

# APLICACIÓN DE LA CALIDAD INTEGRAL AL MEDICAMENTO

POR EL ACADÉMICO CORRESPONDIENTE ELECTO

ILUSTRE SR. D. DANIEL TABUENCA NAVARRO

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN ACADÉMICA  
EL DÍA 29 DE OCTUBRE DE 2014

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL  
ACADÉMICO DE NÚMERO  
ILMO. SR. DR. D. PEDRO RONCALÉS RABINAL



ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"

Zaragoza

2014





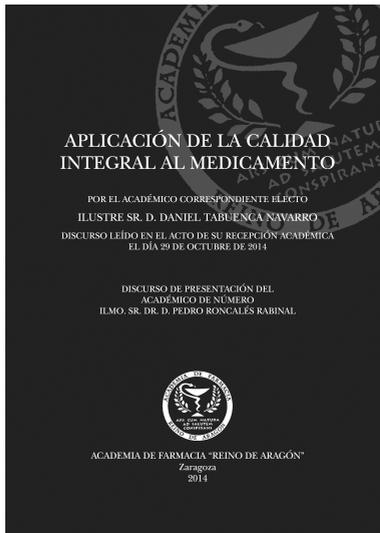
# APLICACIÓN DE LA CALIDAD INTEGRAL AL MEDICAMENTO

POR EL ACADÉMICO CORRESPONDIENTE ELECTO  
ILUSTRE SR. D. DANIEL TABUENCA NAVARRO  
DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN ACADÉMICA  
EL DÍA 29 DE OCTUBRE DE 2014

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL  
ACADÉMICO DE NÚMERO  
ILMO. SR. DR. D. PEDRO RONCALÉS RABINAL



ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"  
Zaragoza  
2014



*Edita:*

Colegio oficial de Farmacéuticos de Zaragoza

*Distribuye:*

Academia de Farmacia "Reino de Aragón"

*Imprime:*

Cometa, S.A.  
Ctra. Castellón, km 3,400 – 50013 Zaragoza

*Depósito Legal:*

Z 1530-2014

# Sumario

|  |    |
|--|----|
| <i>Discurso de Presentación</i>  |    |
| Ilmo. Sr. Dr. D. Pedro Roncalés Rabinal.....   | 7  |
| <i>Discurso de recepción Académica</i>   |    |
| Ilustre Sr. D. Daniel Tabuena Navarro .....  | 11 |
| 1. OBJETIVO .....  | 21 |
| 2. ANTECEDENTES .....  | 22 |
| 3. CONCEPTO DE CALIDAD Y METODOLOGÍAS DE CONTROL.....  | 22 |
| 4. GESTIÓN DE LA CALIDAD.....  | 25 |
| 5. NORMATIVAS ESPECÍFICAS Y /O DIRECTRICES DE APLICACIÓN<br>AL MEDICAMENTO .....                                       | 25 |
| A. ICH Q8 Desarrollo Farmacéutico .....  | 26 |
| B. ICH Q11 Desarrollo y Fabricación de Principios Activos .....  | 27 |
| C. GLP/BPL Buenas Prácticas de Laboratorio.....  | 28 |
| D. Buenas Prácticas Clínicas.....  | 29 |
| E. GMP/NCF Buenas Prácticas de Fabricación.....  | 30 |
| F. ICH Q7 NCF/GMP Normas de Correcta Fabricación de principios<br>activos (API, Active Pharmaceutical Ingredient)..... | 33 |
| G. ICH Q9 Gestión de la evaluación de Riesgos .....  | 36 |
| H. ICH Q10 Sistemas de Calidad.....  | 38 |
| I. Process Validation/Validación en continuo .....   | 40 |
| J. PAT (Process Analytical Technology) .....   | 41 |
| K. GDP/BPD Buenas Prácticas de Distribución .....  | 42 |
| L. GRP Buenas Prácticas Regulatorias .....   | 43 |
| M. GPVP/BPF Buenas Prácticas de Farmacovigilancia .....  | 45 |
| N. Código Ético de la Industria Farmacéutica.....  | 46 |
| Ñ. Buenas Prácticas en Farmacia Comunitaria.....   | 47 |
| 6. CONCLUSIONES .....  | 47 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA.....   | 48 |



*Discurso de Presentación*

Ilmo. Sr. Dr. D. Pedro Roncalés Rabinal



Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón” y Rector Magnífico

Ilmos. Sres. Académicos

Sr. Presidente y miembros de la Junta de Gobierno del Colegio de Farmacéuticos

Querido Daniel

Señoras y Señores:

No puedo ocultar la emoción que sentí, y siento aún, cuando se me propuso que hiciera la presentación al discurso de ingreso y recepción en esta Academia del nuevo académico correspondiente D. Daniel Tabuenca. Discurso, como veremos, magnífico y muy ilustrativo de la gran labor profesional llevada a cabo por Daniel.

Las razones para la emoción son varias, pero se resumen esencialmente en dos. Una, la admiración que siento por Daniel; por él, como persona y amigo, y por el excelente y admirable trabajo de largos años en Laboratorios Casen. Y segunda, la estrechísima relación de ambos con mi padre, Pedro Luis, recientemente fallecido. No quisiera que mi intervención se centrara en su persona, sino en Daniel, pero es inevitable que me refiera a él con esta ocasión. Su figura, su excepcional forma de ser, nos ha marcado a ambos, a Daniel durante 41 años, a mí durante 64.

Desde que Daniel se incorporó al equipo de Laboratorios Casen como químico, pasó muy poco tiempo hasta que mi padre se dio cuenta de que él era la persona más adecuada para sucederle en el puesto de Directo Técnico. Se convirtió en su delfín. Confió plenamente en él; lo sé muy bien. Sobre la base de su valía profesional y personal, le fue formando en los cometidos de la dirección técnica, al mismo tiempo que le impulsó y facilitó la realización de los estudios de Farmacia. Con la jubilación de mi padre en 1984 pasó a desempeñar esa responsabilidad, hasta este mismo año 2014.

En lo que se refiere a mí mismo, mi padre también confió plenamente en mí. Me formó, me apoyó, me aconsejó y me acompañó en el diferente camino que yo había elegido, el de la docencia y la investigación, hasta alcanzar las metas que me había propuesto, y aún más, dicho sea sin ánimo de vanagloria.

Bien, pues después de la alegría tan profunda que sintió cuando ingresé yo mismo en esta Academia de Farmacia, hoy la habría completado al 100% con la del ingreso de Daniel. Estoy seguro de que para él sería exactamente igual que haber ingresado él mismo.

Ahora sí voy a centrarme en los méritos profesionales de Daniel que le hacen acreedor de ingresar en esta Academia.

He dicho anteriormente que se formó de la mano de mi padre durante 11 años, de manera que estaba plenamente capacitado para llevar a cabo con garantía la dirección técnica farmacéutica de Laboratorios Casen. Pero desde entonces, voló solo —con su equipo de trabajo—, y voló muy alto y muy lejos, a lo largo de 30 años. No sólo la desempeñó con dedicación, eficiencia y maestría, sino que tuvo que hacer frente a retos muy difíciles: primera transición a unos nuevos propietarios —Fisons—, construcción de una nueva planta industrial, segunda transición —más efímera—, tercera —a la norteamericana Fleet— y cuarta —esta última a la empresa italiana Recordati—, cada uno con sus particulares líneas prioritarias, sin olvidar el desarrollo y mejora continua de un centro de investigación y desarrollo de alto nivel, etc.

Todo ello, complicado con unas exigencias cada vez mayores en todos los sentidos, tanto de la Administración Pública como las derivadas de la comercialización en mercados día a día más numerosos y lejanos, que se ponían de manifiesto en la necesidad de desarrollar y cumplir exigentes sistemas de calidad y seguridad. Es este un tema que ha marcado el trabajo diario de Daniel como director farmacéutico a lo largo de su vida profesional. El desarrollo y aplicación de sistemas de calidad integral del medicamento es precisamente el tema que ha elegido para su discurso de recepción académica.

Por si esto fuera poco, siempre ha demostrado una gran capacidad de colaboración con quien se la solicitara. Baste como ejemplo la labor que ha desarrollado en el Colegio de Farmacéuticos de Zaragoza como vocal de industrias.

Como decía, el discurso que nos presentará Daniel versa sobre los sistemas de calidad integral del medicamento. Adelanto ya que comienza diciendo algo muy importante y que se olvida con frecuencia, que la calidad no es el resultado de la casualidad sino que es la consecuencia de un esfuerzo planificado que nace en el diseño del producto, pasa por la producción del mismo y termina en la satisfacción del cliente.

Esto es así, no hay duda. Yo lo sé también muy bien, aunque pudiera parecer que un profesor de Tecnología de Alimentos no sabe nada de medicamentos; pero es que en el mundo de los alimentos las exigencias son similares. Tal vez con la diferencia de que en los alimentos las exigencias de calidad obligatorias son sólo unos mínimos, elevados pero mínimos, mientras que sólo los alimentos que conocemos como “de calidad diferenciada” —denominaciones de origen, etc.— son los que deben cumplir unos requisitos mucho más severos de calidad. En lo que sí son totalmente comparables ambos campos de trabajo es en los requisitos de seguridad. La seguridad alimentaria en la Unión Europea presenta unas exigencias tales que hacen que estemos en la región del mundo con menores riesgos derivados del consumo de alimentos. Como en el caso de los medicamentos, el sistema está basado en la evaluación de riesgos, la elaboración de un manual de calidad y el autocontrol en cada empresa, que es controlado a su vez por la Administración Pública.

Como expondrá el nuevo académico, además de otras normas de calidad genéricas, como las ISO 9000, el Sistema de Calidad Farmacéutico (SCF) correlaciona las actividades que deben aplicarse a todo el ciclo de vida del medicamento y garan-

tiza que durante el mismo se han implementado todos los requerimientos establecidos en las diferentes legislaciones. Este es el concepto de calidad integral aplicada al medicamento. No debemos olvidar, por otra parte, que este concepto de calidad incluye también la seguridad, seguridad integral del medicamento.

La dirección técnica de la empresa tiene la responsabilidad última de asegurar que se dispone de un SCF efectivo, que debe estar completamente definido y documentado. Debe establecerse un Manual de Calidad, que contenga una descripción del sistema de gestión de calidad y seguridad, incluyendo las responsabilidades de la dirección. Este Manual de Calidad está basado en la aplicación de las diversas guías emanadas de la prestigiosa ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). Y todo ello se debe corresponder con el cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación (NFC) o Good Manufacturing Practices (GMP).

Las Autoridades Sanitarias aprueban a la industria farmacéutica el Manual de Calidad con la concesión de una Autorización de Comercialización. Si una empresa no dispone de esa autorización no puede realizar ninguna actividad relacionada con el medicamento. No es el caso de Laboratorios Casen, ahora Casen Recordati, que ha obtenido siempre dichos certificados. La última noticia aparecida recientemente en la prensa informa de que sus ventas consolidadas en 2013 fueron de 70 millones de euros y de que el objetivo para 2016 es vender en 77 países, frente a los 33 de la actualidad. El éxito es indudable.

Pues bien, todo este complejo sistema de calidad ha sido implementado de forma eficiente, imaginativa e impecable, a lo largo de 30 años de trabajo en la dirección técnica farmacéutica de Laboratorios Casen, por nuestro compañero Daniel Tabuenca. Ello le hace, según el criterio de la Junta de Gobierno y, desde luego, del mío propio, merecedor de ingresar con todos los honores como académico correspondiente en nuestra Institución. No me queda más que darle mi más encendida enhorabuena, agradecerle su disposición y desearle una fructífera labor como académico.

Muchas gracias.



*Discurso de recepción Académica*

Ilustre Sr. D. Daniel Tabuenca Navarro

Ex-Director Técnico Farmacéutico  
Laboratorios Casen Fleet/Recordati SLU, Zaragoza



Excelentísimo Sr. Presidente de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón” y Rector Magnífico de la Universidad de Zaragoza,  
Ilustrísimos Sras. y Sres. Académicos,  
Queridos familiares y amigos,  
Señoras y Señores:

Es para mí un gran honor y una gran responsabilidad, optar a ser recibido como Académico en esta Ilustre Academia de Farmacia del “Reino de Aragón”.

Deseo en primer lugar agradecer al Presidente, a los miembros fundadores de la Academia y en general a todos los académicos que la constituyen, el haber considerado mi trayectoria profesional como merecedora de esta distinción, y espero que en el futuro y dentro del ejercicio académico, corresponda adecuadamente a este nombramiento dando mis experiencias y conocimientos bajo el prisma de la Industria Farmacéutica.

Hace un par de meses que terminé mi actividad laboral en Laboratorios Casen tras 41 años de ejercicio. Es por tanto este momento un tiempo en donde se mezclan una serie de sentimientos difíciles de explicar. Por una parte, satisfacción por el deber cumplido, por haber intentado haber hecho las cosas lo mejor posible, con la mayor ética profesional. Por otra parte, una cierta nostalgia por abandonar “oficialmente” las actividades de esta querida profesión nuestra farmacéutica.

Entré en el Laboratorio recién terminada mi carrera de Ciencias Químicas en la Universidad de Zaragoza (1973), para una posición que suponía un importante reto profesional: poner en marcha una licencia obtenida de un organismo científico ruso, y producir por vía de síntesis química, a escala laboratorio, luego piloto y finalmente industrial, una molécula compleja que había demostrado una eficacia terapéutica en cáncer de laringe y vejiga.

El objetivo marcado se cumplió con el esfuerzo de todo el equipo de colaboradores, pero la viabilidad comercial fue difícil y tortuosa, quizá por haber sido demasiado pionero e innovador en el campo terapéutico al que iba dirigido, o quizá también, por falta de confianza en un producto desarrollado en un país con una cierta distancia tanto física como mental con España.

Tras esta experiencia, pasé a formar parte del Dpto. de Galénica, o como hoy se dice más ampliamente, de Tecnología Farmacéutica. Allí empecé a vivir la Farmacia

más directamente. Las cremas, pomadas, supositorios, granulados, comprimidos, cápsulas de gelatina dura, y otras formas farmacéuticas fueron mis primeras semillas que terminaron por germinar en mí la vocación de farmacéutico.

Es aquí donde quiero, extraordinariamente, agradecer a mi gran mentor científico, D. Pedro Luis Roncalés Cativiela (q.e.p.d.), cuyo recuerdo lo tenemos todavía muy reciente, el que me ayudó a emprender los estudios de Farmacia, que terminé en la Universidad de Navarra en 1982. Debo decir que a lo largo de toda la carrera me sentí plenamente realizado y sin duda me empapé del espíritu y de la vocación farmacéutica.

Con este bagaje científico obtenido en mis casi 10 primeros años de vida profesional, y trabajando con entusiasmo y profesionalidad, pasé por los departamentos básicos del laboratorio, Control de Calidad y Producción, y, fue en éste, donde empezamos a implementar las Normas de Correcta Fabricación, o en términos ingleses, Good Manufacturing Practice (GMP), que acababan de ser publicadas en España y de las que en mi disertación posterior hablaré más ampliamente. Vayan también mis recuerdos y agradecimiento para los responsables de aquellos departamentos, Luis Dendariena y Flaminio Guillén, por sus consejos y enseñanzas prácticas que entonces traté de asimilar.

De esta época son productos desarrollados en la propia compañía tales como Enema Casen con su nuevo método de producción a través de una síntesis química, y la primera composición de Sales de Rehidratación Oral, Sueroral, que todavía hoy se comercializan, afortunadamente con éxito.

En 1984, y tras haber pasado 2 años como Director Técnico Suplente, Pedro Luis Roncalés, me transfirió la responsabilidad total de la Dirección Técnica de Laboratorios Casen, posición que he mantenido durante 30 años, hasta mi reciente jubilación en agosto de 2014. Cabe recordar que la posición de Director Técnico implica la máxima responsabilidad legal del laboratorio, siendo el interlocutor frente a las Autoridades Sanitarias que evalúan la aceptabilidad y el cumplimiento de los requerimientos científicos y legales.

Muchos fueron los acontecimientos que sucedieron después a lo largo del tiempo. Pasamos por diferentes propietarios, como Fisons (1984-1995), empresa inglesa dedicada fundamentalmente al campo respiratorio con un excelente centro de Investigación y Desarrollo, que produjo especialidades farmacéuticas líderes para la prevención del asma, como fueron Cromoglicato Sódico y Nedocromil Sódico comercializados como Intal y Tilad.

Pero sin duda la época Fisons se caracterizó porque en ese tiempo se construyó la actual fábrica, ubicada en Utebo, siguiendo los estándares marcados en el “libro naranja” del Reino Unido, que no eran otros que las GMP a las que antes he aludido, pero con anticipación a su implementación en España. Sin duda la construcción de esta planta fue crucial para el devenir de la empresa en años posteriores. A mis conocimientos de Química y Farmacia, se tuvieron que añadir otros de Ingeniería, tanto de instalaciones como de construcción, y todo ello fue posible gracias a la inestimable ayuda de un técnico especialista de la casa central inglesa, John Derham.

Fisons tenía también una dedicación especial a la calidad del medicamento. El primer Manual de Calidad, los primeros Sistemas de Calidad, procedimientos, etc.

fueron suyos y esta etapa fue extraordinariamente enriquecedora para mí desde el punto de vista científico y profesional.

Tras un breve, pero intenso y zozobante período de tiempo pasado con la propiedad de Rhone Poulenc Rorer, formamos parte de la multinacional americana Fleet entre 1996-2013.

Los campos terapéuticos entre Casen y Fleet eran muy similares y por ello las sinergias fueron fáciles. El grupo terapéutico de laxantes y evacuantes intestinales era nuestra bandera y allí nos desarrollamos muy fuertemente.

Al Enema Casen, se unió su homólogo comercializado en Europa, Fleet Enema, y con los mismos principios activos pero con diferente concentración, también se lanzó Fosfosoda, de mal sabor, pero de alta eficacia terapéutica en la evacuación intestinal.

Si tuviéramos que destacar algunos hechos en el período Fleet, tendría que subrayar primero, la apuesta que se hizo para la construcción de una planta de I+D+i en Utebo, integrada en la fábrica y cuya responsabilidad asumí. Gracias al impulso de este carácter innovador, durante el período 2003-2013 se desarrollaron numerosos nuevos productos tanto farmacéuticos como productos sanitarios, complementos alimenticios, y productos de higiene, tales como Adulax, Paidolax, Bi-Oralsuero, Casenglicol, Citrafleet, Casenfibra, Casenlax, y Fisioenema que sin duda, se han consolidado como productos importantes dentro del negocio del laboratorio dándoles una nueva dimensión, ya que se aplicaron tanto en el desarrollo como en la fabricación, conceptos farma a productos con diferente estatus.

El segundo hecho diferencial de Fleet fue la iniciación y expansión de la internacionalización de los productos. En los difíciles momentos económicos en que nos toca vivir, el salir a cerca de 40 países a vender tus productos te da un plus añadido que fortalece sobremanera el negocio farmacéutico.

Del período Fleet, quiero dar unas gracias muy especiales a mi equipo de colaboradores por el entusiasmo y el trabajo bien hecho, y por haber aprendido mucho de sus consejos y puntos de vista, a veces discrepantes con los míos, y sin los cuales poco hubiera podido hacer. Gracias, María Ángeles, Mercedes, Magda, Marta, Nacho, Fran, y por supuesto a mi eterna asistente Manuela, sin olvidar las enseñanzas profesionales y de amistad de mi querido Profesor Dr. Ramón Salazar, de la Cátedra de Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Barcelona. Sin ellos, sin equipo, no habría resultados.

A finales de 2013, el grupo italiano Recordati adquirió Laboratorios Casen comprometiéndose a fortalecer todas las actividades ya emprendidas y a extender mayores cometidos y responsabilidades dentro del grupo.

El haber mantenido y consolidado tanto la planta de producción como el centro de I+D+i en Utebo da prueba de ello, y desde el punto de vista sentimental, el que la nueva compañía mantenga el nombre Casen lo acentúa. Sin duda, Casen-Recordati va a ser un referente importante en la Industria Farmacéutica Española.

A nivel corporativo, señalar que he formado parte de la Vocalía de Industria del Colegio de Farmacéuticos de Zaragoza durante las presidencias de Jesús Maorad y Ramón Arnal, en la segunda parte de la década de los 80, y actualmente soy Asesor de Industria en la Junta que preside Ramón Jordán.

Y tras mi recorrido por mi vida profesional, mi más profundo agradecimiento a Pedro Roncalés Rabinal, Académico de Número de esta Ilustre Academia de Farmacia del Reino de Aragón, por haber aceptado realizar mi presentación. Hay muchas razones de por qué elegí a su persona tanto desde el punto de vista profesional como personal, pero quizá la principal es que él ha vivido conmigo mis experiencias, mis buenos y malos momentos, en primera persona o a través de su padre, ha conocido de cerca y conoce muy bien la Industria Farmacéutica. Gracias Pedro.

Y finalmente, quiero dar las gracias a mi familia, a mis hijas María y Ruth y a mi mujer M<sup>a</sup> Mercedes, por vuestro cariño, dedicación y comprensión en todos los momentos. Gracias a vosotras se ha hecho posible que haya llegado hasta este momento dulce en mi vida personal tras la terminación de mi vida laboral.

A continuación, paso a exponer el tema elegido que lleva como título

### **APLICACIÓN DE LA CALIDAD INTEGRAL AL MEDICAMENTO**

*Aplicación de la calidad  
integral al medicamento*



## 1. OBJETIVO

El propósito de mi disertación no es otro que tratar de dar a conocer que la aplicación de unos conceptos y filosofías generales utilizadas en cualquier tipo de industria para la obtención de un producto de calidad aplicando metodologías de Calidad Total y/o Calidad Integral, pueden y deben ser utilizadas también al ciclo de vida de un medicamento.

Al medicamento, desde su diseño hasta su puesta en manos del paciente, se le aplican una serie de normas específicas estandarizadas que garantizan en todo momento una calidad contrastada, una seguridad y una eficacia terapéutica.

Siguiendo el flujo del ciclo de vida, enumero 15 normativas y/o directrices específicas cuyo conjunto, adicionalmente a las metodologías y normas generales de control de la calidad, constituyen la aplicación de la calidad integral al medicamento:

- ICH Q8 Desarrollo Farmacéutico.
- ICH Q11 Desarrollo y Fabricación de Principios Activos.
- GLP Buenas Prácticas de Laboratorio.
- GCP Buenas Prácticas Clínicas.
- GMP Normas de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos.
- ICH Q7 Normas de Buenas Prácticas de Fabricación de principios activos (API's, Active Pharmaceutical Ingredients).
- ICH Q9 Gestión de la Evaluación de Riesgos.
- ICH Q10 Sistemas de Gestión de la Calidad.
- Process Validation (Validación en continuo).
- PAT (Process Analytical Technology) Control a pie de línea.
- GDP Buenas Prácticas de Distribución.
- GRP Buenas Prácticas Regulatorias.
- GPVP Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.
- Código Ético de la Industria Farmacéutica.
- BPFC Buenas Prácticas en Farmacia Comunitaria.

De entre todas estas normas, sin duda, la más extensa son las GMP, ya que regula la fase industrial del medicamento.

Estas normas específicas no son de ningún modo excluyentes o incompatibles con otras normas generales que regulan aspectos de calidad, como por ejemplo las normas ISO serie 9000 (Gestión de la Calidad), e ISO 14000 (Gestión ambiental), y en muchos casos se complementan.

## **2. ANTECEDENTES**

En el entorno económico y social en que nos movemos, existe una gran preocupación en las empresas por ofrecer sus productos o servicios con una alta calidad, de forma que satisfagan a sus clientes. La competitividad existente en todos los estamentos hace que las empresas luchen por tener una identidad propia que les caracterice, por la disponibilidad de ofrecer productos con una calidad aceptable y a un coste razonable.

El concepto de calidad es muy antiguo. Ya desde el Antiguo Egipto, en la construcción de edificios y monumentos aparecía la figura del inspector o supervisor que se dedicaba a medir y comprobar lo que otros operarios habían hecho y a detectar las desviaciones que se podían producir.

En esa misma línea, en la edad media, los gremios artesanales, establecen una serie de reglamentos y legislaciones en orden a normalizar y fijar la calidad de sus productos con fin de preservar la buena reputación.

En los años de la revolución industrial, a finales del siglo XIX y principios del XX, se empieza a perfilar todavía más el concepto de control de calidad y se establecen las bases de lo que será la Calidad Total y la Calidad Integral.

## **3. CONCEPTO DE CALIDAD Y METODOLOGÍAS DE CONTROL**

Existen numerosísimas definiciones de qué es la calidad. Por tomar alguna de ellas, cogeré la contemplada en la norma ISO 8402:

“Conjunto de propiedades y características de un producto o servicio que le confieren su aptitud para satisfacer unas necesidades expresadas o implícitas”.

Está claro pues, que la calidad no es el resultado de la casualidad sino que es la consecuencia de un esfuerzo planificado que nace en el diseño del producto, pasa por la producción del mismo y termina en la satisfacción del cliente. Pero, cuidado, la calidad tampoco es estática, sino dinámica, debe estar en continuo movimiento y cambiarla en función de los requerimientos de los usuarios.

Como he indicado en el punto anterior, en la segunda mitad del siglo XIX aparecen las primeras teorías y métodos de cómo gestionar la calidad.

Frederick Taylor utiliza el concepto de operario/supervisor. Una persona o grupo trabaja y el supervisor controla al 100% su producción. Existía pues un control de calidad por Inspección, que como fácilmente puede suponerse era poco eficaz, de dudosa productividad y caro de realizar.

Los aumentos de las producciones y su necesidad de controlar, hizo que se introdujeran herramientas estadísticas, tales como el muestreo, gráficas de control de producción, detección de defectos etc. Es decir se pasa de inspección total a inspección representativa de un lote de producción.

Este fue el enfoque que dio William Deming para conseguir incrementar y gestionar de una forma adecuada la calidad. Había que incrementar el control estadístico de los procesos para conocerlos más profundamente y establecer planes de mejora, optimizando recursos, evitando defectos y reducir costes. Así se consigue la calidad.

Deming, difusor del concepto de calidad total, escribió años más tarde el libro “Out of the Crisis” (Salir de la Crisis) en el que expuso los “14 puntos Deming” y las “7 Enfermedades de la Gerencia” que expresan una nueva filosofía de trabajo para alcanzar la calidad en una organización y que hoy en día tienen plena vigencia para cualquier industria o negocio:

De forma sintética podríamos enumerarlos así:

- Mejora continua de los productos/servicios. Fomento de la I+D+i.
- Filosofía de cooperación entre toda la organización (empleados, proveedores, clientes) “Todos nos beneficiamos”.
- No a la inspección global. Sustituirla por la mejora del proceso y por el diseño de la calidad desde el comienzo.
- No a compras al precio más bajo. Usar proveedores fiables y cualificados.
- Mejora de los sistemas de producción y de cualquier actividad relacionada (Seis Sigma, Lean Manufacturing)<sup>1</sup>.
- Formación continuada por personal competente.
- Establecer líderes que ayuden a cómo trabajar mejor y que identifiquen planes de mejora individuales.
- Establecer confianza entre operario/gerente. Quitar el miedo.
- No a barreras entre departamentos.
- Eliminar objetivos difícilmente alcanzables y comparativos. Proponer mejora de la calidad y de la competitividad.
- Eliminar valoraciones numéricas. Potenciar valores de calidad y cambio de métodos.
- Quitar evaluaciones anuales. Fomentar la participación del trabajador.
- Establecer programas de automejora, fomentar el trabajo en equipo y la aplicación de técnicas estadísticas.
- Todos tienen que trabajar con el mismo objetivo.

---

<sup>1</sup> Seis Sigma es una metodología de mejora de procesos que utiliza herramientas estadísticas (desviación típica), basada en la reducción de la variabilidad y que consigue reducir o eliminar defectos. La meta de 6 sigma es llegar a un máximo de 3,4 defectos por millón de unidades producidas, que supone una eficiencia del control del proceso del 99,99966%. En general la Industria Farmacéutica alcanza en el mejor de los casos 3 sigma, lo que supone un 93,3% de eficiencia del control del proceso.

Lean Manufacturing (fabricación ajustada), es un modelo de gestión de la producción enfocado a reducir al máximo actividades tales como la sobreproducción, tiempos de espera, transporte, procesos, inventario, movimientos, defectos y recursos humanos utilizados, con lo que se mejora la productividad.

Otro autor de metodologías sobre la calidad, Joseph Juran, introduce el concepto de mejorar cada proyecto de producto haciendo intervenir a equipos multidisciplinares que revisan periódicamente los datos estadísticos de la producción para mejorar la calidad y reducir el coste del producto final. Es el concepto de calidad por diseño, la espiral de calidad, a fin de adecuar el producto para el uso que se le dará haciendo intervenir a todos los participantes que forman parte del diseño, de la calidad de los materiales de partida, de la producción y del proceso de distribución y venta.

Philip Crosby, otro estudioso de la calidad, pone más énfasis que los anteriores en el aspecto de concienciar, formar y motivar al personal de una organización para conseguir una mejora de la calidad. Esta filosofía tiene todo el sentido del mundo ya que son las personas quienes hacen la calidad. El factor humano es una pieza fundamental en la obtención de la calidad.

Finalmente, el Dr. Kaoru Ishikawa fue el que estableció el proceso de mejora continua creando metodologías para el Control de la Calidad Total, de entre las cuales, la de mayor importancia fue la de los Círculos de Calidad, ya mencionados por Juran, que son pequeñas células de trabajo que realizan actividades de control para la mejora de la calidad y de la productividad a través de la detección de defectos, propuesta de acciones correctoras, motivación y participación del personal, autoinspecciones, y conocimiento de los procesos.

Para K. Ishikawa, “la calidad total es filosofía, cultura, estrategia gerencial de una empresa en la cual todas las personas estudian, practican, participan y fomentan la mejora continua de la calidad”.

K. Ishikawa propone 7 herramientas básicas para la gestión de la calidad:

- Hojas de control (Visualización de la frecuencia toma de datos, variables, defectos).
- Histogramas (visión gráfica de las variables).
- Análisis de Pareto (clasificación de problemas por su gravedad, identificación y resolución).
- Análisis de causa-efecto o diagrama Ishikawa (búsqueda del factor principal de los problemas a analizar).
- Diagramas de dispersión (definición de relaciones).
- Gráficas de control (medición y control de la variación).
- Análisis de estratificación.

Todas estas herramientas usan técnicas gráficas, más visuales, y están destinadas a ser usadas por personas con poca formación en métodos estadísticos.

A finales de los años 80 se creó la Fundación Europea para la Gestión de la Calidad (EFQM, European Foundation for Quality Management), la cual propuso su modelo de calidad, conocido por el mismo nombre.

El modelo de Calidad y Excelencia está basado en la autoevaluación y la determinación de procesos de mejora continua en un entorno empresarial.

El punto de partida para el proceso de mejora continua está basado en el SWOT/FDOA análisis (Fortalezas, Debilidades, Oportunidades y Amenazas).

Los conceptos que conforman el modelo EFQM son los siguientes:

- Orientación hacia los resultados
- Orientación al cliente
- Liderazgo y coherencia
- Gestión por procesos
- Desarrollo e implicación de las personas
- Proceso continuo de aprendizaje, innovación y mejora
- Desarrollo de alianzas
- Responsabilidad social de la organización

A la vista de las consideraciones anteriores, está claro que el antiguo concepto de Control de Calidad con función única de verificar las especificaciones de un producto, ha cambiado, y el actual Control de Calidad Integral realiza conceptos tales como el diseño, mejora continua de procesos, confianza en los proveedores, adecuados procesos de distribución, de venta y atención al cliente, estando todas las actividades relacionadas entre sí. Todos los departamentos de una empresa tienen que desempeñar su función en el desarrollo de la calidad.

#### **4. GESTIÓN DE LA CALIDAD**

Un buen sistema de gestión de la calidad debe estar basado en los siguientes principios:

- Orientación al cliente. Es crítico conocer las necesidades, preferencias, y valores del cliente para darle la máxima satisfacción con nuestros productos.
- Compromiso de la dirección y de todos los miembros de la organización. Los directivos deben liderar los principios de la calidad.
- Medición de la calidad mediante parámetros objetivos. Establecimiento y seguimiento de un programa de mejora continua.
- Cumplimiento de todas las exigencias legislativas, directrices o resoluciones indicadas por las autoridades competentes, obteniendo en su caso las correspondientes certificaciones.

#### **5. NORMATIVAS ESPECÍFICAS Y /O DIRECTRICES DE APLICACIÓN AL MEDICAMENTO**

La aparición de estas normativas ha sido muy variable en el tiempo. Desde las primeras GMP tanto europeas como nacionales, que se editaron a mitad de los años 80 (los americanos editaron las primeras casi 20 años antes), hasta las más modernas, cuya directrices de ICH empezaron a aparecer al inicio de los años 2000 (de hecho se les conoce como las GMP del siglo XXI).

Sin embargo, no significa que estas normativas hayan quedado paradas desde su publicación pues continuamente hay actualizaciones de las mismas, no en su totalidad, sino de capítulos o de anexos. De ahí que muchos acrónimos se mencionen como cGMP, denominando la “c” como de “current”, es decir las actuales, las que están en vigor en un momento determinado, sin tener que nominar versiones que las harían inviables.

Una breve nota para indicar que las guías ICH responden a que son publicadas por la “International Conference on Harmonization”, una asociación constituida por las agencias sanitarias de Estados Unidos, Japón y Europa, y que tiene como objetivo armonizar a nivel mundial las legislaciones relativas al medicamento, de tal manera que los requerimientos sean comunes a las tres zonas. Hasta el momento se han publicado 11 guías, de las cuales 5 serán consideradas en esta presentación. Es un punto más del proceso de globalización mundial en el que estamos.

### **A. ICH Q8 Desarrollo Farmacéutico**

Esta guía de reciente publicación (2009), nació con el objetivo de armonizar el contenido de la documentación regulatoria que era necesaria indicar en el apartado de Desarrollo Farmacéutico del dossier de registro del medicamento (CTD, Common Technical Document).

Introduce conceptos innovadores y facilita transferir todo el conocimiento científico sobre el medicamento, adquirido en las fases de desarrollo, a los departamentos de producción y regulatorios, de una forma consistente.

La calidad tiene que ser garantizada mediante un adecuado diseño del producto y del proceso y debe ser aplicada desde las primeras etapas del desarrollo hasta la escala industrial de producción.

El conocimiento científico es adquirido mediante técnicas de diseño de experimentos y una evaluación de la gestión de riesgos.

Introduce dos conceptos nuevos importantes:

- “Espacio de diseño”. Combinación multidimensional de parámetros tales como: profundo conocimiento de los materiales de partida, del proceso de fabricación, de las instalaciones y equipos, de los atributos de calidad y la variabilidad entre ellos, con el fin de ver que el impacto que ello suponga no afecta negativamente a la calidad.
- “Calidad por diseño” (QbD). Consiste en establecer los objetivos predefinidos en cuanto al perfil de calidad deseado para el medicamento, para el proceso y para los controles en proceso, basados en los conocimientos científicos actuales y en la gestión de riesgos.

El concepto de espacio de diseño proporciona desde el punto de vista regulatorio importantes ventajas ya que facilita que no haya que solicitar de las autoridades la aprobación a variaciones de atributos que están dentro del espacio de diseño. Asimismo flexibiliza el proceso de fabricación siempre que se trabaje dentro del espacio, y si esto sucede se puede llegar a alcanzar un control de calidad y una liberación a tiempo real con la consiguiente reducción de costes y agilidad de puesta en el mercado.

La calidad por diseño permite establecer la calidad deseable para el producto (uso, vía de administración, forma farmacéutica, potencia, seguridad y eficacia), fijar los parámetros críticos de calidad dentro del espacio de diseño y cómo controlarlos (tecnología PAT), definir la calidad de los principios activos, excipientes, y materiales de acondicionamiento, y establecer el proceso de fabricación más adecuado conociendo los puntos críticos del mismo. La variabilidad es controlada por el proceso y permite una mejora continua del mismo dentro del espacio de diseño.

La guía aconseja un conocimiento científico profundo de los principios activos y excipientes, su dosificación e interacción entre ellos, analizando posibles incompatibilidades que afecten a la calidad, seguridad y eficacia del medicamento.

Y así mismo para el medicamento promueve el estudio de la formulación adecuada, la forma farmacéutica, estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, propiedades microbiológicas y en general estudios galénicos que permitan garantizar la calidad en todo momento.

La normativa aconseja la realización de un estudio de evaluación de riesgos según (ICH Q9) del proceso a fin de tener un mayor control del mismo, y proponer un sistema de calidad según (ICH Q10) junto con el desarrollo del medicamento

## **B. ICH Q11 Desarrollo y Fabricación de Principios Activos**

Esta guía es la más moderna de todas las normativas ya que fue publicada en 2012 y es complementaria con la anterior ICH Q8.

El objetivo es el mismo pero aquí referido exclusivamente al principio activo, entendiendo que éste puede ser de naturaleza química, biotecnológica o bioquímica. La guía establece la información estándar que se debe incluir en el dossier de registro (CTD), en el apartado relacionado con el principio activo.

Obviamente los destinatarios de esta guía son los fabricantes de los principios activos, que son los que preparan a su vez toda la información base para entregarla al fabricante del medicamento

Se extreman los requerimientos de los controles del proceso, y en especial las etapas dirigidas a la reducción de impurezas y productos de degradación.

La guía posibilita que el fabricante elija dos alternativas para el realizar el desarrollo del principio activo. La “tradicional” y la “incrementada” con un valor añadido superior, ya que durante su desarrollo se ha realizado un estudio científico más profundo y se ha hecho una evaluación de riesgos (similar a la propuesta ICH Q8). No obstante también faculta que se pueda utilizar una vía combinación de las anteriores.

Los conceptos empleados son los mismos que en ICH Q8, y están basados en la utilización del espacio de diseño y las variabilidades del proceso de producción así como la asignación de los parámetros críticos.

Se hace especial hincapié en la selección de los materiales de partida utilizados para la síntesis del principio activo y sus fuentes de origen, en especial cuando son de origen biológico.

Al igual que con la ICH Q8, las autoridades regulatorias, están muy favorables a su utilización por la industria debido a que simplifican actividades y lo que es más importante incrementan la calidad del medicamento.

### C. GLP/BPL Buenas Prácticas de Laboratorio

Esta guía, aunque se emitió por primera vez en España en 1993, está íntimamente ligada a la anterior normativa ICH Q11 a pesar de la diferencia existente entre ellas de casi 20 años.

Si en la primera se hablaba del desarrollo y fabricación de los principios activos, en ésta se regulan los ensayos no clínicos de seguridad a realizar sobre los nuevos productos químicos, o aquellos de origen natural o biológico, incluidos los organismos vivos, que se vayan a utilizar en un medicamento.

Aquellos laboratorios o centros de referencia que realicen estos ensayos deben cumplir y certificar en sus informes finales que han seguido las normas de BPL.

La administración pública debe aprobar a las entidades que acrediten la realización de cada tipo de ensayo mediante las funciones de inspección y verificación.

Es importante indicar, que esta guía no tiene exclusividad en el área del medicamento, sino que las BPL también deben aplicarse a los ensayos no clínicos de seguridad sanitaria y ambiental de productos contenidos en plaguicidas, cosméticos, medicamentos veterinarios, aditivos utilizados en la alimentación humana y animal y a sustancias químicas industriales.

Las BPL están basadas en un sistema de calidad relacionado con los procesos organizativos y las condiciones bajo las cuales los estudios no clínicos de seguridad sanitaria y medioambiental son planificados, realizados, controlados, registrados, archivados e informados

Los principios de las BPL podemos enumerarlos en 10 puntos:

1. *Organización y personal del laboratorio.* Debe haber un Director de Laboratorio, un Director del Estudio, un Investigador principal y Personal Cualificado.
2. *Programa o sistema de garantía de calidad.* Debe existir una persona o Dpto. que garantice que todas las actividades se llevan a cabo bajo BPL, y que existen PNT y se llevan a cabo programas de autoinspecciones.
3. *Instalaciones.* Deben ser apropiadas a los ensayos a realizar. Importante la gestión de eliminación de residuos.
4. *Aparatos, materiales y reactivos.* Cualificados y Validados.
5. *Sistemas experimentales* Físicos. Químicos y Biológicos (animales o vegetales).
6. *Productos de ensayo y de referencia.* Recepción. Muestreo y Caracterización.
7. *Procedimientos normalizados de trabajo.* Relativos a las actividades a realizar.
8. *Realización del estudio.* Existencia de un protocolo con el contenido exhaustivo del estudio.
9. *Información de los resultados del estudio.* Informe final conclusivo.
10. *Archivo y conservación de registros y materiales.* Hasta un año después del cese de comercialización del producto.

A modo de ejemplo, ensayos que se realizan bajo BPL en el área farmacéutica, podemos enumerar los siguientes:

- A. Mutagénesis “in vivo” e “in vitro”
- B. Toxicológicos DL-50. Toxicidad Aguda. Toxicidad Crónica
- C. Carcinogénesis
- D. Fototoxicidad
- E. Ototoxicidad
- F. Tolerancia
- G. Irritación ocular y dérmica
- H. Teratogénicos
- I. Farmacocinéticos
- J. Metabólicos
- K. Seguridad farmacológica

Los resultados de los estudios no clínicos se registran en el módulo 4 del CTD.

#### **D. Buenas Prácticas Clínicas**

Sin duda las BPC, junto con las GMP son las más extensas en cuanto a normativa se refiere.

Las BPC engloban una serie de normas dirigidas a garantizar los derechos de los sujetos que participan en un ensayo clínico, asegurar la calidad de los datos y evitar errores en la investigación clínica.

La BPC incluye principios éticos y derechos conseguidos a lo largo de la historia como el Código de Núremberg, Informe Belmont y la Declaración de Helsinki.

La guía de BPC se editó en 1995 y entró en vigor en 1997. Es una guía ICH consensuada entre las tres zonas internacionales conocidas, dirigida al diseño, registro y redacción de informes de los ensayos clínicos en los que participan seres humanos. El cumplimiento de estas normas garantiza la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en el estudio y asegura la integridad y credibilidad de los datos obtenidos en un ensayo clínico.

Los capítulos que constituyen las BPC son los siguientes:

- Principios de la BPC según ICH
- Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC)
- Investigador principal
- Promotor. Monitorización. Notificación de Reacciones adversas.
- Protocolo del EC y modificaciones al protocolo
- Manual del investigador
- Documentos esenciales para la realización de un EC

En España las bases legales y administrativas para la aplicación de las BPC, así como los principios y directrices, están contempladas en la legislación RD 223/2004 y Orden SCO/256/2007 respectivamente.

En relación con la calidad de los ensayos clínicos, la normativa ICH establece que el promotor es el responsable de poner en marcha y mantener un sistema de control y garantía de calidad con procedimientos normalizados de trabajo (PNT) escritos a fin de asegurar que los ensayos sean realizados y los datos sean generados, documentados, registrados y comunicados de acuerdo con el protocolo del ensayo, las BPC y la normativa vigente.

La guía define un ensayo clínico como toda investigación efectuada en seres humanos dirigida a determinar o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos y/o identificar cualquier reacción adversa, y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción del medicamento en investigación con el propósito de determinar su seguridad y/o eficacia.

Los principios básicos de la BPC indicados en la normativa ICH son 13, de entre los cuales, por su importancia, entresaco los siguientes:

- Los EC deberán estar científicamente justificados y estar escritos en un PROTOCOLO claro y detallado.
- El EC deberá contar con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) y las Autoridades Sanitarias.
- Se deberá obtener el consentimiento informado, otorgado de forma libre, de cada sujeto antes de su participación en el EC.
- Se deberá proteger la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos.
- Los medicamentos en investigación deberán fabricarse, manejarse y almacenarse de acuerdo con las GMP y se deberán utilizar de acuerdo con el protocolo aprobado.

En relación con este último punto, el Anexo 13 de las normas GMP regula la fabricación de Medicamentos en Investigación sobre aspectos específicos tales como el contenido del etiquetado, aleatorización, liberación de los lotes, envío y consolidación de las unidades producidas.

Por otra parte, la fabricación de Medicamentos en Investigación requiere autorización expresa otorgada por la AEMPS y debe figurar en la autorización de comercialización que disponga el laboratorio.

Normalmente y dado que las muestras de medicación para una EC son pequeñas, la fabricación y acondicionamiento se realiza en el Dpto. de Desarrollo Farmacéutico.

## **E. GMP/NCF Buenas Prácticas de Fabricación**

Las NCF fueron las primeras que se dieron a conocer y a aplicarse en la Industria Farmacéutica. En España se publicaron en 1985, y en 1992, al integrarse en la CE, se adoptaron las existentes en estos países, a fin de posibilitar la libre circulación de medicamentos.

Desde entonces nuestra legislación ha quedado normalizada respecto a la legislación europea, y por ende a las normativas ICH.

Las autoridades sanitarias requieren que las Industrias Farmacéuticas deben disponer de un Sistema de Calidad Farmacéutico (según ICH Q10) o de un Sistema de Garantía de Calidad Farmacéutico efectivo (según Directivas Comunitarias). Ambos términos son intercambiables. Este Sistema de Calidad Farmacéutico debe incorporar las NCF y la Gestión de Riesgos para la Calidad y debe estar totalmente documentado y tener probada su eficacia.

Los conceptos Gestión de la Calidad, NCF y Gestión de Riesgos están interrelacionados y son fundamentales para garantizar la calidad en la producción y control de medicamentos.

Las NCF se definen como “la parte del Sistema de Garantía de Calidad que asegura que los medicamentos son elaborados y controlados de acuerdo con las normas de calidad apropiadas para el uso al que están destinados, según los requisitos de la Autorización de Comercialización, y de acuerdo con las especificaciones del producto”.

Los requisitos básicos de las NCF son los siguientes:

- Todos los procesos de fabricación se definen claramente, se revisan sistemáticamente en función de la experiencia adquirida y son capaces de producir de forma uniforme medicamentos de la calidad requerida y que cumplen sus especificaciones.
- Se validan los pasos críticos de los procesos de fabricación y los cambios significativos de los procesos.
- Se proporcionan todos los medios necesarios para cumplir las NCF, tales como: personal adecuadamente formado y cualificado, instalaciones, equipos, materiales y envases, PNT's e instrucciones aprobadas según el SCF y almacenamiento y transporte adecuado.
- Registros durante la fase de fabricación demostrando que se han seguido todos los pasos previstos.
- Cualquier desviación significativa ha de quedar totalmente registrada y debe ser investigada, con el objetivo de determinar la causa raíz e implantar las acciones correctoras y preventivas adecuadas.
- Documentar la trazabilidad completa de un lote de producción.
- La distribución teniendo en cuenta las NCD (Normas de Correcta Distribución).
- Se dispone de un sistema para la retirada de cualquier lote, bien sea desde los puntos de venta o desde el canal de distribución.
- Se estudian las reclamaciones relativas a los productos, se investigan las causas de los defectos de calidad y se adoptan las medidas oportunas correctivas y preventivas.
- Establecimiento de programas de autoinspecciones independientes para comprobar el grado de cumplimiento de las NCF y proponer las necesarias medidas correctoras.
- Cualquier actividad incluida en las NCF que sea subcontratada debe estar adecuadamente definida, acordada y controlada. Se formalizará un contrato por escrito que establezca claramente las responsabilidades de cada parte.

La guía de NCF se estructura en dos partes de requisitos básicos y dispone adicionalmente de 20 Anexos que definen y regulan tipos de fabricaciones específicas. La parte I abarca las NCF de la fabricación de los medicamentos y la parte II es aplicable a las NCF de las sustancias activas empleadas como materiales de partida.

La guía de NCF es un documento vivo y está en continua actualización por parte de las Autoridades Sanitarias. A modo de ejemplo, en el pasado mes de septiembre de 2014, se actualizó la parte II relativa a la fabricación de principios activos, obligando a implementar a los fabricantes un Sistema de Gestión de la Calidad.

Asimismo en este mes de octubre ha entrado en vigor la revisión del Capítulo 6, Control de Calidad, introduciendo y protocolizando el sistema de transferencia analítica desde otros laboratorios.

A corto plazo, en el espacio de 1-2 meses también está previsto la actualización del Anexo XV sobre Validación de Procesos y Cualificación de Equipos e Instalaciones empleados en la producción de especialidades farmacéuticas, a la luz de las nuevas ICH, Tecnologías PAT y Normativas ASTM 2500.

La Guía considera el Control de Calidad como la parte de las NCF que concierne al muestreo, especificaciones y análisis, así como a los procedimientos de organización, documentación y liberación, que garantizan que todos los controles necesarios y adecuados han sido realmente efectuados, y que los materiales y los productos no se han liberado para su utilización, venta o distribución sin que su calidad haya sido juzgada como satisfactoria.

Otro brazo que garantiza la calidad del medicamento es la Gestión de Riesgos, un proceso sistemático de evaluación, control, comunicación y revisión de los riesgos que afectan a la calidad del medicamento. Se puede aplicar tanto de forma prospectiva como retrospectiva.

La gestión de riesgos se basa en el conocimiento científico y en la experiencia adquirida en los procesos. La evaluación ha de estar ligada a la protección de los pacientes y el nivel de esfuerzo para controlar el riesgo debe ser acorde al nivel de riesgo.

Finalmente, correlacionando todas las actividades está el Sistema de Calidad Farmacéutico, que a la luz de la ICH Q10 debe extenderse desde el período de desarrollo farmacéutico hasta la discontinuación de un producto. En definitiva el SCF debe aplicarse a todo el ciclo de vida del medicamento y garantizar que durante el mismo se han implementado todos los requerimientos establecidos en las diferentes legislaciones.

Este es el concepto de calidad integral aplicada al medicamento, título de la ponencia.

La Dirección de la empresa tiene la responsabilidad última de asegurar que se dispone de un SCF efectivo y que se le dota de los recursos necesarios.

Asimismo debe existir una revisión periódica por parte de la dirección del funcionamiento del SCF para identificar oportunidades de mejora continua de productos, procesos y del propio sistema.

El SCF debe estar definido y documentado. Debe establecerse un Manual de Calidad o documento equivalente, y contener una descripción del sistema de gestión de calidad incluyendo las responsabilidades de la dirección.

A modo recopilatorio, quiero desarrollar el contenido de un informe por producto que se realiza de una forma periódica, normalmente cada año, y que revisa en su conjunto todos los lotes fabricados en el tiempo designado. Se le conoce como Revisión de la Calidad del Producto (RCP) o en las siglas inglesas (PQR) y es de una extrema utilidad ya que da información de tendencias en los procesos, o defectos sistemáticos que se producen y que en definitiva es el documento en el que mejor se aprecia la posibilidad de una mejora continua. En mi criterio este informe es crucial bajo el punto de vista de calidad.

El contenido de dicho documento podríamos resumirlo en los siguientes puntos:

- Revisión de los materiales de partida, principios activos, excipientes y materiales de acondicionamiento así como de la trazabilidad de la cadena de suministro.
- Revisión de los controles en proceso críticos y de los resultados de los controles de producto terminado.
- Revisión de los lotes no conformes y su investigación.
- Revisión de las desviaciones importantes o de los resultados no conformes, sus investigaciones y la eficacia de las medidas correctoras y preventivas adoptadas.
- Revisión de todos los cambios realizados sobre los procesos o métodos analíticos.
- Revisión de las variaciones presentadas, concedidas o denegadas.
- Revisión de los resultados del programa de estabilidad en curso, y cualquier tendencia negativa.
- Revisión de todas las devoluciones por calidad, reclamaciones y retiradas, así como de las investigaciones realizadas.
- Revisión de la idoneidad de cualquier medida correctora anteriormente adoptada en los equipos o en los procesos.
- Revisión de los compromisos post-comercialización.
- Revisión de la cualificación de los principales equipos o servicios tales como sistemas de tratamiento de aire, agua, aire comprimido, etc.
- Revisión de los acuerdos contractuales de actividades subcontratadas.

Finalmente quiero concluir que las Autoridades Sanitarias aprueban a la Industria Farmacéutica que cumple con las NCF/GMP, con la concesión de un certificado que es básico para seguir con las actividades industriales. Si una IF no dispone de un certificado NCF/GMP no puede realizar ninguna actividad relacionada con el medicamento.

#### **F. ICH Q7 NCF/GMP Normas de Correcta Fabricación de principios activos (API, Active Pharmaceutical Ingredient)**

Como se ha mencionado en el punto anterior, las normativas, insistentemente, enfocan sus requerimientos de calidad a los principios activos empleados en la fabricación de medicamentos ya que la calidad de éstos va íntimamente ligada a la

calidad de sus componentes. Si recordamos la exposición, la ICH Q11 nos guiaba al desarrollo y fabricación de los principios activos, luego las GLP hacían referencia al control de los mismos, y finalmente las NCF en su parte II marcaba los requisitos básicos de calidad a seguir durante la fabricación industrial, es decir a seguir unas normas y principios de fabricación similares a las que se emplean en los medicamentos.

La normativa ICH Q7, publicada en el 2000, estableció las bases de estos criterios de calidad en la fabricación de los API, luego en 2004, dos Directivas Europeas establecían, entre otras cosas, la obligatoriedad a los titulares de una autorización de fabricación de un medicamento, de usar solo sustancias que hayan sido fabricadas bajo GMP y finalmente, en 2010 se establece la base legal al introducir estas normas como la parte II de las GMP para los medicamentos, incorporándose adicionalmente los principios de la Gestión de Riesgos de calidad (ICH Q9).

El alcance de esta guía afecta a la fabricación de API's obtenidos por síntesis química, o procedentes de fuentes animales, vegetales, extractos vegetales o los obtenidos por biotecnología y fermentación de cultivos celulares, o fermentación clásica.

El contenido de la normativa es similar a la de las GMP de medicamentos y esencialmente tiene los siguientes puntos básicos:

- Gestión de la Calidad. Establecimiento de un Sistema de Calidad.
- Disponer de los recursos humanos y técnicos necesarios.
- Disponer de equipos cualificados y calibrados.
- Documentar y registrar todas las actividades y tener los correspondientes PNT's y especificaciones.
- Gestión de materiales.
- Controles de producción y en proceso.
- Envasado y etiquetado.
- Almacenamiento y Distribución.
- Controles de laboratorio.
- Validación.
- Control de cambios.
- Rechazo, reclamaciones y retiradas de materiales.
- Agentes intermedios, brókeres, distribuidores, etc.
- Consideraciones generales para sustancias activas fabricadas por cultivo o fermentación de células.

Por otra parte, una de las obligaciones emanadas en las Directivas de 2004, establecía que el cumplimiento de las NCF/GMP tenía que ser verificado por el titular de una autorización de fabricación, lo cual obligaba a la Industria Farmacéutica a establecer programas de auditorías a sus proveedores con el fin de conocer sus procesos, especificaciones y fundamentalmente el sistema de calidad empleado.

Sin duda el programa de auditorías de proveedores ha sido y es un importantísimo reto tanto para la Industria Farmacéutica como para los fabricantes, pues representa un alto coste económico.

Además, las Autoridades comunitarias en su afán de control de la calidad para los API's, desde julio de 2013 exige que todos los principios activos fabricados en terceros países, también cumplan con las NCF/GMP europeas o equivalentes y que sean las autoridades competentes de estos países las que certifiquen su cumplimiento, bien, mediante un documento escrito "Written Confirmation", o bien que el tercer país esté reconocido por la Unión Europea de disponer de normas similares. Sólo, a fecha de hoy, Suiza, Australia, Japón y Estados Unidos cumplen con este requisito.

En el caso concreto de España, la AEMPS obliga a los fabricantes de API's a estar inscritos en una base de datos (RUESA, Registro Unificado de Empresas de Sustancias Activas) controlada por la Agencia y que debe ser actualizada anualmente.

Es por tanto importante subrayar que para un API, ya no vale solamente el que cumpla con la monografía de la Farmacopea, sino que debe conocerse su proceso de fabricación, verificar que se ha realizado la validación del mismo, comprobar el perfil de impurezas y sobre todo, que se ha fabricado siguiendo un sistema de calidad que considere las GMP/NCF tras la realización de una auditoría hecha al proveedor.

Por lo general, los fabricantes de API's recolectan toda esta información técnica en un documento conocido por DMF (Drug Master File). Un grado superior de calidad implica que la documentación técnica, el fabricante la presente a la Farmacopea Europea, y ésta, a la vista de la misma expida una Certificación de Conveniencia (COS/CEP, Certificate of Suitability/Certificate of European Pharmacopeia).

Desafortunadamente, tanto la Industria Farmacéutica como los Proveedores se encuentran desbordados frente a tantas auditorias, y es por ello que, con el beneplácito de las autoridades sanitarias, se permite la realización conjunta de una sola auditoria entre varias compañías, a un fabricante de un determinado principio activo. En este caso, normalmente, la Industria elige a un consultor independiente para hacer esta función, aunque la responsabilidad final de la aprobación del proveedor pasa por la certificación hecha por el Director Técnico del laboratorio.

Sin embargo, las ICH Q7 se han encontrado con algunos problemas a la hora de llevarlas a cabo, ya que la Industria utiliza algunos ingredientes como activos cuando en realidad no son sustancias activas farmacéuticas sino que son usados como excipientes en la mayoría de los casos, y por tanto sus fabricaciones difícilmente cumplen con GMP. A estos API's se les han denominado Atípicos, y las Autoridades Sanitarias, conocedoras de este problema, están dando instrucciones de cómo manejar la situación.

Ejemplos de estas sustancias son la glicerina, glucosa, ácido cítrico y otras sales inorgánicas.

Lo aconsejable en esos casos es firmar un acuerdo técnico con el proveedor en el que se estipulen las especificaciones del producto, se defina un proceso de fabricación y se establezca un compromiso de comunicar cualquier cambio de las condiciones pactadas.

## G. ICH Q9 Gestión de la evaluación de Riesgos

Esta guía se ha convertido en menos de 10 años de existencia legal, en la columna vertebral de toda la normativa en materia de calidad del medicamento que ha aparecido en ese tiempo. De hecho desde 2008, se ha incorporado como Anexo 20 a las NCF/GMP, lo que prueba la importancia que ha tomado.

En realidad esta guía no es específica del campo farmacéutico ya que se ha utilizado y se utiliza en diferentes negocios como el sector del automóvil, en finanzas, en la administración, en salud pública etc. Sin embargo su aplicación al ciclo de vida de un medicamento tiene una razón muy justificada ya que el fin de todo el proceso es proteger al paciente.

La definición de riesgo se entiende como una combinación de la probabilidad de que ocurra un daño y la gravedad de dicho daño. La definición como vemos es sencilla y clara, pero alcanzar una posición común entre las partes implicadas en la aplicación de la gestión de riesgos, no es tan sencillo porque la interpretación de los daños, la probabilidad de que ocurra y la severidad del mismo es un tema subjetivo.

Un adecuado enfoque de la gestión de riesgos para la calidad, incrementa las garantías de la fabricación, identifica riesgos potenciales y facilita la toma de decisiones en base al conocimiento y el método científico. Adicionalmente, la adecuada gestión de riesgos en la industria genera una mayor confianza con la Administración Sanitaria.

Dos son los principios básicos de la gestión de riesgos para la calidad:

- La evaluación de riesgos debe estar basada en conocimientos científicos y siempre pensada en que el fin es la protección del paciente.
- El nivel de esfuerzo, de detalle y el volumen de documentación que suponga el proceso de gestión, ha de estar en relación con el nivel de riesgo.

La gestión de riesgos es un proceso sistemático que consiste en valorar, controlar, comunicar y revisar los riesgos que puedan afectar a la calidad de un medicamento durante toda su vida. Normalmente las actividades para controlar el riesgo se realizan por equipos multidisciplinares (Garantía de Calidad, Desarrollo de Negocio, Ingeniería, Desarrollo, Producción, Control de Calidad, Registros, Marketing y Ventas, Clínica y Farmacovigilancia), pero el que toma las decisiones debe ser el coordinador y el que asegure que el proceso de evaluación se ha seguido utilizando todos los recursos disponibles en función del riesgo a evaluar.

El proceso sistemático de evaluación de riesgos de iniciarse siguiendo unos pasos básicos, como:

- Definición del riesgo y su potencial.
- Recopilar antecedentes del riesgo y ver su impacto sobre la salud.
- Identificar un líder y ver los recursos necesarios.
- Establecer un calendario, tipo de documentación que se creará y el nivel adecuado para cada tipo de toma de decisiones.

Las fases del proceso son:

- Valoración del riesgo. Esta fase tiene a su vez 3 etapas:
  1. Identificación del riesgo. Ver peligros frente al problema. Recopilar información. ¿Qué podría ir mal?
  2. Análisis del riesgo. Estimación cualitativa o cuantitativa de la probabilidad de que ocurra el daño y la gravedad. ¿Qué probabilidad hay de que eso vaya mal? Detectabilidad, capacidad de detectar un daño.
  3. Evaluación del riesgo. ¿Cuáles son las consecuencias (severidad)?

El resultado de esta fase depende de la fiabilidad y robustez de los datos disponibles. El conocer los distintos supuestos y las fuentes de incertidumbre aumentan la confianza en el resultado y se ayuda a identificar las limitaciones. La incertidumbre se debe a la combinación de un conocimiento incompleto del proceso y su variabilidad.

El resultado de la valoración del riesgo se puede expresar cuantitativamente, con una probabilidad numérica y una severidad, o bien cualitativamente mediante un rango de probabilidad (alto, medio o bajo).

- Control del riesgo. Tiene como objetivo reducir el riesgo hasta un nivel aceptable. El esfuerzo a realizar ha de ser proporcional a la importancia del mismo y se puede tomar el balance coste-beneficio. Análisis de nuevos riesgos al controlar los riesgos identificados. Esta fase tiene 2 etapas:
  1. Reducción del riesgo. Acciones de mitigar la gravedad o reducir la probabilidad del daño. Usar procesos que mejoren la capacidad de detección. Evaluación de no generación de otros riesgos como consecuencia de la implantación de medidas correctoras.
  2. Aceptación del riesgo. Formalización de asunción del riesgo.
- Comunicación del riesgo. Consiste en el intercambio de información y su gestión entre todas las partes implicadas. Los resultados deben comunicarse y documentarse.
- Revisión del riesgo. La gestión del riesgo debe ser algo continuo en el proceso de gestión de la calidad. Se debe implementar un mecanismo para revisar y controlar el riesgo a la luz de los nuevos conocimientos científicos, nuevos equipos o nuevos sistemas de control.

La guía deja libre la metodología a seguir en la gestión de riesgos, desde la tradicional, basada en procedimientos empíricos o internos, hasta herramientas más innovadoras y utilizadas en otros campos no farmacéuticos.

En el Anexo II, y a modo de ejemplo, la normativa proporciona ejemplos prácticos de la aplicación de la gestión de riesgos, y entre ellos, figura el de la gestión integrada de la calidad, tema de esta ponencia.

Las áreas donde aplicarlas podríamos enumerarlas en las siguientes:

- Documentación. Ver interpretaciones y aplicaciones de los requerimientos regulatorios. Tipos de PNT's.
- Formación y educación. Determinar tipo de sesiones iniciales, o continuas. Identificar una adecuada formación en función del tipo de personas, sus necesidades y sus funciones.
- Defectos de calidad. Establecer las bases para identificar y evaluar el impacto sobre la calidad en el caso de las reclamaciones, desviaciones, fuera de especificaciones, etc.
- Auditoria/Inspección. Definir frecuencia y alcance.
- Revisión periódica. Evaluación e interpretación de los PQR.
- Gestión de cambios/control de cambios. Teniendo en cuenta los conocimientos adquiridos en el desarrollo y en la fabricación. Evaluar cambios de instalaciones, equipos, materiales, personal, procesos o transferencias técnicas...
- Mejora continua. Establecer la mejora continua a lo largo del ciclo de vida del medicamento.

Está claro que la gestión de riesgos, ICH Q9/Anexo 20, debe integrarse plenamente en el Sistema de Calidad Farmacéutico indicado por las GMP, a lo largo de toda la vida del medicamento, desde el Desarrollo hasta la discontinuación del producto.

## **H. ICH Q10 Sistemas de Calidad**

Esta guía propone un modelo de un sistema de calidad aplicable al ciclo de vida de un medicamento, considerando que los cuatro elementos básicos del sistema de calidad son:

- Desarrollo farmacéutico.
- Transferencia de tecnología.
- Fabricación comercial.
- Discontinuación del producto.

Como todas las normativas ICH, se ha realizado por el grupo tripartita en orden a armonizar el concepto de calidad entre las tres principales regiones (US, EU y Japón) y para su desarrollo se han seguido los conceptos de calidad propugnados por las normas ISO, las GMP's y las ICH Q8 y Q9.

Los objetivos de la ICH Q10, alcanzables a través del establecimiento del sistema de calidad son tres:

- Lograr productos con los atributos de calidad apropiados y que cumplan con las necesidades de los pacientes, los profesionales de la salud, con las autoridades regulatorias, y con otros clientes internos o externos.

- Desarrollar e implementar un efectivo sistema de monitorización y control para la realización del proceso y la calidad del producto, asegurando continuamente un proceso adecuado y una capacidad del proceso elevada.
- Identificar e implementar mejoras en la calidad, en los procesos, en la reducción de la variabilidad, e innovación.

Para facilitar estos objetivos la guía vuelve de nuevo a utilizar dos herramientas básicas:

- Gestión del conocimiento. A lo largo de toda la vida del producto.
- Gestión de riesgos. Según ICH Q9.

La guía de nuevo enfatiza que la gestión de la calidad es responsabilidad directa de la Dirección de la compañía, y propone la existencia de un Manual de Calidad describiendo el sistema de calidad farmacéutico, el cual se debe dar a conocer a todos los empleados. Este manual debe incluir la Política de Calidad, el alcance del sistema de calidad e identificación de los procesos del sistema, secuencias, e interrelaciones.

El papel de la Dirección en el establecimiento del SCF es crítico, y el Capítulo 2 lo dedica íntegramente a describir los roles del equipo directivo, y su compromiso con el sistema de calidad, realizando una Política de Calidad, una planificación de la calidad, un buen manejo de los recursos humanos, y una adecuada comunicación interna.

El SCF también debe regular las actividades subcontratadas y la gestión de compra de materiales

La guía, en su capítulo 3, describe la mejora continua del proceso y de la calidad de los cuatro elementos básicos indicados al principio, a través de las siguientes actividades:

- Monitorización del proceso y de la calidad revisando continuamente los parámetros críticos y la variabilidad de los mismos.
- Implementando el sistema CAPA (Corrective Action, Preventive Action) frente a desviaciones e incidencias.
- Sistema de control de cambios para actualiza procesos y mejorarlos.
- Sistema de revisión de la calidad. Inspecciones, auditorías, etc. y especialmente para el producto, con el informe de PQR.

Es cierto que esta ICH, aunque aprobada en 2008, ha sido la menos aplicada en la Industria, y que todavía le queda camino por recorrer, pero el objetivo de integrar en un solo sistema de calidad todas las actividades básicas (Desarrollo, Transferencia, Fabricación y Discontinuación) y hacerlo a la luz de sistemas establecidos como ISO y GMP's merece la pena para alcanzar una calidad integrada a todo el ciclo de vida del medicamento.

## I. Process Validation/Validación en continuo

En 2011, la FDA emitió una guía que alineaba las actividades de validación de procesos con el concepto de ciclo de vida de un producto y con las normativas de ICH, Q8, Q9 y Q10. Era un nuevo enfoque y un cambio de pensamiento al proceso de validación tradicional, ya que el entorno estaba cambiando puesto que se estaban implantando nuevos sistemas de calidad, se modernizaban sistemas productivos, se pasaba de la calidad por inspección a la calidad por diseño, se estaban aplicando técnicas de mejora continua, y todo utilizando la gestión de riesgos. El cambio era previsible.

El alcance de la guía es muy amplio ya que aplica a Medicamentos, Productos Veterinarios, Principios Activos (API's) y a Productos Sanitarios.

Se define Validación de Procesos como la recogida y evaluación de datos desde la etapa de diseño del proceso hasta la producción industrial, lo cual establece una evidencia científica de que el proceso es capaz y proporciona un producto con la calidad esperada.

La guía describe las actividades de validación de procesos en tres etapas:

1. *Diseño del Proceso.* El proceso industrial se define durante esta etapa, y se basa en el conocimiento adquirido a través de las actividades de Desarrollo y de Escalado. Lotes escala Laboratorio y Piloto.

El conocimiento consiste en ver cuáles son los parámetros críticos tanto de la operación como de los equipos, conocer su variabilidad y las fuentes de variación y establecer los atributos de calidad.

El éxito de la validación de procesos depende de la información y conocimiento recogido en esta etapa.

2. *Cualificación del Proceso.* En esta etapa se evalúa el proceso para determinar si el mismo es capaz de ser reproducible a escala industrial. Es importante en esta fase la realización de una buena transferencia tecnológica.

La cualificación del proceso tiene dos aspectos diferenciados:

- a) Diseño de la Instalación y Cualificación de Equipos y Servicios (conceptos antiguos de IQ/OQ).
- b) Cualificación de la realización del proceso que incluye un protocolo con las condiciones operativas, datos a recoger, ensayos a realizar, plan de muestreo, manejo de desviaciones, tipo de métodos estadísticos a utilizar (es la antigua PQ).

En esta etapa se realiza un protocolo inicial que se cumplimenta durante la cualificación del Proceso, y a su conclusión se elabora un informe con todas las conclusiones.

3. *Verificación Continua del Proceso.* El propósito de esta etapa es asegurar que el proceso permanece en estado de control de manera continua. Es importante definir un sistema que detecte desviaciones y monitorizar los parámetros operativos y de proceso críticos, así como los atributos de calidad del

producto. El análisis de tendencias para evaluar la estabilidad y capacidad del proceso es también útil. De estos resultados se deben derivar mejoras potenciales que deben ser propuestas al equipo de Calidad, para su evaluación y aprobación.

De esta manera, el concepto Validación estático ha cambiado a ser una garantía de verificación en tiempo real de la idoneidad de cada lote respecto a los parámetros del proceso y los atributos de calidad definidos en el espacio de diseño.

## **J. PAT (Process Analytical Technology)**

A lo largo de la exposición, y especialmente en las guías publicadas recientemente, las denominadas GMP's del siglo XXI, se ha repetido numerosas veces que la calidad de un producto no puede ser únicamente controlada al final del mismo frente a unas especificaciones establecidas, sino que debe ser garantizada en el diseño y construirse durante la fabricación.

De nuevo, la FDA en 2004 lanzó una nueva guía con el fin de establecer un marco de trabajo, una nueva filosofía, que permitiera la innovación farmacéutica, el desarrollo, la fabricación y la garantía de calidad de los productos.

PAT es un sistema para diseñar, analizar y controlar la fabricación, mediante medidas adecuadas de los atributos críticos de calidad de las materias primas y de los materiales en proceso y del propio proceso, con el fin de asegurar la calidad del producto final.

Es una nueva manera de conocer el proceso introduciendo la moderna tecnología "in situ" aprovechando los últimos conocimientos científicos-instrumentales para ponerlos en práctica y conocer mejor todo el proceso de fabricación de un producto.

Las herramientas que utiliza PAT, son entre otras las siguientes:

- Técnicas multivariadas para el diseño, adquisición de datos y análisis.
- Analizadores de proceso.
- Automatización de procesos.
- Herramientas estadísticas.
- Mejora continua y técnicas de gestión del conocimiento.

Hay muchas técnicas analíticas susceptibles de ser utilizadas como herramientas PAT, desde las sencillas medidas de pH, presión, humedad, temperatura, tamaño de partícula, etc., hasta otras más complejas basadas en la espectroscopia NIR (Near Infrared), Raman o microbiología rápida.

El uso de estas herramientas permitirá un mayor conocimiento del proceso y de todos los factores que puedan influir en las características de la calidad del producto resultante. La variabilidad es gestionada durante el proceso.

La aplicación de PAT a los procesos proporciona ventajas importantes como son:

1. Reducción de tiempos en la producción.
2. Prevención de rechazos y reprocesados.
3. Seguimiento del proceso a tiempo real.
4. Facilita el proceso continuo.
5. Minimiza la variabilidad al usar medidas on-line.
6. Modula el proceso.
7. Permite la liberación a tiempo real.

## **K. GDP/BPD Buenas Prácticas de Distribución**

Después de todas las actividades que hemos visto para la obtención de un medicamento de calidad, es importante ahora conservar la misma después de que el producto sale desde el centro de producción hasta el cliente.

En noviembre de 2013, la Comisión Europea editó unas Normas sobre Prácticas de Correcta Distribución de Medicamentos para uso humano, que regulaban la calidad a lo largo de toda la cadena de suministro. El alcance de dichas Normas aplica a las entidades de distribución de medicamentos, entendiendo como tales las siguientes:

- Almacenes Mayoristas.
- Almacenes por contrato/Operadores logísticos.
- Almacenes de medicamentos bajo control o vigilancia aduanera.
- Laboratorios titulares de comercialización que distribuyan.
- Laboratorios fabricantes o importadores.

En todos los casos, para ser un distribuidor al por mayor, se debe contar con la correspondiente licencia de titular de distribución, expedido por la AEMPS.

Por otra parte, se entiende por distribución al por mayor a toda actividad que consista en obtener, conservar, suministrar o exportar medicamentos.

Las normas de GDP/PCD tienen una estructura similar a las de GMP/NCF y están compuestas por los siguientes capítulos:

1. Gestión de la calidad.
2. Personal.
3. Locales y Equipos.
4. Documentación.
5. Operaciones.
6. Reclamaciones, Devoluciones, Sospechas de medicamentos falsificados y Retirada de Medicamentos.
7. Actividades Subcontratadas.
8. Autoinspecciones.
9. Transporte.
10. Disposiciones específicas para los intermediarios.

Como se observa, se obliga a los distribuidores mayoristas a disponer de un Sistema de Calidad que establezca responsabilidades, procesos y principios de gestión del riesgo. El SC depende de la Dirección y requiere liderazgo y participación activa

Todos los pasos críticos de los procesos de distribución, deben justificarse y validarse.

Al igual que sucede con las fábricas, en la distribución ha de estar al frente una persona responsable, como es el Director Técnico, el cual tiene que ser Licenciado o Grado en Farmacia, y que será incompatible con otras actividades de carácter sanitario

Por ser más específicas de las actividades de distribución, me gustaría resaltar algunos aspectos contemplados en la guía:

- Cualificación de los proveedores. Los distribuidores sólo podrán recibir medicamentos de proveedores cualificados, autorizados por las autoridades. Para ello antes de suscribir un nuevo contrato se deben contrastar que disponen de todos los permisos pertinentes, solicitando copia de los mismos.

Este proceso debe estar procedimentado, justificado y revisado periódicamente.

- Cualificación de los clientes. Se debe asegurar de que los medicamentos se proporcionan solo a personas o entidades que son titulares de una autorización de distribución al por mayor, o que estén autorizadas o facultadas para dispensar medicamentos al público. Igual que en el caso anterior, se deben solicitar copias de las autorizaciones del cliente, y verificar su estatus en el sitio web de una autoridad, y pedir justificantes de las cualificaciones.

Así mismo deben investigar irregularidades en la pauta de venta o ventas inusuales.

El proceso también debe estar procedimentado en un PNT de legalidad de clientes.

- Transporte. Es responsabilidad del distribuidor proteger los medicamentos contra la rotura, la adulteración y el robo, así como garantizar que las condiciones de temperatura se mantengan dentro de límites aceptables durante el transporte.

Debe ser posible demostrar que los medicamentos no han estado expuestos a condiciones que puedan poner en peligro su calidad y su integridad. Debe utilizarse un enfoque basado en el riesgo al planificar el transporte.

## **L. GRP Buenas Prácticas Regulatorias**

Quizá de todas las normativas existentes es esta la menos conocida o seguida por Industria Farmacéutica, ya que la actividad regulatoria es tremendamente rígida y se debe seguir “a pie de la letra”.

El documento básico sobre el cual giran todas las actividades del Dpto. de Registros es el dossier farmacéutico, es decir toda la información que sobre un producto debe recogerse para ser presentada a la Administración Sanitaria a fin de que

sea evaluada y aprobada. La estructura de cómo debe ser este dossier está recogida en un Documento Técnico Común (Common Technical Document, CTD) acordado entre todos los países que conforman la ICH, y por tanto de ahí se deriva que sea válido para prácticamente todo el mundo. Este ha sido un logro conseguido a principios del siglo XXI y supone un gran avance al tener armonizado y con una misma calidad, toda la información técnica de un producto.

El CTD tiene 5 partes:

- Módulo 1. Datos administrativos y locales.
- Módulo 2. Resúmenes de los datos Químico-Farmacéuticos, Toxicológicos, Pre-clínicos y Clínicos.
- Módulo 3. Información de todos los datos Químico-Farmacéuticos. Se conoce como el módulo de calidad y se recogen todos los datos desde las etapas de desarrollo hasta la comercialización.
- Módulo 4. Datos relacionados con la seguridad del producto.
- Módulo 5 Datos relacionados con la evaluación clínica.

A la vista de la información que debe ser comunicada, es obvio que el técnico de registros, debe tener un gran conocimiento de todas las normativas legales emitidas por las Autoridades Sanitarias que afectan a la construcción del dossier a fin de ser seguidas puntualmente por toda la compañía que trabaja en la elaboración del mismo desde diferentes áreas. Por tanto el técnico de registros tiene que tener un buen conocimiento de todos los departamentos internos de la empresa y de las normativas que les afectan, siendo su actividad interdisciplinar y de coordinación la más importante.

Si la actividad inter-company es importante, la externa, de comunicación con la Administración, es todavía más, ya que las reuniones con los agentes sanitarios son continuas, y la habilidad profesional de gestión tiene que estar demostrándose permanentemente.

Aunque menos extenso que en los casos anteriores, el Dpto. de Registros también tiene un Sistema de Calidad, con sus procedimientos, que cumplir. En general, estos PNT's marcan las comunicaciones internas de la compañía en materia regulatoria, cómo gestionar los proyectos y planes estratégicos tanto en costes como en tiempos, manejo de las bases de datos, gestión del cumplimiento regulatorio en materia de publicidad, programas de actualización de los dossiers y gestión de cambios en los mismos.

Quizá lo más característico de las GRP es el cómo establecer consensos inter y extra company desde un conocimiento profundo de las normativas legales y sus interpretaciones, ofreciendo la mejor alternativa para la consecución del objetivo, que no es otro que el de disponer de medicamentos de calidad.

## **M. GPVP/BPF Buenas Prácticas de Farmacovigilancia**

Probablemente, junto con las NCF y las GCP, las BPF son una de las normas más controladas en su ejecución por las Autoridades Sanitarias ya que va destinada

a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos ya comercializados, o a los ocurridos durante las fases de los ensayos clínicos.

Por tanto y a diferencia de las normativas anteriores, aquí todos los agentes que utilizan el medicamento (autoridades sanitarias, laboratorios, profesionales sanitarios y pacientes) tienen una responsabilidad compartida.

Las BPF tienen un ámbito tanto comunitario como nacional, y la última actualización de las mismas se realizó en Diciembre de 2011.

La estructura de las BPF establecen para la Industria Farmacéutica los requerimientos básicos para el desempeño de sus funciones. De esa manera, el capítulo de asignación de responsabilidades, es muy importante ya que obliga a la empresa a disponer de un sistema de Farmacovigilancia (FV) documentado y a garantizar que cualquier información relevante en el balance beneficio-riesgo de un medicamento sea notificada a las autoridades sanitarias. Por otra parte, y como existe en las NCF, obliga a designar y disponer de una persona cualificada (RFV), que se haga cargo del Dpto. de Farmacovigilancia, y que será el interlocutor válido con la Administración.

La organización del personal de FV, su formación permanente y su cualificación es otro de los aspectos fundamentales en los que insiste las BPF.

Es importante resaltar que las BPF establecen, no sólo que se deba tener un Sistema de Calidad, sino que fija el tipo de documentos básicos que se deben disponer. A modo de ejemplo, entre los más sobresalientes, podemos enumerar los siguientes:

- Actividades del RFV y procedimiento a seguir en su ausencia.
- Recopilación, codificación, registro, evaluación, seguimiento, detección de duplicados y notificación de Sospechas de Reacción Adversa (SRA).
- Gestión de notificaciones expeditivas de SRA.
- Contenido, preparación, aprobación y envío de los Informes Periódicos de Seguridad (IPS) de los medicamentos comercializados.
- Evaluación permanente del perfil de seguridad.
- Elaboración, implantación y seguimiento de los planes de FV y de gestión de riesgos (PGR).
- Coordinación entre los departamentos de la compañía ante problemas de seguridad relacionados con la calidad de los medicamentos.
- Gestión y uso de las bases de datos de FV. Validación, mantenimiento, control de cambios, copias de seguridad, recuperación de datos, plan de recuperación ante desastres, etc.
- Estudios post-autorización observacionales y de seguridad.

Creo que por el contenido de los mismos es fácil deducir la importancia de los mismos así como ver el amplísimo ámbito de aplicación.

Las BPF establecen también que exista una Garantía de Calidad que se haga responsable de establecer un programa de auditorías documentado que especi-

fique la frecuencia, contenido y el ámbito/alcance de las mismas, tanto internas como externas, a fin de comprobar que el funcionamiento de todas las actividades del Dpto. de FV, está en consonancia con la legislación vigente, las BPF y los PNT's establecidos. Del mismo modo Garantía de Calidad establecerá las medidas correctoras de cada una de las deficiencias observadas y se realizará un seguimiento documentado de su implementación.

## **N. Código Ético de la Industria Farmacéutica**

Farmaindustria, como Asociación Nacional Empresarial de la Industria Farmacéutica establecida en España, promueve un Código de comportamiento ético mediante el cual se genere y se mantenga la confianza, la credibilidad y la transparencia, de que las decisiones vinculadas con la prescripción de los medicamentos se llevan a cabo con la mayor independencia y la mayor ética profesional.

La necesidad de un Código Comunitario sobre medicamentos de uso humano para la Industria Farmacéutica, emana de una Directiva Comunitaria de 2001, siendo por tanto de obligado cumplimiento.

El Código de Farmaindustria, deriva del de las Buenas Prácticas para la Promoción de los Medicamentos confeccionado por la Federación Europea de las Asociaciones e Industria Farmacéutica, y pretende crear un marco de actuación en donde cumpliendo los requerimientos legales de autorregulación impuestos por las Autoridades, la industria pueda interaccionar con los grupos de interés de profesionales sanitarios, con los pacientes, pero siempre de un manera que conserve el rigor científico y ética profesional.

El código aborda tres áreas:

- Promoción de medicamentos de prescripción. Se contemplan una serie de disposiciones que tienen como finalidad garantizar que la información proporcionada en el marco de la promoción de medicamentos de prescripción, resulte adecuada, honesta, precisa, objetiva, completa y veraz. Se incluyen todos los métodos de promoción, incluyendo prensa y publicidad directa por correo, las actividades de los delegados del laboratorio, internet, materiales audiovisuales, y bases de datos.
- Interrelación con Profesionales Sanitarios y con Organizaciones Sanitarias. Atendiendo al objetivo prioritario de atención al paciente, en este apartado se establecen criterios y pautas de actuación que garanticen que la mencionada comunicación entre las partes, se realicen de forma profesional y responsable. Se incluyen patrocinio de congresos científicos, donación de muestras, acuerdos de investigación clínica, colaboraciones, etc.
- Interrelaciones con las Organizaciones de Pacientes. Las normas de esta sección garantizan que la Industria Farmacéutica y las organizaciones de los pacientes interactúen de acuerdo con los principios de independencia, respeto mutuo y transparencia.

Para el cumplimiento de este Código, la Industria implementa una serie de procedimientos internos con el fin de asegurar una formación adecuada de sus em-

pleados. Estos PNT's están incluidos en el Sistema de Calidad Integral y amparados por el responsable de Calidad que revisa el cumplimiento del Código.

Las funciones de control del Código Ético son desempeñadas por tres Órganos: La unidad de Supervisión Deontológica, la Comisión Deontológica y el Jurado de Autocontrol, los cuales se encargan de velar por el cumplimiento del Código, mediar en caso de denuncias y de resolver aquellas controversias en las que no se haya alcanzado una conciliación.

### **Ñ. Buenas Prácticas en Farmacia Comunitaria**

Muy recientemente, en Julio de este año, el Consejo General de Colegios Farmacéuticos, siguiendo *las Directrices Conjuntas FIP/OMS sobre Buenas Prácticas en Farmacia: Estándares para la calidad de los servicios farmacéuticos* ha publicado 4 nuevos procedimientos con el fin de que sean guías comunes de calidad en algunas de las actividades de las Oficinas de Farmacia.

En concreto las publicadas han sido:

- Dispensación de Medicamentos
- Indicación Farmacéutica
- Seguimiento Farmacoterapéutico
- Farmacovigilancia

Como se ha indicado, el objetivo de estas BPFC es armonizar actuaciones del farmacéutico de Oficina de Farmacia para que con independencia del lugar en el que se ejerza, el farmacéutico comunitario ofrezca una asistencia sanitaria y unos servicios de calidad, eficientes y que respondan a las necesidades de la sociedad.

## **6. CONCLUSIONES**

1. La Calidad no es resultado de la casualidad sino que es la consecuencia de un esfuerzo planificado que nace en el diseño y termina en la satisfacción del cliente.
2. La Calidad no es estática, sino dinámica, y debe estar en continuo proceso de cambio en función de los requerimientos del usuario.
3. La Calidad hay que medirla, cuantificarla, con el uso de herramientas estadísticas y un sistema de gestión planificado.
4. La Calidad se hace y depende de todos. Trabajo en equipo.
5. La Calidad en el medicamento se consigue mediante un adecuado diseño, confianza en los proveedores, mejora continua de los procesos, adecuada distribución, gestión ética de ventas y atención a las necesidades del paciente.
6. La Dirección de una Industria Farmacéutica tiene la responsabilidad última de asegurar la existencia de un Manual de Calidad que describa un Sistema de Calidad Farmacéutico efectivo y que se dote de los recursos necesarios. El SCF debe ser revisado periódicamente para identificar oportunidades de mejora continua de productos, procesos y del propio sistema.

7. El conjunto de Normativas y Guías específicas empleadas durante el ciclo de vida del medicamento, permiten aplicar una Calidad Integral y garantizar que “Medicamento sea sinónimo de Calidad, Seguridad y Eficacia”.

## **MUCHAS GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN**

### **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Juran y la Calidad por el Diseño. J.M. Juran. Editorial Díaz de Santos 1996.
2. Organización y Gestión de la Producción. Manuel Fraxanet de Simón. Editorial CDN Ciencias de la Dirección 1990.
3. La Gestión Empresarial Japonesa. Tradición y Transición. Arthur M. Whitehill. Editorial Andrés Bello 1994.
4. Out of the Crisis. W.E. