



Guías ICHQ8 ,ICHQ9 e ICHQ10

Auditoría Site Master File, Auditoria Drug Master File

➤ Programa: Certifícate como Auditor Interno GMP

© 2024 Cercal Group. Todos los derechos reservados.



Derechos de Autor y Propiedad Intelectual

Este eBook es una publicación de Cercal Group. Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, distribuida o transmitida de ninguna forma ni por ningún medio, incluyendo fotocopiado, grabación u otros métodos electrónicos o mecánicos, sin el permiso previo por escrito del editor, excepto en el caso de breves citas incorporadas en reseñas críticas o análisis.

La infracción de los derechos mencionados puede constituir un delito contra la propiedad intelectual. Cercal Group se reserva el derecho de ejercer las acciones legales que correspondan para reclamar daños y perjuicios causados por cualquier acto que infrinja los derechos de propiedad intelectual relacionados con los contenidos de este eBook.

Para permisos, consultas o más información, por favor contacte con nuestro departamento legal a través de legal@cercalgroup.com.

© 2024 Cercal Group. Todos los derechos reservados.



Introducción

Las auditorías internas son esenciales para garantizar que el sistema de calidad implementado en una empresa cumpla con los estándares necesarios para producir productos seguros, eficaces y de alta calidad. Estas auditorías evalúan de manera crítica todos los aspectos del sistema de calidad, desde el desarrollo hasta la comercialización, incluyendo la producción y distribución, para asegurar la conformidad con las normativas legales aplicables.

A través de este capítulo, se destaca la importancia de las auditorías internas y cómo, mediante la aplicación de guías como **ICH Q8, Q9 y Q10**, se puede lograr una mejora continua y un compromiso con la calidad. Estas guías proporcionan un marco para el desarrollo farmacéutico, la gestión de riesgos de calidad y los sistemas de calidad farmacéutica, asegurando que los productos cumplan con los requisitos regulatorios y satisfagan las necesidades de los pacientes o consumidores.



La ICH: Pilar de la Armonización Global en Farmacéutica

La **Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH)** es una iniciativa crucial que une a reguladores y la industria farmacéutica para estandarizar prácticas y mejorar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos a nivel mundial.

Historia de la ICH

La ICH ha jugado un papel fundamental en la armonización de los estándares farmacéuticos desde su creación. Su historia se caracteriza por varios hitos clave:

- **Fundación en 1990:** Nace de la necesidad de armonizar las regulaciones farmacéuticas entre Europa, Japón y Estados Unidos para facilitar el desarrollo y la disponibilidad de medicamentos.
- **Primeras Guías:** Se establecen guías en áreas críticas como la calidad, seguridad y eficacia, sentando las bases para la armonización.
- **Expansión Global:** Con el tiempo, la ICH ha incluido a más reguladores y organizaciones internacionales, ampliando su influencia a nivel mundial.
- **Evolución hacia ICH Global:** En **2015**, la ICH se reestructura para permitir una mayor participación global, convirtiéndose en una organización internacional con una gobernanza más inclusiva.
- **Innovaciones Recientes:** Continúa adaptándose a los avances científicos y tecnológicos, actualizando y desarrollando nuevas guías para abordar los desafíos emergentes en la industria farmacéutica.

Fundamentos de QSEM: Calidad, Seguridad, Eficacia y Multidisciplinariedad

Los pilares **QSEM: calidad, seguridad, eficacia y enfoques multidisciplinarios**, son esenciales para el desarrollo y regulación de productos farmacéuticos. A continuación, se explican cada uno de ellos:

Calidad (Quality)

La **calidad** asegura que los productos farmacéuticos cumplan con los estándares necesarios para su seguridad y eficacia. Involucra prácticas de manufactura y control de calidad rigurosos para garantizar la consistencia y confiabilidad del producto.



Seguridad (Safety)

La **seguridad** evalúa y minimiza los riesgos asociados con los medicamentos. Se centra en identificar efectos adversos potenciales a través de estudios preclínicos y clínicos, garantizando un perfil de riesgo aceptable para los pacientes.

Eficacia (Efficacy)

La **eficacia** determina el efecto terapéutico de un medicamento. Mediante ensayos clínicos rigurosos, se demuestra que el beneficio terapéutico supera los riesgos asociados con su uso en condiciones específicas.

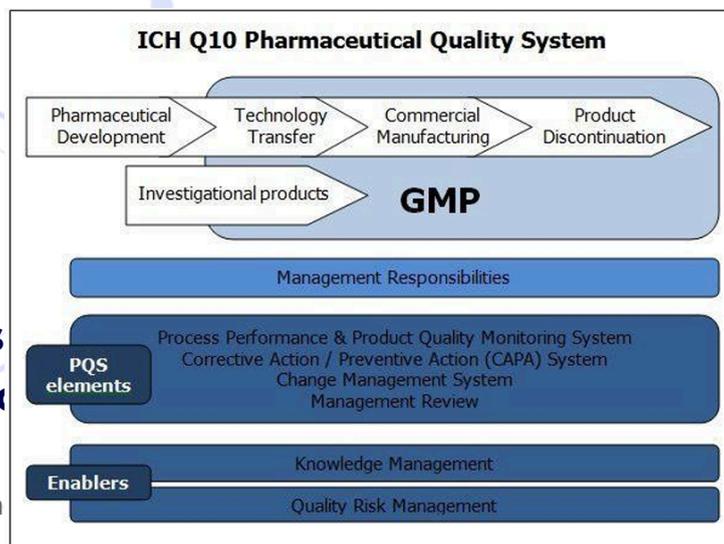
Multidisciplinario (Multidisciplinary)

Los **enfoques multidisciplinarios** integran diversas disciplinas como la regulación, tecnología y ciencia para abordar complejidades en el desarrollo y aprobación de medicamentos. Facilitan la innovación y la adaptación a nuevos desafíos en el sector farmacéutico.

