

# CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA y EN LA O.F.

TEMA 20- Tecnología Farmacéutica I

Prof. Begoña Calvo

Facultad de Farmacia

Universidad del País Vasco/EHU

Vitoria-Gasteiz, Spain



eman ta zabal zazu



Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea



# CALIDAD



1. Introducción
2. Calidad de los medicamentos
3. Normas de calidad en la industria farmacéutica
4. GMP: Normas de Correcta Fabricación
5. Documentación (PNTs)

# 1. Introducción

## *Requisitos medicamentos: Calidad, Seguridad y Eficacia*

**Ley 29/2006**, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

Art.10 de la **Ley 29/2006**, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios establece, que la AEMPS otorgará la autorización a un medicamento si satisface las siguientes condiciones:

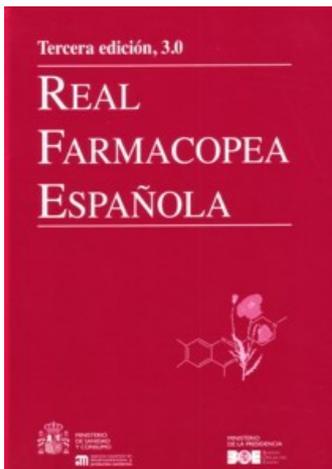
- a) Alcanzar los requisitos de **CALIDAD** que se establezcan.
- b) Ser **SEGURO**, no produciendo en condiciones normales de utilización efectos tóxicos o indeseables desproporcionados al beneficio que procura.
- c) Ser **EFICAZ** en las indicaciones terapéuticas para las que se ofrece.



# 1. Introducción

**Ley 29/2006**, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

**Art. 11.-** La Real Farmacopea Española es el **código que establece la calidad** que deben cumplir los principios activos y excipientes que entran en la composición de los medicamentos de uso humano y veterinario. Se actualizará y publicará periódicamente.



## 2. Calidad de los medicamentos

**CALIDAD:** “Conjunto de atributos o cualidades que constituyen la manera de ser de una cosa”



**Identidad**  
**Pureza**  
**Riqueza**  
**Eficacia**  
**Seguridad**  
**Estabilidad**

---

# Ej. Comprimidos de captopril EFG

---

**Identidad :** captopril

**Pureza:** disulfuro < 3%, impurezas totales: < 5%

**Contenido o riqueza:** 95-105 %

**Eficacia:** antihipertensivo

**Seguridad:** toxicidad aguda y crónica, dosis

**Estabilidad:** a corto y largo plazo

---

# Fundamentos de la Calidad

---

Fabricación de acuerdo a las normas recomendadas (NCF)

## Realizar **controles**

- sobre materiales de partida
- durante el proceso de fabricación
- en el producto terminado

# 3. Normas de calidad en la industria farmacéutica

- ◆ GMP, Good Manufacturing Practices (NCF)

