y haga la pregunta “¿seré yo, o alguien que no ha estado involucrado con el expediente, capaz de entender lo que esto significa dentro de seis meses?”
- Los registros obsoletos deben ser destruidos después de un período de retención, de manera que su confidencialidad sea preservada/asegurada a todas las partes relacionadas, cuando corresponda.

IV. Validar procesos / cualificar instalaciones y equipos

[21CFR211.42, 211.67, 211.68, ICH Q7 §4, 5]

a. Se deben establecer procedimientos que definan cómo el equipo (incluyendo equipos de fabricación y analíticos), y los servicios (incluyendo HVAC¹⁰, agua purificada, vapor, aire comprimido), están cualificados para cumplir con lo planeado. Así mismo, es necesario disponer de procedimientos que definan cómo se validan los procesos/procedimientos (incluyendo fabricación, limpieza, métodos analíticos y sistemas de software).

i. La validación de procesos y la cualificación de instalaciones y equipos, se logran a través de un plan prospectivamente documentado (por adelantado), que consta de procedimientos escritos destinados a asegurar que la calidad y consistencia del producto

¹⁰ N. de los T. HVAC es una abreviación de *heating* (calefacción), *ventilation* (ventilación), y *air conditioning* (aire acondicionado, usado para enfriar la temperatura ambiente).

se realicen de acuerdo con un plan aprobado por la Unidad de Calidad antes de la ejecución.

ii. Todas las actividades de validación/cualificación, incluirán todas las pruebas y la documentación requerida junto con los criterios de aceptación claramente establecidos y predefinidos.

b. Todos los proyectos de validación y cualificación requieren evidencia documentada de que la validación/cualificación fue efectiva.

c. Los sistemas electrónicos (sistemas informáticos) deben ser validados adecuadamente, basándose en una evaluación de riesgos para garantizar la exactitud y la integridad de los datos recopilados originalmente.

Mejores prácticas para la validación de procesos / cualificación de instalaciones y equipos:

- El equipo debe estar calificado antes del uso.
- Los servicios tales como HVAC y sistemas de agua purificada, pueden verse afectados por cambios estacionales. Las fluctuaciones estacionales deben considerarse como parte de las actividades de cualificación.
- Desarrolle una lista de verificación para probar que el equipo funciona correctamente.

V. Configuración, limpieza y mantenimiento de instalaciones y equipos [21CFR211.58, 211.65, 211.67, ICH Q7 §4.7, §5.2]

a. Un buen diseño y configuración de instalaciones y equipos son aspectos importantes de un sistema de Gestión de Calidad. Un buen diseño puede integrar la productividad, la calidad del producto y la seguridad de los empleados.

i. El diseño de la instalación debe reducir la posibilidad de introducir adulterantes y contaminación cruzada de otras líneas de fabricación. Así mismo, dicho diseño debe facilitar el flujo o la secuencia de operaciones, desde los materiales de partida hasta productos terminados.

ii. La temperatura, la humedad, las partículas en el aire, el agua purificada, la iluminación, la ventilación y las plagas (incluidos los microbios, levaduras y mohos) deben ser controlados según sea necesario para minimizar el impacto en la calidad del producto.

- b. Todas las instalaciones y equipos de fabricación deben ser mantenidos, controlados y monitoreados de acuerdo a procedimientos escritos para asegurar que funcionan dentro de los parámetros operacionales y de desempeño identificados como parte de su cualificación.
- i. El equipo de fabricación debe estar construido para facilitar el mantenimiento rutinario.
 - ii. Las empresas deben establecer programas de calibración y mantenimiento preventivo documentados.
 - iii. Todas las actividades de calibración y mantenimiento para equipos calificados deben estar documentadas.
- c. El equipo de fabricación debe ser construido de manera que las superficies de contacto no reaccionen con las materias primas, los materiales en proceso o los productos terminados, ni los contaminen.
- d. Se deben establecer procedimientos de limpieza para equipos e instalaciones, documentados y verificados con base en la evaluación del riesgo. Los procedimientos de limpieza deben ser validados para demostrar que son lo suficientemente minuciosos para eliminar el riesgo de contaminación cruzada, o el transporte lote a lote del mismo producto. Esta validación debe ser documentada.

Mejores prácticas para el diseño y mantenimiento de instalaciones y equipos:

- Cuando sea apropiado, el almacén o depósito y el espacio de almacenamiento deben ser controlados (temperatura y humedad) para cumplir con las condiciones de almacenamiento establecidas que permitan preservar la integridad del producto.
- Utilizar imágenes en los manuales de operación o procedimientos para limpiar y mantener el equipo.
- Cuando sea apropiado, se deben usar lubricantes y aceites de grado alimenticio.

