

Diseño y aplicación de un sistema de calidad para los estudios preclínicos

✉ Lidia Gómez-Napier, Francisco Hernández Bernal, Jorge Berlanga, Mercedes Ortega, Marisel Quintana, Irma Carreras, Dania Bacardí

División de Control de Calidad. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. AP 6162, CP 10600. Ciudad de La Habana, Cuba. Telf: (53-7) 218164; Fax: (53-7) 218070; E-mail: marisel@CIGB.edu.cu

RESUMEN

Este trabajo muestra el diseño y aplicación de un sistema de calidad basado en las Buenas Prácticas de Laboratorio y en la ISO/IEC Guía 25, en el Departamento de Estudios Preclínicos y Modelos Animales del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (Habana, Cuba). Se redefinieron la estructura organizativa y las responsabilidades de las áreas y del director de estudio. Se establecieron los aspectos de educación, adiestramiento y experiencia del personal, su seguridad, higiene y salud, así como su supervisión. Se definieron los requisitos de las instalaciones para los sistemas de ensayo, los suministros, las sustancias de ensayo y de referencia, la ejecución de los estudios y el archivo. Este sistema establece el mantenimiento y la calibración de los equipos, el aseguramiento de la calidad de los reactivos y soluciones, la calidad de los sistemas de ensayo y la evaluación de los proveedores. Se establecen los procedimientos para el cuidado, manejo, alimentación y alojamiento de los animales. Además, determina la caracterización de las sustancias de ensayo (identidad, fortaleza, pureza, composición y estabilidad). Establece la elaboración del programa maestro, los protocolos de estudio y la recopilación de los datos primarios, el control de calidad y el informe final. Define la ejecución de las auditorías y el archivo de la documentación. Con la aplicación de este sistema se ha logrado una mayor organización de los estudios preclínicos, así como una mayor calidad y confiabilidad de sus resultados.

Palabras claves: aseguramiento, calidad, control, preclínica, sistema

Biotecnología Aplicada 2000;17:23-29

ABSTRACT

Design and application of a quality system for pre-clinical trials. This report shows the design and implementation of a quality system, based on Good Laboratory Practices and ISO/IEC Guide 25, in the Department of Pre-clinical Studies and Animal Models of the Center for Genetic Engineering and Biotechnology in Havana, Cuba. The organizational structure and the responsibilities of the areas and of the director of the study were redefined. Provisions for education, training and experience of the staff, its safety, hygiene and health, as well as its supervision, were established. The requirements of the facilities for performing the study, test systems, supplies, test and reference substances and documentation storage, were defined. This system establishes the maintenance and calibration of equipment, quality assurance of reagents and solutions, the quality of the test systems and supplier assessment. Procedures for animal care, handling, feeding and housing were established. The characterization of the test substance was established (identity, strength, purity, composition and stability). This system also establishes the drawing up of the master program and the study protocols, the collection of primary data, quality control and final report. It defines the performance of audits and documentation storage. The implementation of this system has increased the organization of pre-clinical studies and rendered better results in terms of quality and reliability.

Keywords: assurance, control, pre-clinical, quality, system

Introducción

La calidad se ha convertido en un factor imprescindible para la comercialización de los productos. Ya no basta con obtener y mantener la calidad, sino que es necesario dar confianza y demostrar la existencia de un sistema de calidad apropiado.

Diversas organizaciones internacionales han establecido los requisitos mínimos que deben cumplir estos sistemas para dar un grado de confianza adecuado.

Entre las regulaciones al respecto se encuentran: las Buenas Prácticas de Producción [1], las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) [2], series técnicas de la Organización Mundial de la Salud [3], las normas de la serie ISO 9000 y las guías ISO/IEC [4, 5], así como otras reglamentaciones que establecen requisitos a la calidad de los productos. Estas reglamentaciones, de una forma u otra, establecen la necesidad de que los sistemas abarquen integralmente todas las etapas del ciclo investigación-desarrollo, producción y comercialización.

El Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de la Habana, Cuba (CIGB) es una organización especializada en la investigación, desarrollo, producción y comercialización de productos biotecnológicos, fundamentalmente obtenidos por métodos de recombinación del ADN. Teniendo en cuenta la necesidad de mantener y demostrar la calidad de sus productos y servicios, en el CIGB se propuso diseñar y aplicar un sistema de calidad basado en las diferentes reglamentaciones internacionales al respecto. El mismo se desarrolló sobre la base de establecer un sistema general para toda la organización, y subsistemas específicos para aquellas actividades cuyo carácter técnico particular necesitara de regulaciones especiales, como es el caso de las actividades de estudios preclínicos y de los laboratorios de control de la calidad.

El objetivo fundamental de este artículo es mostrar el diseño y la aplicación de un sistema de calidad en el

1. World Health Organization, Good Manufacturing Practices, WHO Technical Report Series 823, 1992.

2. Food and Drug Administration, Good Laboratory Practice for Non Clinical Laboratory Studies, Title 21 CFR, part 58, 1992.

3. World Health Organization, Requirements for Hepatitis B Vaccines made by Recombinant DNA Techniques, WHO Technical Report Series 786, Annex 2, 1989.

4. International Standardization Organization, ISO 9001. Quality Systems. Model for Quality Assurance during Design, Production, Installation and After Sales Services, Second Edition, 1994.

5. International Standardization Organization, ISO/IEC Guide 25 General requirements for the competence of calibration and testing laboratories. Third edition, 1990.

Departamento de Estudios Preclínicos y Modelos Animales del CIGB.

Este sistema establece la estructura de organización, los recursos, los procesos y los procedimientos necesarios para garantizar la calidad de los servicios que presta dicho Departamento y la confiabilidad de los resultados de los estudios. Este sistema de calidad incorpora los requisitos de las BPL y de la ISO/IEC Guía 25 [5], y forma parte y está basado en el sistema de calidad del CIGB.

Materiales y Métodos

Análisis de las regulaciones sobre los sistemas de calidad en las actividades preclínicas

Se consultó bibliografía especializada sobre los sistemas de calidad y, particularmente, sobre su aplicación a los estudios preclínicos [2, 5-9].

De este análisis resultó que existen grandes similitudes en el contenido de las buenas prácticas aprobadas por diferentes países. Algunas de estas regulaciones [2, 8, 9] son específicas para los laboratorios que realizan estudios farmacológicos y toxicológicos, y su contenido está encaminado a establecer requisitos relacionados con la organización, el personal, los procedimientos patrones de operación (PPO), las instalaciones, los equipos, los reactivos, los materiales de referencia, los sistemas de ensayo, las sustancias de ensayo y de referencia, la realización de los estudios, el archivo y las auditorías.

Otras BPL [7] están encaminadas a regular el trabajo de los laboratorios de control de la calidad de productos biofarmacéuticos, y su contenido es similar al anterior, ya que incorporan, en general, los mismos aspectos. Se diferencian de las anteriores en que su contenido está adecuado a las características específicas de los ensayos realizados en los laboratorios de control de la calidad (análisis químico, ensayos biológicos, etc.).

Todas estas BPL son de obligatorio cumplimiento para la industria biofarmacéutica y están encaminadas a lograr resultados confiables y exactos.

Por otra parte, la ISO/IEC Guía 25 [5] establece regulaciones de carácter más general, ya que está encaminada a regular la actividad de los laboratorios de ensayo y calibración de diferentes ramas de la economía. Su contenido es similar al de las BPL, pero contempla requisitos no sólo vinculados a la obtención de resultados confiables y exactos, sino que adiciona algunos vinculados a la dirección de la calidad y la organización del laboratorio y a la satisfacción del cliente. Los aspectos fundamentales que se incorporan en esta norma son:

- El establecimiento de una política de calidad y objetivos concretos a lograr con la aplicación del sistema de calidad.
- La elaboración de un manual de calidad que establece, para cada uno de los elementos considerados en la norma, qué tareas es necesario realizar y quién es el responsable de hacerlo.
- La elaboración de procedimientos de aseguramiento de la calidad referidos en el manual, que establecen la forma de ejecutar cada una de estas tareas.
- El establecimiento de técnicas para el control de calidad de los ensayos o estudios, como el uso de

técnicas estadísticas (gráficos de control, diseño de experimentos, estudios de aptitud, etc.).

Método utilizado para el diseño del sistema de calidad

El método utilizado para el diseño y la aplicación del sistema de calidad, se puede resumir en el esquema que se muestra en la Figura 1.

Se formuló la política de calidad y se creó una Comisión de Mejoramiento encargada de desarrollar el sistema y programar su aplicación, bajo los principios de la ISO/IEC Guía 25 y las BPL. Esta comisión estuvo presidida por el jefe del Departamento de Estudios Preclínicos e integrada por especialistas de la División de Aseguramiento de la Calidad, de la División de Estudios Clínicos y Preclínicos, así como del Departamento de Estudios Preclínicos. Durante el trabajo de esta Comisión, y en dependencia del tema a analizar, se incorporaron otras áreas del CIGB: Ingeniería de Producción, Metrología, Capacitación, Bioseguridad y Control Analítico. Esta comisión trabajó hasta que los resultados de las auditorías mostraron un grado adecuado de implantación del sistema.

Los principales deberes y atribuciones de esta Comisión estuvieron encaminados a:

- Programar la estrategia general para el diseño y aplicación del sistema de calidad de los estudios preclínicos, así como de su relación con el sistema de calidad del CIGB.

6. Milton A. Andersen, Good Laboratory Practice. Quality Audit Manual, Interpharm Press Inc, Second edition, 1992.

7. Comité Estatal de Normalización - Ministerio de Salud Pública, NC 26-212 Buenas Prácticas de Laboratorio, 1992.

8. Centro Estatal para el Control de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), Buenas Prácticas de Laboratorio y Garantía de Calidad en Ensayos Toxicológicos, Resolución No. 192, 1993.

9. Organization for Economic Co-operation and Development. The OECD Principles of Good Laboratory Practice. Environment Monograph No. 45. 1992.

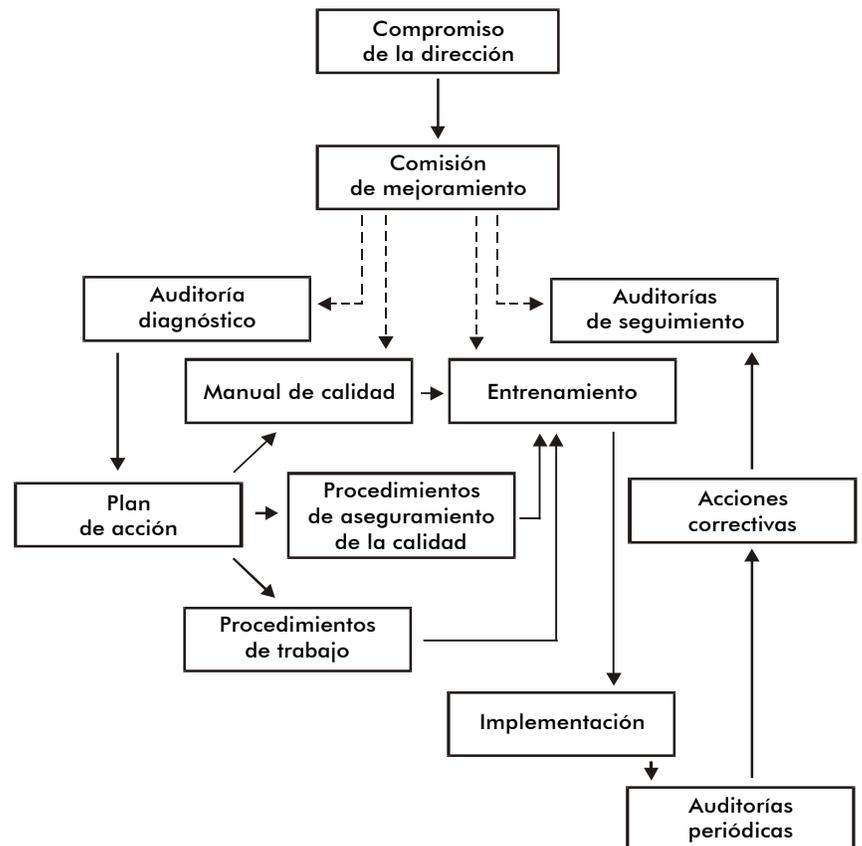


Figura 1. Esquema del método para el diseño y aplicación del sistema de calidad.

- Elaborar el plan de acción para el desarrollo y la puesta en marcha del sistema, y velar por su cumplimiento.
- Programar la elaboración del manual de calidad, los procedimientos de aseguramiento de la calidad y los procedimientos de trabajo, y garantizar que se establezcan los requisitos establecidos en la ISO/IEC Guía 25 y las BPL.
- Garantizar que los principios y requisitos establecidos en el sistema sean coordinados con todas las áreas involucradas.
- Programar el entrenamiento del personal y velar por su cumplimiento.
- Programar la realización de las auditorías periódicas y velar por el cumplimiento del cronograma establecido.
- Velar por la adecuada programación y ejecución de las acciones correctivas.
- Controlar la realización de auditorías de seguimiento y la efectividad de las acciones tomadas.

Se realizó una auditoría diagnóstica según las normas ISO [10] para determinar el grado de aplicación de los requisitos a los sistemas de calidad y de las BPL. Se elaboraron listas de chequeo para la realización de esta auditoría diagnóstica, las cuales abarcaron los requisitos establecidos en la ISO/IEC Guía 25 y en las BPL referidos a:

- política de calidad y organización
- equipos, reactivos y materiales
- personal
- protocolo de estudio
- documentación
- datos primarios e informe final
- instalaciones
- archivo de documentos y especímenes
- sistemas de ensayo
- auditorías

Se elaboraron el manual de calidad, los procedimientos de aseguramiento de la calidad y los PPO que reglamentan las diferentes actividades que se realizan en el Departamento.

Se procedió a la calificación del personal en sistemas de calidad y BPL, así como en los procedimientos de aseguramiento de la calidad y de trabajo. Con este propósito, se diseñó un curso específico para sistemas de calidad de los estudios preclínicos, cuyo contenido es:

- política de calidad
- reactivos y soluciones
- sistemas de calidad
- sistemas de ensayo
- BPL
- sustancias de ensayo y de referencia
- organización y personal
- planificación y ejecución de los estudios
- documentación del sistema de calidad
- datos primarios e informe final
- instalaciones
- control de la calidad de los estudios
- equipos
- archivo de la documentación
- metrología
- auditorías

Además, se programó el entrenamiento del personal en su puesto de trabajo, según se establece en los PPO para el adiestramiento del personal del CIGB.

Se realizaron auditorías periódicas al sistema de calidad y a los estudios preclínicos en particular, para conocer el grado de cumplimiento de los requisitos establecidos. Se tomaron las acciones correctivas requeridas para eliminar las deficiencias. Para ello, se desarrolló un procedimiento específico para las auditorías de los estudios preclínicos, basado en el procedimiento general aprobado en el CIGB.

Resultados y Discusión

Como resultado de la aplicación del método antes puesto, se definieron los elementos básicos que componen el sistema de calidad, los cuales se establecen a continuación:

- política de calidad
- sistemas de ensayo
- organización
- sustancias de ensayo y de referencia
- personal
- planificación y ejecución de los ensayos
- sistema de calidad
- informe final
- PPO
- archivo
- instalaciones
- auditorías
- equipos, reactivos y materiales

Política de calidad

Se estableció la política de calidad del Departamento, en la que se establece que su objetivo fundamental es realizar los ensayos toxicológicos y farmacológicos con la calidad requerida, teniendo en cuenta las BPL y las expectativas de los clientes. Esta política fue analizada y discutida con todo el personal del Departamento.

Organización

Se redefinió la estructura de organización del Departamento. En particular, se incorporó la sección de documentación e inspección, adscrita directamente al jefe del Departamento, cuyas responsabilidades fundamentales son:

- revisar los protocolos de estudio, los PPO y los informes finales de los estudios
- elaborar y conservar el programa maestro de los estudios
- conservar adecuadamente la documentación, los datos primarios, los especímenes, etc.
- velar por el cumplimiento de las BPL
- realizar autoinspecciones a los estudios preclínicos.

La creación de esta sección permite mantener un control adecuado sobre la documentación de los estudios, así como realizar autoinspecciones para determinar las deficiencias que se presenten y tomar acciones correctivas para eliminarlas. Esta sección trabaja en estrecha coordinación con la División de Aseguramiento de la Calidad de la Dirección de Calidad del CIGB, que tiene las siguientes responsabilidades fundamentales:

- establecer los lineamientos generales para el desarrollo del aseguramiento de la calidad en el Departamento de Estudios Preclínicos y Modelos Animales
- realizar el control de los documentos
- realizar la calibración de los instrumentos de medición utilizados en los estudios

10. International Standardization Organization, ISO 10011-1 Guidelines for Auditing Quality Systems. Part 1, Auditing, First edition, 1992.