Producción industrial de medicamentos

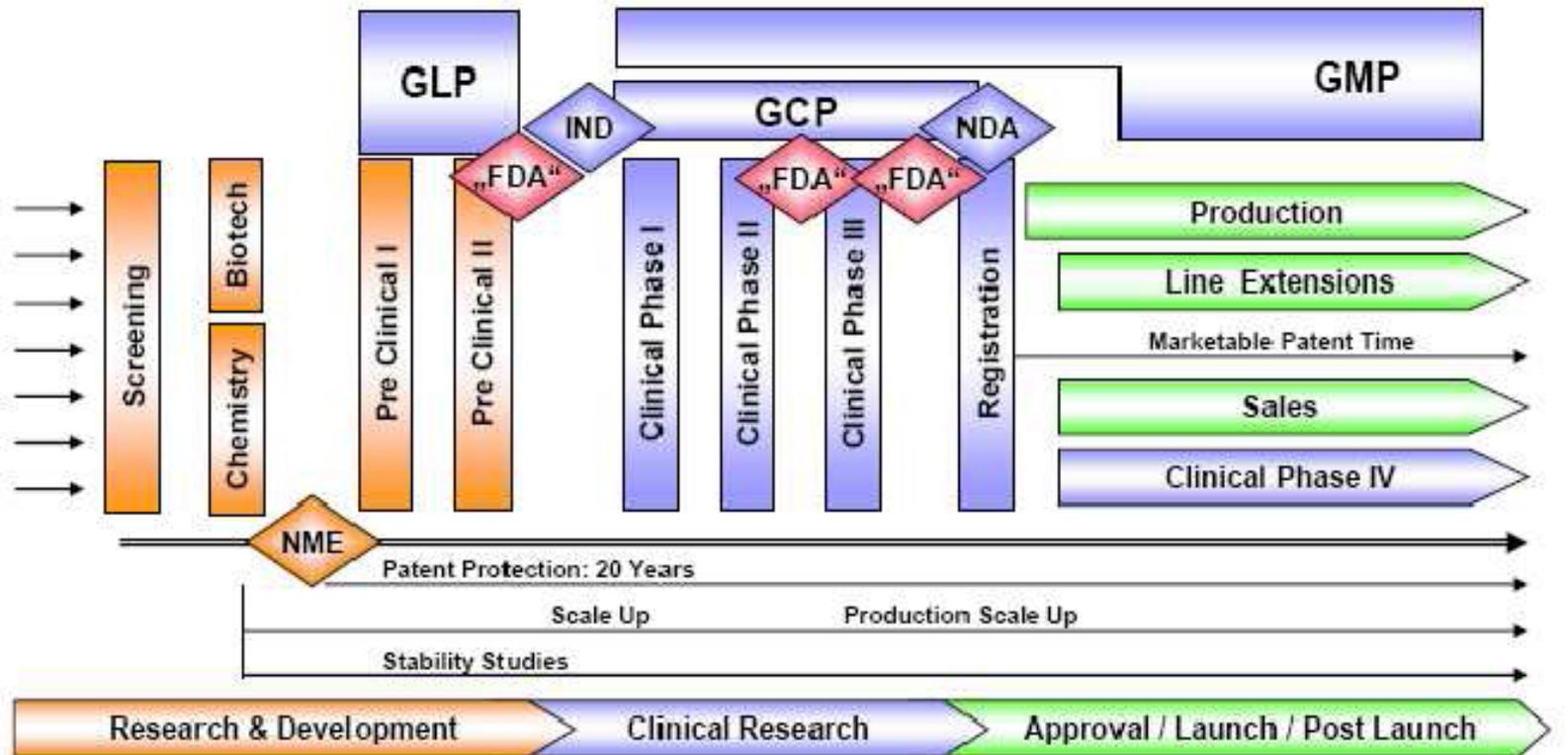
- ◆ GLP, Good Laboratory Practices (BPL)

Desarrollo pre-clínico. Control de calidad de la producción industrial

- ◆ GCP, Good Clinical Practices (BPC)

Ensayos clínicos

# Area de aplicación



**NME** = New Molecular Entity  
**IND** = Investigational New Drug (Application Process)  
**"FDA"** = Encouraged Sponsor/FDA Meeting  
**NDA** = New Drug Application (Application Process)

**GLP** = Good Laboratory Practice ("Law")  
**GCP** = Good Clinical Practice ("Law")  
**GMP** = Good Manufacturing Practice ("Law")

# Organismos reguladores

- Agencias sanitarias nacionales e internacionales:

AEMPS, EMA, FDA

- Normas de calidad internacionales: ICH



<http://www.ich.org/>



<http://www.ema.europa.eu/>



<http://www.fda.gov/>



<http://www.aemps.es/>

# 4. Normas de correcta fabricación de medicamentos (NCF o GMP)

*Reglas que deben poner en práctica todos los laboratorios farmacéuticos, para garantizar la calidad de los productos fabricados*

1ª PARTE: Correcta Fabricación (NCF) de Medicamentos (9 capítulos)

2ª PARTE: Requisitos de las sustancias activas utilizadas como materiales de partida

Anexos: 20



# NCF o GMP

## 1ª PARTE : 9 Capítulos

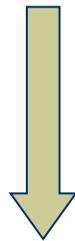
1. Gestión de la calidad
2. Personal
3. Locales y Equipo
4. Documentación
5. Producción
6. Control de calidad
7. Fabricación y Análisis por terceros
8. Reclamaciones y retiradas de productos
9. Autoinspección

---

# Cap.1.- Gestión de calidad

---

La dirección de la empresa es responsable de alcanzar la calidad necesaria y debe poner en marcha un sistema global de garantía de calidad.