VI. Aseguramiento de competencias laborales y entrenamiento [21CFR211.25, ICH Q7 §3.1]

- a. Los empleados deben tener la educación, entrenamiento y experiencia o cualquier combinación de los mismos, para ser considerados calificados para desempeñar funciones relacionadas con la fabricación, análisis o distribución de productos o servicios.

- i. Se deben establecer competencias y descripciones de puestos claramente definidas y escritas para cada posición directamente relacionada con los productos y servicios proporcionados.
 - ii. El entrenamiento debe ser proporcionado y documentado para las competencias y descripciones de trabajo requeridas para todos los empleados según sea necesario.
 - iii. Las competencias relacionadas con el trabajo deberán estar claramente demostradas y documentadas para cada empleado calificado.
- b. Los empleados deben demostrar sistemáticamente las competencias de una manera segura, eficaz y eficiente.
- c. Se deben realizar entrenamientos y exámenes periódicos para evaluar las competencias y las descripciones de los puestos de trabajo.

Mejores prácticas para el aseguramiento de competencias de trabajo y entrenamiento:

- Un buen programa de capacitación también debe incluir un segmento de "entrenar al entrenador".
- Todos los empleados deben ser calificados antes de que puedan realizar cualquier actividad por sí mismos.

VII. Adoptar Buenas Prácticas de Higiene y Limpieza [21CFR211.28, 211.50, 211.52, 211.56, Q7§3.2, §4.6, §4.7]

- a. Para la preparación de productos médicos libres de contaminación, es esencial un lugar de trabajo limpio y cuidar la higiene personal. Para ello, se debe disponer de procedimientos para mantener la planta/fábrica/instalación en condiciones sanitarias y de limpieza. Estos procedimientos de limpieza deberían incluir bitácoras de limpieza, procedimientos, equipamiento y materiales a utilizar.
- b. La planta/fábrica debe contar con instalaciones adecuadas de lavado/aseo y baños/inodoros/toilettes para la higiene del personal.
- c. La indumentaria limpia apropiada y el equipamiento de protección personal deben estar disponibles para cada función y labor directamente relacionadas con los productos y los servicios provistos.

- d. Se debe establecer un programa apropiado de higiene personal por escrito, que sea practicado por cada empleado.

Mejores prácticas para adoptar una buena higiene y limpieza:

- Colocar avisos en sitios claves alrededor de la planta para recordarles a los empleados las técnicas de higiene apropiadas.
- Tener una norma de salud en planta que impida que alguien enfermo ingrese a las áreas de producción.
- Tener procedimientos para enseñar a los empleados cómo ponerse y utilizar de modo apropiado los equipos de protección personal.

VIII. Establecer un programa de Gestión de Calidad [21CFR211.22, ICH Q7 §2]

La Gestión de Calidad abarca todas las actividades desde la concepción del producto o servicio hasta la entrega de dichos productos y servicios, incluyendo pero no limitado a abastecimiento, inspección de materiales, manufactura, análisis, empaque, etiquetado y distribución. Cada paso en el ciclo de vida del producto o servicio requiere controles efectivos para asegurar la calidad, misma que debe estar integrada directamente en el producto o servicio por medio del control sistemático de los procesos relacionados. Debe existir un control de calidad basado en el riesgo y programas de aseguramiento de calidad para todos los procesos relacionados directamente con el suministro de productos y servicios.

- a. Debe haber una Unidad de Calidad. La Unidad de Calidad está autorizada para:
- i. Aprobar o rechazar todos los componentes y productos, con base en la evaluación de los registros de producción, en los resultados de los análisis y las desviaciones.
 - ii. Aprobar o rechazar todos los procedimientos o especificaciones que afecten la calidad de los productos o servicios ofrecidos.
 - iii. Tener un programa robusto de análisis de productos en proceso y terminados, para asegurar que las especificaciones fueron cumplidas satisfactoriamente.
 - iv. Tener establecido un programa robusto de cualificación de proveedores que dependa de auditorías en el sitio del proveedor y del análisis periódico, basado en el riesgo, de las especificaciones de materiales/componentes.