Alcance del Sistema de Calidad y Documentación según ICH Q10

El **Sistema de Calidad Farmacéutica ICH Q10** establece un marco integral para garantizar la calidad de los productos farmacéuticos a lo largo de todo su ciclo de vida. Este sistema abarca desde el desarrollo del producto hasta su fabricación, distribución y seguimiento post-mercado.

La documentación juega un papel crucial, proporcionando la estructura y registros necesarios para demostrar la conformidad con los estándares de calidad y regulaciones aplicables. ICH Q10 promueve una cultura de calidad y mejora continua, asegurando que los procesos sean eficientes y efectivos en cumplir con los objetivos de calidad establecidos.



Procesos de los Productos

Los procesos de seguridad, calidad y eficacia

Seguridad y Eficacia

Los procesos de seguridad, calidad y eficacia deben garantizar la calidad fundamental para



cumplir con las expectativas regulatorias y satisfacer las necesidades de los pacientes. La relación entre estos procesos y el sistema de calidad se cimienta en tres pilares: cultura de calidad, seguimiento y mejora continua, y compromiso organizacional.

Una **cultura de calidad** robusta implica la participación activa de todos los miembros de la organización, desde la alta dirección hasta los operarios, para asegurar que cada acción contribuya al mantenimiento de los estándares de calidad. El **seguimiento y la mejora continua** son esenciales para identificar oportunidades de optimización de procesos y mitigación de riesgos, asegurando que el sistema de calidad evolucione con las demandas del entorno regulatorio y las necesidades del mercado.

El compromiso a todos los niveles de la organización garantiza la implementación efectiva y la adherencia a los procesos de calidad, haciendo que el sistema no solo sea auditable sino también sostenible a largo plazo. La documentación adecuada y la capacitación continua son fundamentales, permitiendo que las personas y los procesos trabajen en sinergia para alcanzar los objetivos de calidad.

ICH Q8(R2), ICH Q9(R1), Q10, Q11, Q12

Un Nuevo Paradigma en la Calidad Farmacéutica

La serie de directrices **ICH Q8(R2), ICH Q9(R1), Q10, Q11 y Q12** representa un cambio fundamental en la gestión de la calidad farmacéutica, enfocándose en la innovación, la eficiencia y la mejora continua a lo largo del ciclo de vida del producto.

Estas normativas introducen un enfoque integrado y holístico hacia:

- Desarrollo Farmacéutico ICH Q8(R2): Promueve el diseño de calidad mediante la comprensión profunda del producto y su proceso de fabricación.
- Gestión de Riesgos de Calidad ICH Q9(R1): Establece principios para evaluar y gestionar los riesgos de calidad de manera sistemática.
- Sistema de Calidad Farmacéutica (Q10): Ofrece un marco para implementar sistemas de calidad efectivos que aseguren la calidad del producto a lo largo de su ciclo de vida.
- Desarrollo y Fabricación de Sustancias (Q11): Guía sobre el desarrollo y la fabricación de sustancias activas, subrayando la importancia de entender los procesos y controlar los parámetros críticos.



- Gestión Técnica del Ciclo de Vida (Q12): Introduce herramientas para gestionar cambios post-aprobación, facilitando la innovación y el acceso continuo a medicamentos seguros, efectivos y de alta calidad.

Este conjunto de directrices subraya la importancia de una cultura de calidad, la gestión de riesgos, y la mejora continua, marcando el camino hacia una industria farmacéutica más ágil y responsable.

Implementación de la ICH Q9(R1) en la Auditoría del Sistema de Calidad

La **ICH Q9(R1)** introduce un enfoque sistemático para la gestión de riesgos de calidad, enfatizando la importancia de evaluar y controlar los riesgos en todas las etapas del desarrollo, producción y distribución de productos farmacéuticos.

Este enfoque se extiende a la auditoría del Sistema de Calidad y sus componentes, asegurando que los productos sean seguros, efectivos y de alta calidad.

La aplicación de la gestión de riesgos de calidad implica varios aspectos clave:

1. Gestión de Riesgos de Áreas, Sistemas y Equipos:

- Evaluación de riesgos para identificar y controlar riesgos de contaminación cruzada y mezclas.
- Consideración de diseño, uso de instalaciones/equipos, flujo de personal y materiales.

2. Factores Críticos en Productos:

- Diseño del producto, capacitación del personal, monitoreos microbiológicos y fisicoquímicos.
- Características del proceso, procesos de limpieza y capacidades analíticas, incluyendo procesos tercerizados.

3. Aplicación de la Gestión del Riesgo para el Cumplimiento Regulatorio:

- Realización de auditorías internas, implementación de Planes CAPA (Acciones Correctivas y Preventivas) y fomento de la mejora continua.
- Gestión del conocimiento para entender profundamente los procesos y productos.

4. Gestión de Riesgos en Desvíos y Calificaciones:

- Análisis de causa raíz para desvíos, resultados fuera de especificación (OOS), fuera de tendencia (OOT) y fuera de expectativa (OOE).



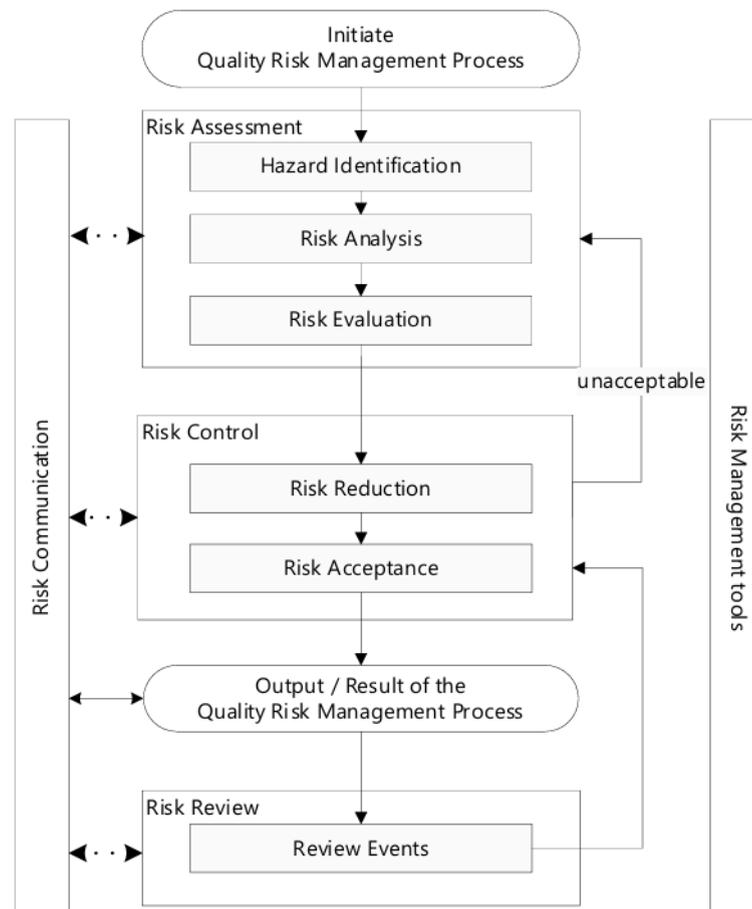
- Calificación del personal, calibración, validación y verificación continua de equipos y procesos.

5. Gestión del Riesgo en Auditorías Internas:

- Integración de la gestión de riesgos en la planificación y ejecución de auditorías internas para evaluar la eficacia del sistema de calidad.

La calidad se inicia con el desarrollo de los productos y se mantiene a lo largo de los procesos productivos, asegurando que cumplan con las especificaciones establecidas.

Este enfoque integral garantiza la integridad del producto y la seguridad del paciente, subrayando la importancia de una gestión de riesgos efectiva en la cadena de suministro de medicamentos.



ICH Q8(R2) y el Enfoque de Calidad por Diseño (QbD)



Gestión de la Calidad por Diseño (QbD)

El enfoque de **Calidad por Diseño (QbD)** es un método sistemático aplicado al desarrollo de productos farmacéuticos. Este enfoque comienza con objetivos claros y se basa en la comprensión profunda de los materiales, productos y procesos, junto con su control y verificación continua a través de la gestión de riesgos.

Perfil de Producto Objetivo (Target Product Profile - QTPP)

El **QTPP** define las características esenciales del producto en términos de calidad, seguridad y eficacia, considerando aspectos como:

- Destino como medicina
- Pacientes objetivo
- Mecanismo de acción farmacológico
- Forma farmacéutica y vía de administración
- Dosificación
- Farmacocinética
- Diseño del sistema de cierre y contenedor
- Contraindicaciones

Diseño del Proceso

La selección de un proceso de fabricación adecuado y la definición de una estrategia de control crítico (**CCP**) son fundamentales. Esto implica:

- Identificación de puntos críticos de control mediante análisis de riesgo (QRM)
- Impacto de la variabilidad de los parámetros del proceso en el producto, personal, compañía y medio ambiente

Atributos Críticos de Calidad (CQA)

Los **CQA** son las características del producto que impactan directamente en su calidad y deben ser controladas durante el proceso de fabricación. Incluyen:

- Especificaciones fisicoquímicas
- Especificaciones microbiológicas
- Especificaciones biológicas



Materiales y Especificaciones

El análisis y selección de materiales, incluyendo materias primas y materiales de empaque, son clave para asegurar la calidad del producto. Esto abarca:

- Análisis de incompatibilidades entre materias primas y con materiales de empaque
- Especificaciones y metodologías de análisis para materias primas y materiales de empaque

Espacio de Diseño

El espacio de diseño se refiere al rango de variabilidad permitido en el proceso de fabricación que aún garantiza la calidad del producto. La selección adecuada de filtros y la evaluación de extractables y lixiviables (**E&L**) son componentes críticos de este espacio.

Este enfoque integral de QbD subraya la importancia de una planificación detallada y una comprensión profunda de todos los aspectos del desarrollo y fabricación de productos farmacéuticos, asegurando que la calidad se incorpore desde el diseño hasta la entrega final.



Auditoría Interna y Gestión de Riesgos en el Sistema de Calidad Farmacéutico: Protegiendo la Calidad y Seguridad

Auditar el Sistema de Calidad Farmacéutico es una tarea compleja que requiere un enfoque detallado y sistemático. La aplicación de la **Gestión de Riesgos** durante las auditorías internas es fundamental para identificar y mitigar cualquier aspecto que pueda comprometer la calidad del producto, la seguridad del paciente, la integridad de los documentos y la eficacia de los equipos y áreas de trabajo.

A continuación, se detallan los aspectos clave a considerar en la auditoría:

1. Paciente

- **Riesgos:** Evaluar cómo las fallas en el proceso de fabricación, control de calidad o desviaciones podrían afectar la seguridad y eficacia del producto para el paciente.
- **Mitigación:** Asegurar que existan procedimientos para la detección temprana y corrección de problemas que puedan impactar la salud del paciente.

2. Producto

- **Riesgos:** Identificar cualquier factor que pueda comprometer la calidad del producto, como variabilidad en materias primas, errores en procesos de fabricación o fallos en el sistema de aseguramiento de calidad.
- **Mitigación:** Implementar controles de calidad rigurosos y verificaciones regulares en puntos críticos del proceso de producción.

3. Documentos

- **Riesgos:** Fallos en la documentación que pueden llevar a la pérdida de trazabilidad, errores en la formulación o en la ejecución de procedimientos.
- **Mitigación:** Mantener un sistema de gestión documental eficiente, con revisiones periódicas y asegurando la accesibilidad y actualización de los documentos.



4. Área y Equipos

- Riesgos: Inadecuada calibración y mantenimiento de equipos, así como condiciones subóptimas de las áreas de trabajo que podrían afectar la calidad del producto.
- Mitigación: Establecer programas de mantenimiento preventivo y calibración regular de equipos, además de asegurar que las áreas de trabajo cumplan con los estándares de calidad y seguridad.

5. Aplicando Gestión de Riesgos

- Estrategia: Utilizar herramientas de gestión de riesgos como el análisis de modos de falla y efectos (**FMEA**) para evaluar y priorizar los riesgos asociados con cada aspecto de la producción y control de calidad.
- Implementación: Desarrollar e implementar planes de acción para mitigar los riesgos identificados, incluyendo la capacitación del personal, la mejora de los procesos y la actualización de los sistemas de control de calidad.



Estructura y Auditoría de los Documentos Clave en el Sistema de Calidad Farmacéutico

La estructura documental de un Sistema de Calidad Farmacéutico se organiza en niveles que reflejan la jerarquía y el flujo de información dentro de la organización. La auditoría de estos documentos es crucial para asegurar la conformidad con los estándares de calidad y regulaciones aplicables.

A continuación, se detalla cómo se estructuran y auditan estos documentos:

Primer Nivel: Política de Calidad

- Descripción: Define la intención global de la compañía respecto a la calidad, estableciendo el compromiso con el cumplimiento de los requisitos regulatorios y la mejora continua.
- Auditoría: Verificar que la política de calidad esté documentada, sea accesible a todo el personal relevante y esté alineada con los objetivos estratégicos de la organización.

Segundo Nivel: Procedimientos del Sistema de Calidad

- Descripción: Documentos que describen qué, cuándo, dónde y quién realiza las actividades dentro del Sistema de Calidad, incluyendo responsabilidades y procesos.
- Auditoría: Revisar la existencia, actualización y cumplimiento de los procedimientos. Asegurar que reflejen las prácticas actuales y sean conocidos por el personal implicado.

Tercer Nivel: Instrucciones de Trabajo

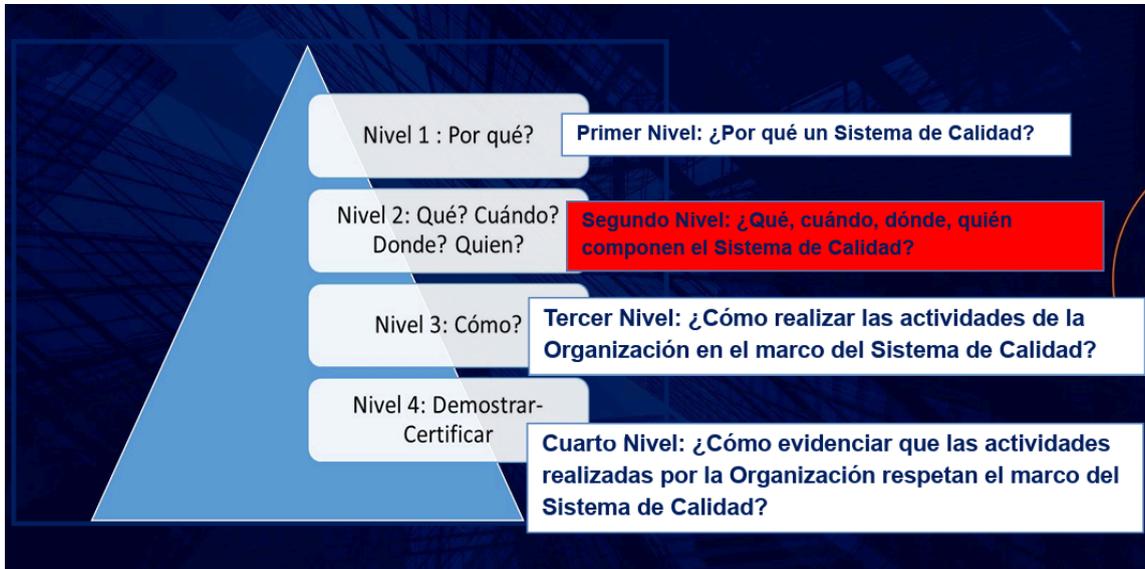
- Descripción: Detallan cómo se realizan las actividades específicas dentro de la organización, siguiendo los procedimientos establecidos.
- Auditoría: Evaluar la coherencia entre las instrucciones de trabajo y los procedimientos. Confirmar que las actividades se ejecutan según lo documentado.

Cuarto Nivel: Registros y Evidencias

- Descripción: Documentos que evidencian la realización de las actividades conforme al Sistema de Calidad. Incluyen registros de calidad, resultados de ensayos, informes de auditoría, etc.



- Auditoría: Inspeccionar los registros para verificar que las actividades se han llevado a cabo según los procedimientos e instrucciones y que se han registrado adecuadamente.



Documentos Regulatorios Específicos

- Site Master File: Describe la gestión de calidad del sitio de fabricación.
- Drug Master File: Detalla la información de calidad de los productos farmacéuticos.
- Medical Devices Master File: Contiene la información de calidad de los dispositivos médicos.

Auditoría de Documentos Regulatorios

- Enfoque: Asegurar que estos documentos:
 - Cumplan con los formatos específicos requeridos regulatoriamente.
 - Sean coherentes con la **normativa ICH M4** para el Common Technical Document (**CTD**).
 - Estén actualizados y reflejen fielmente las operaciones y productos de la compañía.

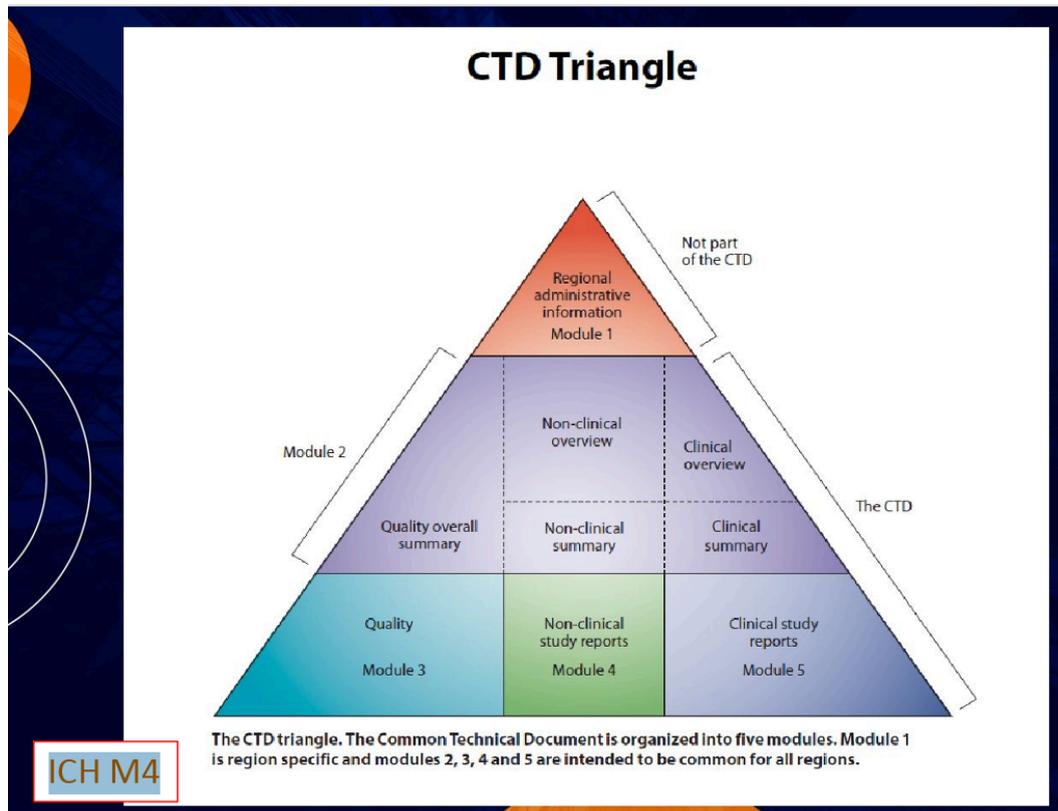
Estrategias de Auditoría

- Verificar la conformidad con los requisitos regulatorios aplicables.



- Evaluar la integridad, accesibilidad y actualización de los documentos.
- Confirmar la implementación efectiva de los procedimientos y políticas documentadas.

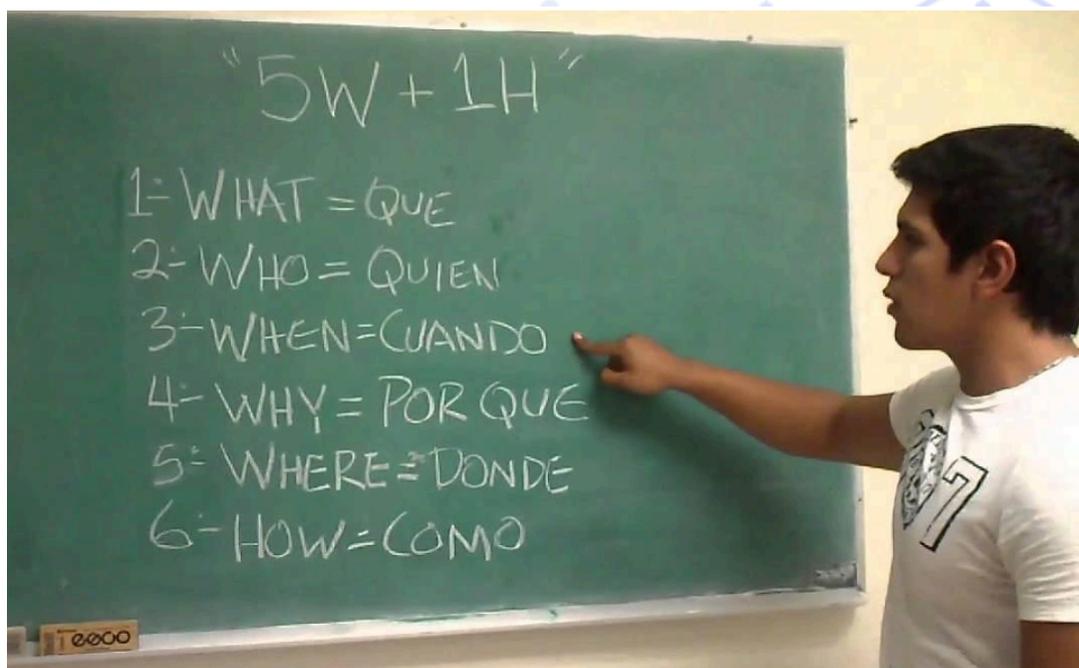
La auditoría de los documentos principales del Sistema de Calidad es un pilar fundamental para garantizar la integridad, eficacia y conformidad del sistema, asegurando que las actividades de la organización se realicen dentro de un marco de calidad riguroso y regulado.