Debe garantizar que se cumplen las  
NCF

# Cap. 2.- Personal



- ♦ Personal suficiente y con cualificación adecuada
  - ♦ Director técnico, Responsable de producción, Responsable de control de calidad,...
- ♦ Cada trabajador debe conocer sus funciones
- ♦ Cualificación y experiencia: programas de formación
- ♦ Entrenamiento: Uso de equipos e instalaciones
- ♦ Higiene y salud: revisiones, higiene, ropa

# Cap. 3.- Locales y Equipo

## Diseño:

- luz,  $t^a$ , H.R., polvo, humo,..
- Flujo de materiales cómodo y rápido
- Control de entrada de personal a zonas



Edificios: Almacén, Producción, Control de calidad, Zonas auxiliares

# Edificios Almacén

- Zona de recepción
- Zona de cuarentena
- Zona de aprobados
- Zona de rechazados
- Zona de pesada de materias primas
- Zona de despacho



# Edificio de Producción



- ✓ Aislado del exterior
- ✓ Locales y equipos en orden lógico (de operaciones)
- ✓ Canalizaciones de servicios fáciles de limpiar
- ✓ Aire acondicionado adecuado al tipo de producción
- ✓ Instalaciones separadas para distintos productos (contaminaciones cruzadas)

---

# Edificio de Control de Calidad

---

- ✓ Separado de la zona de producción
- ✓ Control de productos biológicos, microbiológicos y radioisótopos en laboratorios independientes
- ✓ Espacio suficiente para muestras, archivo y documentación





# Zonas auxiliares

Vestuarios

Lavabos

Servicios sanitarios

Fácil acceso

- ✓ Separadas de las zonas de producción y almacén
- ✓ Talleres separados de zonas de producción
- ✓ Estabularios y animalarios aislados y con aire acondicionado independiente

# Equipo



- Diseño, colocación y mantenimiento adecuados
- PNTs de operaciones de limpieza
- No reaccionar, absorber ni contaminar el producto
- Instrumentos de medición, pesada, registro y control
  - ➔ comprobar y calibrar periódicamente

# Cap. 4.- Documentación



Especificaciones: requisitos de materiales

Fórmula patrón, método patrón

Instrucciones de acondicionamiento

Procedimientos: limpieza, muestreo, ensayos,..

Protocolos : historia de cada lote o producto

-Redactados, aprobados, firmados y fechados por personal autorizado

-Acceso restringido a los archivos

-Copias de seguridad

---

# Cap. 4.- Documentación

---

## Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT)

Procedimiento escrito que describe cómo se realizan los métodos, ensayos o técnicas de laboratorio

---

# Tipos de PNTs

---

## Generales:

- Formación del personal
- Confidencialidad
- Redondeo de las cifras

## Específicos:

- Valoración de una sustancia
- Determinación de cenizas



**PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO**

PÁGINA

1/3

CÓDIGO

G-PP/001

TÍTULO

**DETERMINACIÓN DE LA PÉRDIDA DE PESO  
POR DESECACIÓN EN LOVASTATINA  
MATERIA PRIMA**

Edición: 1

REDACTADO POR

APROBADO POR

AUTORIZADO POR

FECHA DE EMISIÓN

FECHA:

FECHA:

FECHA:

**Anejos incluidos**

**PNTs relacionados**

ANEXO I: Boletín de análisis

**CONTROL DE MODIFICACIONES (MOD) Y REVISIONES (REV)**

Mod. / Rev. N°	Pág/s. modificada/s	Fecha	Firma UGC

Q/AN/001

PNT  
Primera página

## Sección identificativa (encabezado)

	<b>PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO</b>	PÁGINA 2/3
		CÓDIGO G/PP/001
<b>TÍTULO</b>	<b><u>DETERMINACIÓN DE LA PÉRDIDA DE PESO POR DESECACIÓN EN LOVASTATINA MATERIA PRIMA</u></b>	Edición: 1

	<b>PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO</b>	PÁGINA 3/3
		CÓDIGO G/PP/001
<b>TÍTULO</b>	<b><u>DETERMINACIÓN DE LA PÉRDIDA DE PESO POR DESECACIÓN EN LOVASTATINA MATERIA PRIMA</u></b>	Edición: 1

### 1.- OBJETIVO

El objetivo de este procedimiento es describir la forma de determinar el contenido de sustancias volátiles en la materia prima de lovastatina, mediante la cuantificación de la pérdida de peso por desecación, de acuerdo con la monografía descrita en la USP 24.

### 2.- DEFINICIONES Y ABREVIATURAS

HPLC: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

USP: Farmacopea Americana

RS: Sustancia de Referencia

### 3.- ÁMBITO DE APLICACIÓN

Su ámbito de aplicación será el de todas las muestras de lovastatina materia prima sometidas a este tipo de análisis.

### 4.- CONTENIDO

#### A. EQUIPO A UTILIZAR

- Balanza analítica
- Estufa de vacío

## Parte descriptiva (contenido)

### B. PROCEDIMIENTO DE ANALISIS

Pesar 1-2 g de lovastatina en un crisol, secarlo en una estufa de vacío a una presión no superior a 5 mm de mercurio y una temperatura de 60 °C durante 3 h. Transcurrido ese tiempo volver a pesar la lovastatina.

### C. RESULTADOS

La pérdida de peso no debe ser superior al 0,3 % del peso inicial.

	<b>UNIDAD DE DESARROLLO GALÉNICO</b>	PÁGINA 1/1
	<b>BOLETÍN DE ANÁLISIS</b>	<b>DETERMINACIÓN DE LA PÉRDIDA DE PESO POR DESECACIÓN EN LOVASTATINA MATERIA PRIMA</b>
Edición: 1		
FECHA:		

**PRODUCTO:** Lovastatina materia prima

**IDENTIFICACIÓN DE LA MUESTRA:**

Muestra	Referencia	Nº lote
Lovastatina materia prima		

**EQUIPO:**

EQUIPO	CÓDIGO
Balanza analítica	
Estufa de vacío	

**RESULTADOS:**

- Peso del crisol: \_\_\_\_\_ g
- Peso inicial de lovastatina (1-2 g): \_\_\_\_\_ g
- Peso inicial del crisol + lovastatina : \_\_\_\_\_ g
- Peso final del crisol + lovastatina : \_\_\_\_\_ g
- Peso final de lovastatina: \_\_\_\_\_ g

Porcentaje de pérdida de peso :     %

Cumple:

**OBSERVACIONES:**

FDO:

Unidad de Desarrollo Galénico

Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica  
Facultad de Farmacia UPV/EHU

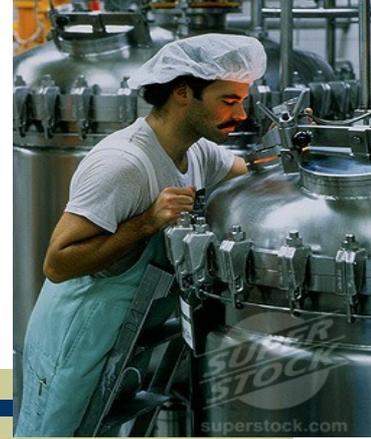
Código Estudio:

# Normas generales en la elaboración de un PNT

- ◆ Redacción en forma de pautas claras, precisas e inteligibles
- ◆ Párrafos cortos con una breve introducción
- ◆ Epígrafes principales y secundarios enfatizados según orden de importancia
- ◆ Utilizar diagramas de flujo siempre que sea posible

# Cap. 5.- Producción

## (Normas generales)



- ◆ Realizada y supervisada por personal competente
- ◆ Manipulación de productos según PNTs
- ◆ Cuarentena de productos hasta su aprobación
- ◆ Almacenamiento en condiciones adecuadas
- ◆ Evitar contaminación microbiana o de polvo
- ◆ Identificar envases, equipos, salas (accept., rechaz)

# Cap. 5.- Producción

## (Prevención de contaminación cruzada)

- ◆ Producción en áreas separadas o por campañas
- ◆ Tratamiento de aire específicos
- ◆ Ropa protectora (productos contaminantes)
- ◆ PNTs de limpieza y descontaminación
- ◆ Ensayos de detección de contaminantes

# Cap. 5.- Producción (Acondicionamiento)

- ◆ Evitar contaminantes en envases
- ◆ Evitar confusiones en el material impreso
- ◆ Etiquetar inmediatamente después del llenado

## Comprobaciones

Aspecto de envases  
Ver si están completos  
Material correcto



# Cap. 6.-Control de Calidad

- ◆ Muestreo
- ◆ Especificaciones
- ◆ Ensayos de materiales y productos
- ◆ Organización, documentación y procedimientos de ensayos y aprobación
- ◆ Estudios de estabilidad de los productos
- ◆ Conservación de muestras de referencia y productos terminados
- ◆ Investigar reclamaciones

# Cap. 7.-Fabricación y Análisis por terceros

- ◆ Contrato por escrito
- ◆ Agente contratante: Evaluará la competencia del contratista y garantizará que cumple NCF
- ◆ Agente contratista: dispondrá de locales, equipo y personal adecuado

# Cap. 8.- Reclamaciones y retirada de productos comercializados

- ◆ Procedimientos escritos
- ◆ Establecer sistema de retirada rápida
- ◆ Investigar a fondo el motivo
- ◆ Distribución internacional (informar autoridades)



---

# Cap. 9.- Autoinspección

---

Comprobar periódicamente el grado  
de aplicación de las NCF

- ◆ **Real Decreto 175/2001** por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.

BOE 16 de marzo de 2001