b. Los procesos y procedimientos de la Unidad de Calidad deben estar escritos e incluir lo siguiente:

i. **Control de materiales [21CFR211.80, ICH Q7 §7]:** Controlar todos los materiales cuando ingresan a la planta, para asegurar que están de acuerdo con los requisitos de cualificación del vendedor, incluyendo como mínimo, controles de identificación y de integridad del contenedor/empaque. Todos los materiales deben estar aprobados previo a su liberación para el proceso de elaboración, o si se rechazan, deben estar identificados y almacenados en forma separada y segregada para prevenir su uso accidental. Así mismo, debe haber procedimientos disponibles para prevenir el uso de materiales vencidos o rechazados. Cada fabricante debe establecer y mantener procedimientos para identificar productos en todas las etapas de recepción, producción y distribución que permitan la prevención de errores.

ii. **Control de procesos [21CFR211.100, ICH Q7 §8]:** Asegurar que los empleados realicen cada tarea sistemáticamente, tal como están escritas en los procedimientos aprobados. Las excepciones a los procedimientos internos o en los resultados esperados, deben ser registradas e investigadas para establecer el riesgo y la disposición del producto. Los procedimientos deben asegurar que la contaminación cruzada esté minimizada. Para documentar estas actividades, se deben mantener los registros apropiados. Cuando corresponda, hay que desarrollar indicadores importantes del proceso, para medir el desempeño de los procesos críticos.

iii. **Controles de empaque y etiquetado/rotulado [21CFR211 Subparte G, ICH Q7 §9]:** Las operaciones de empaque y etiquetado deben contar con controles suficientes para prevenir errores de etiquetado/rotulado. Las etiquetas/rótulos utilizados para cada unidad de producción y lote, deben estar revisadas contra una etiqueta/rótulo patrón previamente aprobado, controlado y documentado.

iv. **Controles de depósito y distribución [21CFR211 Subparte H, ICH Q7 §10]:** Se deben establecer y mantener procedimientos y controles adecuados para asegurar que no ocurran errores, daños, deterioros, contaminación u otros efectos adversos sobre el producto durante su almacenamiento, manipulación/manejo y distribución.

v. **Controles/Notificaciones de cambios [ICH Q7 § 13]:** Todos los cambios en procesos validados deben estar planificados, evaluados, y aprobados formalmente antes de su implementación, para poder determinar el efecto del cambio sobre el estado validado y para cumplir consistentemente con las especificaciones predeterminadas del producto. Deben existir procedimientos documentados para identificar los cambios críticos que requieren notificación al cliente previo a la implementación de los mismos y un proceso documentado para notificar al cliente.

vi. **Control de productos no conformes [21CFR211.110, ICH Q7 §14]:** Los procedimientos deben prevenir la liberación, el envío, el reproceso u otros usos no previstos de los productos no conformes.

vii. **Controles de análisis y laboratorio [21CFR Subparte I, ICH Q7 §11]:** Debe haber procedimientos que incluyan muestreo, manipulación o manejo, controles y retención de muestras de componentes, productos en proceso y de productos terminados. Así mismo se requieren procedimientos que describan la validación o cualificación de los métodos analíticos. Los instrumentos utilizados en los análisis deben estar calibrados y los analistas que realizan tales análisis deben estar calificados. Los resultados analíticos deben ser revisados y aprobados por la Unidad de Calidad previo a la liberación del producto para asegurar cumplimiento con la metodología analítica y la integridad de los datos.

viii. **Acciones correctivas y preventivas (CAPA):** Se deben desarrollar procedimientos que cuenten con una investigación formal de desviaciones e incumplimientos, que incluyan la identificación de acciones correctivas y preventivas basadas en métodos estructurados de análisis de causa raíz. Para determinar la efectividad, se deben implementar la trazabilidad y el análisis de tendencia posterior a la implementación de las acciones correctivas y/o preventivas.

ix. **Quejas/Reclamos y retiros [21CFR211.198, Q7 §15]:** Se deberá contar con procedimientos documentados para investigar y abordar todos los reclamos o quejas de clientes. Este procedimiento debe incluir una investigación formal, que contenga conclusiones respecto del incidente sujeto, severidad y extensión. El procedimiento definirá también aquellas circunstancias que lleven a iniciar un retiro e indicar además cuando las Autoridades Sanitarias y los clientes deban ser notificados. Se deben retener/conservar los registros de todas las quejas y reclamos, devoluciones, e investigaciones resultantes.

x. **Servicios:** Cada paso en la entrega de un servicio requiere controles efectivos para asegurar la calidad de dicho servicio y que cada empleado del proveedor del servicio comprometido en la provisión del mismo, esté apropiadamente entrenado.