- realizar la evaluación de los proveedores
- programar y realizar auditorías a las actividades preclínicas
- reportar las deficiencias detectadas durante las auditorías y exigir la toma de acciones correctivas y velar por su eficacia
- emitir la declaración final de los estudios
- participar en el adiestramiento del personal que realiza estudios preclínicos, en lo relacionado con las BPL y demás aspectos vinculados con la calidad

Además, se concretaron las responsabilidades de las diferentes áreas del CIGB que participan en el sistema de calidad, de forma tal que quedarán perfectamente delimitadas las tareas a realizar por cada una. Se establecieron las responsabilidades y la autoridad del director del estudio como responsable técnico del mismo y de la aplicación de las buenas prácticas durante su realización. Se elaboraron las descripciones de los puestos de trabajo. Con estas acciones, se lograron eliminar las deficiencias detectadas en cuanto a la no definición o delimitación de las responsabilidades por la ejecución y el control de las actividades.

En la Figura 2 se muestra la estructura de organización del Departamento de Estudios Preclínicos y su relación con otras áreas del CIGB que participan en su sistema de calidad.

Personal

Los aspectos fundamentales que reglamenta el sistema de calidad en cuanto al personal son:

- educación, adiestramiento y experiencia
- supervisión
- seguridad, higiene y salud

Se presta especial atención a la educación y al adiestramiento del personal en su puesto de trabajo, y en

aspectos de las BPL y el sistema de calidad. se elaboran programas anuales para el adiestramiento del personal de cada área y se llevan los registros correspondientes. De esta forma, se garantiza que el personal tenga los conocimientos necesarios para realizar sus funciones específicas, según lo establecido por las BPL.

La supervisión se realiza por el jefe del Departamento, así como mediante autoinspecciones realizadas por la Sección de Documentación e Inspección de dicho Departamento.

La Dirección de Calidad del CIGB realiza, además, auditorías al sistema de calidad y a la aplicación de las BPL en este Departamento.

De esta forma se establecen los mecanismos necesarios para la retroalimentación del sistema para lograr su mejoramiento continuo.

Sistema de calidad

El sistema de calidad se basa en los requisitos de las BPL y en la ISO/IEC Guía 25. La documentación del sistema se realiza según los siguientes documentos: Manual de Calidad, Procedimientos de Aseguramiento de la Calidad y Procedimientos de Trabajo.

El Manual de Calidad del Departamento, elaborado de acuerdo con los principios del Manual de Calidad del CIGB, establece la concepción general del sistema, su estructura, las principales actividades que abarca y quién es el responsable de su ejecución. En este documento se hace referencia a los procedimientos de aseguramiento de la calidad, los cuales establecen la forma de realizar las diferentes actividades del sistema de calidad. Se consideran como procedimientos de trabajo todos aquellos documentos técnicos que establecen la forma en que se llevan a cabo los diferentes estudios preclínicos.