Guía para la Elaboración del Site Master File: Detalles y Auditoría

El **Site Master File (SMF)** es un documento crucial que proporciona una descripción detallada de la gestión de calidad, las operaciones y las capacidades de una planta farmacéutica.





A continuación, se desglosa la estructura del **SMF** siguiendo el esquema de las 5W + 1H (Qué, Quién, Dónde, Cuándo, Por qué, Cómo) y se ofrece una guía para su auditoría.

1. Información de Contacto de la Empresa (Quién, Dónde)

- Razón Social de la Empresa: Nombre legal bajo el cual opera la planta.
- Domicilio Legal y Real de la Planta: Direcciones completas.
- Información de Contacto: Datos de la persona disponible 24/7 para emergencias relacionadas con productos defectuosos o retiros del mercado.

Auditoría:

- Verificar la exactitud y actualización de la información de contacto.
- Confirmar la disponibilidad de la persona de contacto designada.

2. Actividades Farmacéuticas Autorizadas (Qué, Cuándo)

- Certificado de Habilitación: Revisión de la copia del certificado.
- Descripción de Actividades: Enumeración de procesos de elaboración autorizados.
- Productos Aprobados e Inspecciones BPF: Listados de productos y registro de inspecciones de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).

Auditoría:



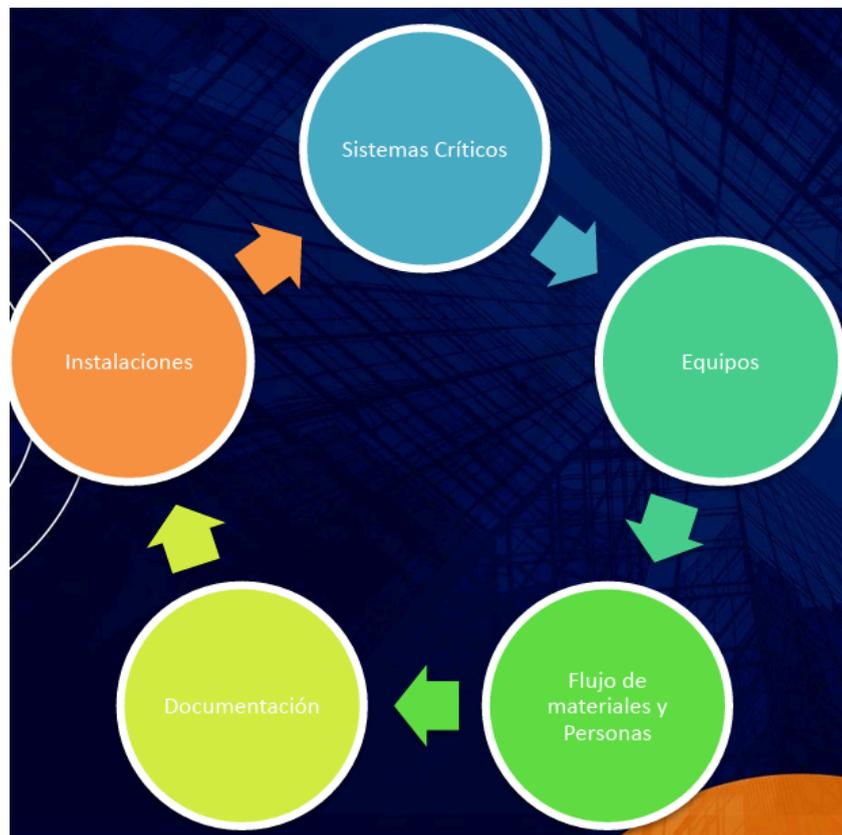
- Comprobar la validez del Certificado de Habilitación.
- Evaluar la coherencia entre las actividades descritas y las autorizadas.

3. Sistema de Gestión de Calidad (Cómo)

- Descripción del Sistema de Calidad: Referencia a estándares aplicados.
- Gestión de Proveedores, Riesgos y Revisión de Calidad: Procedimientos y metodologías empleadas.

Auditoría:

- Inspeccionar la implementación y eficacia del sistema de gestión de calidad.
- Revisar la documentación soporte de la gestión de proveedores y riesgos.



4. Organigrama y Personal Clave (Quién)

- Calificaciones y Experiencias: Detalles del personal clave.

Auditoría:



- Confirmar las calificaciones y experiencia del personal en relación con sus responsabilidades.

5. Instalaciones y Equipamiento (Dónde, Cómo)

- Descripción de Instalaciones, Sistemas Críticos y Equipos: Estado y capacidad.

Auditoría:

- Verificar el mantenimiento, calibración y condiciones de las instalaciones y equipos.

6. Control de Calidad y Validación de Procesos (Cómo)

- Metodologías y Procedimientos de Control de Calidad: Prácticas de validación.

Auditoría:

- Evaluar la adecuación y efectividad de las metodologías de control de calidad y validación de procesos.

7. Distribución, Quejas y Retiro de Productos (Cómo)

- Procedimientos para la Gestión de Quejas y Retiros: Medidas para prevenir la entrada de productos en la cadena de suministro ilegal.

Auditoría:

- Revisar la eficacia de los procedimientos de distribución, manejo de quejas y retiros.

8. Auditorías Internas (Cómo)

- Sistema de Autoinspecciones: Criterios para la selección de áreas y seguimiento de actividades.

Auditoría:

- Examinar la planificación, ejecución y seguimiento de las auditorías internas.

La **auditoría del SMF** debe enfocarse en la verificación de la conformidad de la documentación con las prácticas reales y los estándares regulatorios.



Es esencial asegurar que el SMF refleje fielmente las operaciones de la planta, facilitando así la transparencia y la confianza regulatoria.

Drug Master File según ICH M4: Estructura y Contenidos

El **Drug Master File (DMF)** es un documento crítico en el proceso de regulación farmacéutica, proporcionando información detallada sobre la fabricación, control, y estudios de un producto farmacéutico.

Basado en las directrices del **ICH M4**, el DMF se estructura de la siguiente manera para asegurar una presentación coherente y completa de los datos relevantes.

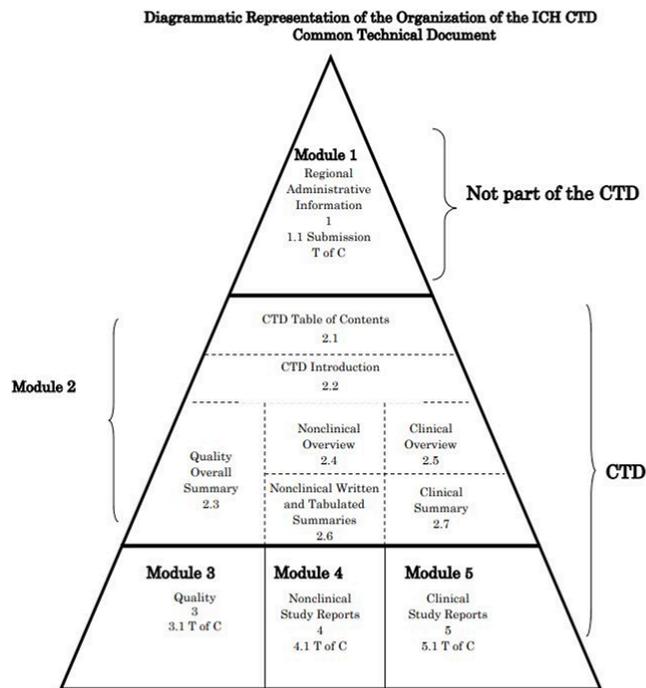
Introducción

La sección introductoria establece el propósito y el alcance del DMF, delineando los componentes clave del archivo y cómo se organizan.

Calidad

- API (Sustancias Activas Farmacéuticas): Detalles sobre la síntesis, caracterización, control de calidad y estabilidad de las API.
- PT (Producto Terminado): Información sobre la formulación, procesos de fabricación, control de calidad, y estabilidad del producto terminado.





Estudios No Clínicos

Incluye datos de toxicología, farmacología y otros estudios preclínicos realizados para evaluar la seguridad del producto.

Estudios Clínicos

Contiene información sobre los ensayos clínicos realizados, incluyendo diseño, metodología, resultados y análisis de seguridad y eficacia.



| | | | | |
|----------|---------|---|-------------------------------|-------------------------------|
| Module 5 | 5.1 | | | |
| | 5.2 | | | |
| | 5.3 | 5.3.1 | 5.3.1.1 | Studies <small>Note 1</small> |
| | | | 5.3.1.2 | Studies <small>Note 1</small> |
| | | | 5.3.1.3 | Studies <small>Note 1</small> |
| | | | 5.3.1.4 | Studies <small>Note 1</small> |
| | | 5.3.2 | 5.3.2.1 | Studies <small>Note 1</small> |
| | | | 5.3.2.2 | Studies <small>Note 1</small> |
| | | | 5.3.2.3 | Studies <small>Note 1</small> |
| | | 5.3.3 | 5.3.3.1 | Studies <small>Note 1</small> |
| | | | 5.3.3.2 | Studies <small>Note 1</small> |
| | | | 5.3.3.3 | Studies <small>Note 1</small> |
| | | | 5.3.3.4 | Studies <small>Note 1</small> |
| | | | 5.3.3.5 | Studies <small>Note 1</small> |
| | | 5.3.4 | 5.3.4.1 | Studies <small>Note 1</small> |
| | | | 5.3.4.2 | Studies <small>Note 1</small> |
| | | 5.3.5 <small>Note 2</small> | 5.3.5.1 | Studies <small>Note 1</small> |
| | | | 5.3.5.2 | Studies <small>Note 1</small> |
| | | | 5.3.5.3 | Studies <small>Note 1</small> |
| | 5.3.5.4 | | Studies <small>Note 1</small> | |
| | 5.3.6 | | | |
| | 5.3.7 | Studies <small>Note 1</small> | | |
| | 5.4 | One file per reference <small>Note 3</small> | | |

Apéndices

- Apéndice A: Orientación sobre el uso de la sustancia, el fabricante, el producto y la forma farmacéutica. Palabras clave para facilitar la búsqueda y referencia.
- Apéndice B: Explicación detallada de la granularidad «azul» y resúmenes de estrategias de control.
- Apéndice C: Datos de estabilidad, incluyendo estudios de estabilidad a largo plazo y acelerada.
- Apéndice D: Información sobre los excipientes utilizados en la formulación.
- Apéndice MI: Detalles sobre el envase y el sistema de cierre, asegurando la protección y la integridad del producto.
- Apéndice F: Descripción de las instalaciones de fabricación, incluyendo diseño, capacidad y controles de calidad.

Auditoría del Drug Master File



La auditoría de un **DMF** requiere una revisión meticulosa de cada sección para asegurar la conformidad con las directrices del **ICH M4** y los requisitos regulatorios aplicables. Los aspectos clave a auditar incluyen:

- Verificación de la integridad y actualidad de la información presentada.
- Evaluación de la coherencia entre los datos reportados y los resultados de estudios y ensayos.
- Confirmación de que las estrategias de control de calidad son adecuadas y efectivas.
- Inspección de los datos de estabilidad para garantizar la validez de las conclusiones.
- Revisión de las especificaciones de los materiales de envase y cierre para confirmar su adecuación.
- Examen de las descripciones de las instalaciones para verificar su capacidad para mantener los estándares de calidad.

El DMF es un documento vital que demuestra el compromiso del fabricante con la calidad y la seguridad del producto farmacéutico, facilitando su evaluación por parte de las autoridades regulatorias.

Auditoría del Site Master File (SMF) y Drug Master File (DMF)

La **auditoría del SMF y del DMF** es un proceso crítico para asegurar la conformidad con las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) y los estándares internacionales como los establecidos por la ICH.

Al revisar estos documentos, es esencial identificar cualquier área de riesgo o no conformidad que pueda afectar la calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos. A continuación, se detallan las áreas de enfoque y la documentación adicional que se solicitaría basada en los hallazgos presentados.

Auditoría del Site Master File (SMF)

1. Información de Contacto Limitada:
 - Solicitar detalles adicionales de contacto, incluyendo números de teléfono y contactos específicos para emergencias o consultas regulatorias.
2. Contaminación Cruzada y Manejo de Aire:



- Requerir un análisis detallado del flujo de aire y estudios de validación que demuestren la eficacia de las unidades manejadoras de aire para prevenir la contaminación cruzada.
- 3. Descripción de Responsabilidades y Personal de QA:
 - Pedir organigramas y descripciones de puesto para entender mejor la distribución de responsabilidades y asegurar que el personal de QA es suficiente para las operaciones.
- 4. Sistema de Recall y Simulacros:
 - Solicitar evidencia de la validación del sistema de recall y justificación detallada de la decisión de no realizar simulacros anuales.
- 5. Reemplazo de Auditorías Internas por Autoinspecciones:
 - Requerir documentación que describa el proceso de autoinspección, incluyendo criterios de selección de áreas, frecuencia y seguimiento de hallazgos.

Auditoría del Drug Master File (DMF)

1. Referencia al SMF en la Introducción:
 - Solicitar una explicación de cómo el DMF y el SMF se complementan, asegurando coherencia entre ambos documentos.
2. Omisión de Excipientes en el Punto S:
 - Pedir información detallada sobre los excipientes utilizados, incluyendo su origen, especificaciones y controles de calidad.
3. Uso de Envase Plástico y Estudios de Lixiviados:
 - Requerir estudios de lixiviados y extractables para el envase plástico utilizado, especialmente si hay preocupaciones sobre carcinogenicidad.
4. Puntos Críticos de Control Basados en ICH Q8:
 - Solicitar documentación de la metodología utilizada para identificar los puntos críticos de control, incluyendo justificación de la selección y evaluación de riesgos.
5. Especificaciones y Validación de Técnicas Analíticas:
 - Pedir evidencia de la validación de las técnicas analíticas mencionadas, asegurando que son adecuadas para su propósito.
6. Anexo de Estabilidad:
 - Solicitar justificación detallada para la determinación de la vida útil basada en estudios de estabilidad de corto plazo y condiciones extremas.



La auditoría del **SMF y DMF** revela áreas críticas que requieren atención adicional para garantizar la conformidad con las normativas **GMP y ICH**. Es crucial solicitar documentación adicional y justificaciones para abordar cualquier deficiencia o área de riesgo identificada.

La integridad, claridad y coherencia de la documentación son fundamentales para demostrar el compromiso con la calidad y la seguridad del producto, así como para facilitar la revisión y aprobación regulatoria.

Resumen

Las normativas **ICH Q8, Q9 y Q10** establecen un marco esencial para el desarrollo, implementación y mantenimiento de sistemas de calidad en la industria farmacéutica, enfocándose en la Calidad por Diseño, la Gestión de Riesgos de Calidad y los Sistemas de Calidad Farmacéutica. Estas directrices promueven la comprensión profunda del producto y el proceso, la evaluación sistemática de riesgos y un enfoque integral de calidad a lo largo del ciclo de vida del producto.



La auditoría del **Site Master File (SMF)** y del **Drug Master File (DMF)** es crucial para verificar la conformidad con estas normativas y las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP), asegurando que los productos farmacéuticos cumplan con los estándares de calidad, seguridad y eficacia. La implementación efectiva de estas normas y una auditoría rigurosa son fundamentales para el éxito regulatorio y la garantía de calidad en el sector farmacéutico.