Mejores prácticas para establecer un programa de Gestión de la Calidad:

- Asegurar la existencia de procedimientos documentados para cada actividad clave de calidad.
- Crear una lista de verificación para la liberación de línea que permita asegurar que dicha línea está apropiadamente libre del lote o producto anterior, previo al uso.

IX. Desarrollar un programa apropiado de Gestión de Proveedores [21CFR211 Subparte E, ICH Q7 §7]

- a. Debe existir un proceso documentado para la gestión de proveedores de materiales y servicios, que permita asegurar la calidad de los materiales y servicios provistos. Tales procesos deben incluir requisitos para la aprobación y rechazo de proveedores. El procedimiento debe incluir lo siguiente:
- i. Criterios para evaluar proveedores.
 - ii. Mantener un listado de proveedores aprobados.
 - iii. El programa de Gestión de Calidad de proveedores debe estar basado en el riesgo y ser apropiado para los materiales y servicios provistos.
 - iv. El programa de gestión de proveedores debe incluir un proceso de cualificación de proveedores. Esto puede incluir una auditoría de escritorio o una de planta, según sea apropiado, para asegurar que los proveedores significativos tengan su propio programa de gestión de proveedores y debería también contemplar si los proveedores necesitan cumplir con requisitos de las GMP.
- b. Se deben establecer/firmar acuerdos de calidad basados en el análisis de riesgo entre proveedores y clientes para poner de manifiesto la mutua comprensión de las expectativas y compromisos de calidad.
- c. Deben evaluarse los riesgos de la provisión de los materiales y servicios. Deben existir procesos para abordar los riesgos inaceptables.
- d. Por lo menos para los proveedores críticos de la empresa, en los acuerdos de calidad deben estar explícitamente listados los requisitos de calidad implícitos.

Mejores prácticas para desarrollar un programa de gestión de proveedores:

- Utilizar el cuestionario de Evaluación de Proveedores de Rx-360 como parte de su proceso de gestión de proveedores.
- Utilizar un enfoque basado en riesgo para manejar los proveedores.
- Exigir acuerdos de calidad con los proveedores importantes.
- Esto incluye pérdida de integridad en los materiales o servicios provistos.

X. Auditorías de cumplimiento [ICH Q7 §2.4]

a. Debe existir un procedimiento escrito de auditorías internas para asegurar la observancia de los diez principios de las GMP. Estos principios, dirigidos a complementar cualquier sistema de Gestión de Calidad existente, deben ser revisados periódicamente frente a las prácticas vigentes reglamentarias y de la industria.

i. Las auditorías deben ser realizadas para establecer si los procedimientos implementados y los procesos se realizan adecuadamente.

ii. La frecuencia de auditoría para cada proceso clave relacionado con la provisión de productos o servicios (esto incluye pero no está limitado a las plantas, equipos, y procesos operativos) debe estar basada en una evaluación del riesgo.

b. Debe existir un proceso para el manejo de auditorías externas.

Mejores prácticas para auditorías de cumplimiento:

- Desarrollar un programa documentado para entrenar a los empleados en cómo ser auditores. Esto mejorará las auditorías.
- Utilizar una herramienta electrónica como el calendario de Outlook, que permita establecer fechas para las auditorías de modo que éstas no se omitan.
- Desarrollar un programa de auditorías internas basado en riesgos.
- Comprometer a los jefes y supervisores para asegurar que las deficiencias sean atendidas.

5. Evaluación del riesgo

La comprensión y aplicación de las GMP es esencial, no solamente para los fabricantes de productos médicos reglamentados sino para todos los proveedores de productos o servicios a través de la cadena de suministros. Sin una comprensión fundamental de los conceptos de GMP, es casi imposible elaborar productos reglamentados que cumplan estos requisitos. Además, la adhesión a los conceptos de GMP ayuda a garantizar que los productos sean seguros y efectivos para el usuario.

Los esfuerzos deben estar dirigidos a identificar y analizar los procesos y sistemas para abordar los riesgos inaceptables.

Es difícil controlar internamente cada proceso relacionado con la fabricación de productos reglamentados, es aún más complicado y más difícil asegurar la observancia de los procesos, artículos y servicios que no estén bajo el control directo de la empresa. Esto es especialmente verdadero para proveedores de apoyo de productos médicos reglamentados.