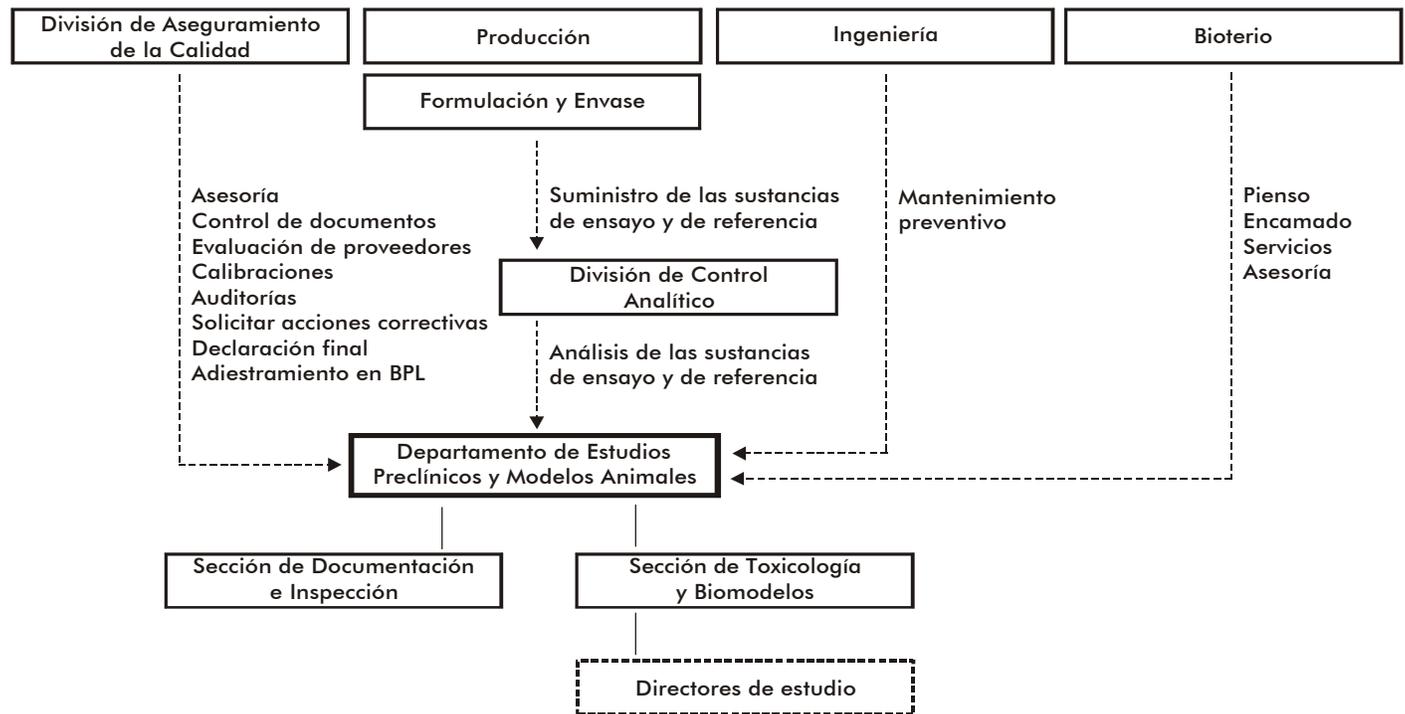


Figura 2. Estructura del Departamento de Estudios Preclínicos y Modelos Animales y su relación con otras áreas de CIGB.

PPO

Todas las actividades para la realización de los estudios toxicológicos y farmacológicos, así como para el manejo de los sistemas de ensayo, sustancias de ensayo, cuidado, limpieza e higienización de las áreas y materiales, etc., se realizan de acuerdo con los PPO revisados por la Sección de Documentación e Inspección del Departamento de Estudios Preclínicos y Modelos Animales, y aprobados por la Dirección de Calidad del CIGB.

Estos PPO siguen la siguiente estructura general:

- propósito/principio
- aplicable a
- responsabilidades
- consideraciones de seguridad
- equipamiento
- materiales y reactivos
- procedimiento
- referencias
- apéndices
- aprobaciones
- anexos

Instalaciones

El sistema de calidad establece el tipo y los requisitos de las instalaciones en general, y de los sistemas de ensayo en particular. El CIGB cuenta con los siguientes tipos de instalaciones para realizar los estudios:

- instalaciones para los sistemas de ensayo
- instalaciones para el almacenamiento de los suministros
- instalaciones para la manipulación y el almacenamiento de las sustancias de ensayo y de referencia
- áreas para la ejecución de los estudios
- instalaciones para la conservación de los especímenes y para archivar de documentos

La limpieza e higienización de las áreas, así como la eliminación de los desechos se realiza según lo establecido en los PPO.

Equipos, reactivos y materiales

En el sistema de calidad se establece que los equipos utilizados en los estudios deben estar calibrados, según el programa de calibraciones que establece la Dirección de Calidad del CIGB. Las calibraciones son realizadas por el Departamento de Metrología de esta Dirección, o por laboratorios acreditados nacionalmente al efecto. Se garantiza la trazabilidad de los patrones utilizados en las calibraciones hasta patrones nacionales o internacionales, según el caso. Los equipos son sometidos a un mantenimiento preventivo planificado, según un programa elaborado al efecto. Se llevan registros de estos mantenimientos y del uso de los equipos.

En el sistema de calidad se establece que los reactivos utilizados en los estudios deben ser de calidad reconocida y provenientes de proveedores aprobados por la Dirección de Calidad del CIGB. Esta evaluación se realiza según:

- la evaluación *in situ* de las capacidades y/o el sistema de calidad, lo que incluye la aplicación de las buenas prácticas cuando se requiere
- la evaluación de muestras del producto
- los resultados de los ensayos a suministros similares
- el comportamiento histórico de productos similares
- las experiencias de otros usuarios

Las soluciones tienen un número de parte y una especificación que establece sus características. Se lleva un registro de su preparación y están etiquetadas con la siguiente información:

- nombre
- número de parte
- concentración o título
- fecha de preparación
- almacenamiento
- fecha de vencimiento
- número de lote
- iniciales de la persona que la preparó

El pienso, el encamado y otros materiales utilizados tienen su calidad definida en las especificaciones y tienen un número de parte asignado.

Sistemas de ensayo

Los animales utilizados en los estudios son suministrados por proveedores aprobados de acuerdo con los mismos métodos señalados en el subacápite anterior y son recibidos con el certificado de calidad. Su calidad está definida en las especificaciones y tienen un número de parte asignado. La recepción, adaptación, cuidado, manejo, alimentación y alojamiento de los animales se realiza según lo establecido en los PPO.

Sustancias de ensayo y de referencia

Las sustancias de ensayo y de referencia son recibidas en el Departamento con un certificado emitido por la División de Control Analítico de la Dirección de Calidad, que establece su composición, identidad, pureza, fortaleza y fecha de vencimiento. En aquellos casos en que no se poseen datos acerca de la estabilidad del producto, se realizan ensayos periódicos durante el estudio para determinar si la sustancia conserva sus propiedades. Se llevan registros de la utilización de estas sustancias. Se realiza el control de su distribución y uso para evitar errores, así como el control de los remanentes y su destrucción.

Planificación y ejecución de los estudios

La planificación y ejecución de los estudios se realiza según el esquema que se muestra en la Figura 3 y según un programa maestro que establece la identificación del estudio, la sustancia de ensayo, la naturaleza del estudio, el sistema de ensayo, el director del estudio, y las fechas de comienzo, de conclusión y de las auditorías a realizar. Cada estudio es identificado por un código que se establece de la forma siguiente:

- 1) las siglas EP, en mayúsculas, seguidas de una línea inclinada
- 2) las siglas PH o TX según se trate de un estudio farmacológico o toxicológico, respectivamente, seguidas de una línea inclinada
- 3) el número consecutivo del estudio, separado por un punto del año en que se ejecuta

La ejecución de un estudio comienza con la elaboración del protocolo de estudio, que establece los aspectos fundamentales siguientes:

- a) título y objetivos del estudio, promotor y ejecutor, fechas de inicio y conclusión
- b) identificación de las sustancias de ensayo y de referencia
- c) justificación del sistema de ensayo, cantidad y características (peso, sexo, etc.)

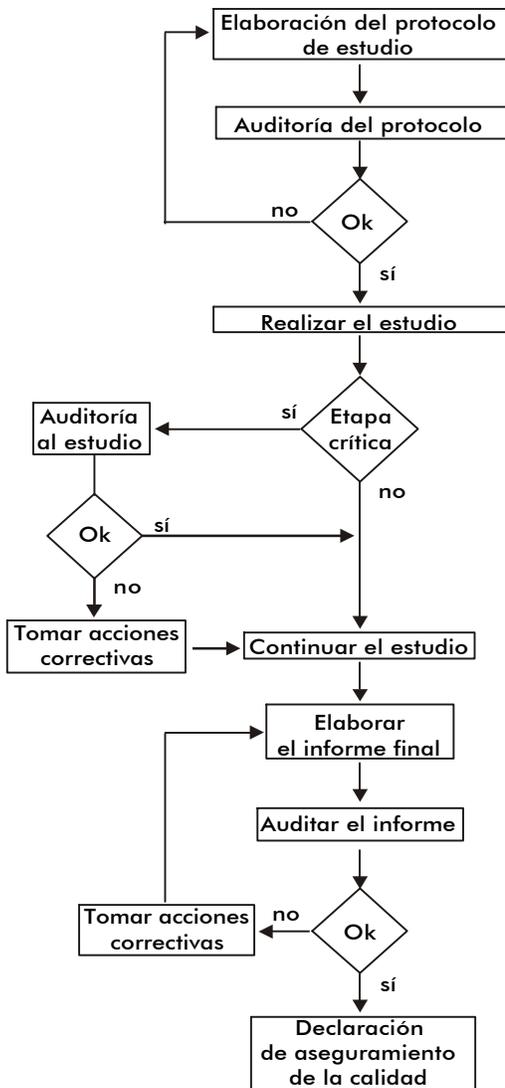


Figura 3. Esquema de la planificación y ejecución de los estudios.

- d) identificación del sistema de ensayo
- e) descripción del diseño experimental
- f) descripción de la dieta a utilizar
- g) vías y método de administración y su justificación, nivel de dosis y frecuencia
- h) tipo y frecuencia de los ensayos, análisis y mediciones
- i) registros a utilizar
- j) métodos estadísticos
- k) aprobaciones

Estos aspectos se establecen directamente en el protocolo o se hace referencia a los PPO correspondientes. La ejecución de los estudios se realiza según los PPO aprobados al efecto y se registra la información primaria en planillas diseñadas para cada tipo de estudio. Estas planillas son distribuidas de forma controlada y son archivadas como parte de la documentación del estudio. Todos los datos se identifican con el estudio a través de su código.

El registro de los datos se realiza de manera directa e inmediata, legible y exacta. La entrada de datos es fechada y firmada por las personas que realizan y revisan la operación. Las correcciones se realizan sin impedir la lectura del dato original, se firman y fechan y se establece la razón del cambio. Los datos son procesados estadísticamente según los procedimientos establecidos en los PPO. Se realiza el control de la calidad de los estudios por expertos, con el uso de patrones y muestras de referencia, controles positivos, etc.

Informe final del estudio

A cada estudio se le realiza un informe final que contiene:

- entidad ejecutora, director de estudio, investigadores y otros participantes
- objetivos y procedimientos del protocolo aprobado, cambios y su fundamentación
- sustancias de ensayo y de referencia
- descripción de los sistemas de ensayo y de los métodos empleados
- métodos estadísticos utilizados
- descripción de las dosis, vías de administración y duración
- descripción de las circunstancias que pudieran afectar la integridad y la calidad del estudio
- descripción de los cálculos, transformaciones y operaciones realizadas con los datos primarios
- informes parciales
- lugar de conservación de los datos primarios, especímenes, etc.
- declaración del director de estudio
- declaración de aseguramiento de la calidad
- aprobaciones

Archivo

El sistema de calidad establece que los protocolos del estudio, los datos primarios, los especímenes, el informe final, etc., son conservados por la Sección de Documentación e Inspección del Departamento de Estudios Preclínicos y Modelos Animales. El archivo de los documentos se establece en un local de acceso restringido.

Auditoría

La División de Aseguramiento de la Calidad de la Dirección de Calidad del CIGB realiza auditorías al Departamento de Estudios Preclínicos y Modelos Animales.

Los tipos de auditorías que se ejecutan son:

- auditorías a los estudios
- auditorías a los procesos
- auditorías a las instalaciones
- auditorías al protocolo, a los datos primarios y al informe final

Una vez concluida la auditoría al informe final y tomadas las acciones correctivas necesarias, se emite la Declaración de Aseguramiento de la Calidad, en la cual se certifica que el estudio fue realizado con el cumplimiento de las BPL. Las auditorías se realizan teniendo en cuenta un programa anual y las reglamentaciones establecidas en los PPO, elaborados según la norma ISO 10011-1 [10]. Durante su ejecución se utilizan listas de chequeo típicas como una ayuda a los auditores. Las deficiencias detectadas

durante las auditorías se establecen en un informe que es enviado al Departamento para que programen las acciones correctivas, con el propósito de determinar las causas de los problemas y proceder a su eliminación. La División de Aseguramiento de la Calidad realiza auditorías de seguimiento para controlar del cumplimiento de las medidas y comprobar su eficiencia.

Conclusiones

Este sistema de calidad se comenzó a aplicar en los estudios toxicológicos desarrollados a partir del año 1997, y de esta forma se ha logrado la incorporación de los requisitos de las BPL a la ejecución de dichos estudios, lo que ha permitido su aceptación por la autoridad nacional de medicamentos y ha garantizado una mayor organización y una mayor calidad y confiabilidad en sus resultados.

Recibido en noviembre de 1998. Aprobado en julio de 1999.

Los principales beneficios obtenidos mediante la aplicación del sistema de calidad han sido:

- La reducción de los tiempos de preparación y duración total del estudio debido a una mejor organización de los trabajos.
- Detección a tiempo de errores que pudieron haber afectado la confiabilidad de los resultados del estudio.
- Se ha logrado identificar toda la información requerida para sustentar técnicamente los estudios toxicológicos mediante la reglamentación de la elaboración de los protocolos de estudio e informes finales, así como de la organización de la recopilación de los datos primarios.
- Se ha garantizado la trazabilidad de los datos primarios y el archivo y conservación de los mismos, de forma tal que se puedan presentar para ser inspeccionados por las autoridades y los clientes.