Es importante que los proveedores de productos médicos y medicamentos reglamentados, desarrollen un programa documentado de gestión de riesgos. Este programa de riesgos debe ser utilizado para evaluar y mitigar los riesgos que podrían afectar la seguridad del paciente, debido a variables inherentes al proceso y documentar la variabilidad en los procesos de manufactura en los que los controles no pueden manejar adecuadamente la variabilidad. Este programa debería ser aplicado por lo menos en la mayoría de los aspectos críticos del proceso que impacten directamente a los clientes.

Es importante comprender completamente y ser capaces de explicar, por medio de documentación y encuentros, juntas o reuniones con clientes, para qué fueron diseñados los productos y servicios. En ocasiones no hay productos o servicios exactos diseñados para los requisitos específicos de un cliente, pero se puede encontrar uno que el cliente pueda intentar utilizarlo fuera del uso para el que fue diseñado inicialmente. Es muy importante que en estas instancias, el proveedor aclare cualquier diferencia entre el propósito diseñado del producto o servicio y el uso propuesto por el cliente antes de la utilización. Estas aclaraciones son importantes para prevenir cualquier malentendido o potenciales inconformidades de parte del cliente, o más importante, el potencial impacto en los pacientes.

La calidad no puede ser añadida al final de un producto o servicio. Es necesario que esté integrada desde el comienzo de un proceso que entregue un producto o servicio. La calidad requiere apropiada investigación, desarrollo de procesos, y la validación de los mismos. Entre más alejada se encuentre de la cadena de suministro inmediata al cliente, mayor es la probabilidad de que estos conceptos y las GMP no fueron aplicados como se esperaba. Además, es importante evaluar el riesgo a través de la cadena de suministros como también en el producto final o en los servicios provistos.

Mejores prácticas para la evaluación del riesgo:

- Integrar razonamientos basados en el riesgo a través de todo el sistema de Gestión de Calidad.
- Utilizar herramientas como FMEA, HACCP y Análisis de Árbol de Fallas (FTA por sus siglas en inglés) para la identificación y la gestión de los riesgos.

6. Conclusión

Las redes actuales globales de provisión y las tecnologías de comunicación han abierto el acceso a infinitas variedades de productos y servicios. Seleccionar el producto o el servicio adecuado, comienza con la comprensión del impacto que dicho producto o servicio tendrá en un proceso de manufactura desde el comienzo hasta la liberación del producto terminado.

Comprender y evaluar el riesgo previo a la selección y provisión de productos ayuda al fabricante de productos médicos reglamentados, a evitar malos entendidos entre el uso propuesto y el uso real.

Si bien los controles de cambio y notificación, el sistema integral de Gestión de Calidad de proveedores y los programas de auditoría, son comunes en las industrias reglamentadas, éstos no son universales. Esperar que un producto que “técnicamente cumple” sea adecuado para el uso es una suposición habitual pero frecuentemente es incorrecta/insegura.

La calidad no puede ser únicamente analizada o inspeccionada en el producto terminado, por cuanto en la industria de productos médicos, los clientes requieren productos que hayan sido fabricados bajo condiciones de calidad definidas y controladas. Las GMP proveen el lenguaje común para que aquellas condiciones de calidad a través de la cadena de suministros puedan ser comprendidas.

Probablemente, una de las cosas más importantes que un proveedor de la industria médica reglamentada puede hacer, es desarrollar un plan para implementar los “Principios de GMP”. Esto ayudará a esclarecer tópicos claves de calidad dentro del sistema de Gestión de Calidad para generar mejoras que pueden ser medidas en las auditorías internas y en programas de reclamos. La implementación de los “Principios de GMP” también alineará a los proveedores con sus clientes, lo que puede conducir a relaciones mejoradas y menos deficiencias observadas durante las auditorías de clientes, como también a una reducción de quejas y reclamos.

Si bien puede haber un incremento inicial de trabajo para implementar los “Principios de GMP”, los resultados justificarán el esfuerzo.

Esta guía fue concebida con la intención de que se beneficien tanto los proveedores como los clientes. La comprensión mutua de las expectativas entre clientes y proveedores puede reducir riesgos, respaldar la observancia y mejorar la calidad en la fabricación; elementos clave para la seguridad del paciente.



Para mayor información, Usted puede contactar a:

Rx-360:

info@rx-360.org

301-710-9399 ext. 103

ASQ:

help@asq.org

América del Norte: 800-248-1946 (Estados Unidos y Canadá)

México: 001-877-442-8726

Otras locaciones: +1-414-272-8575

Fax: 414-272-1734

Publicado en Septiembre de 2017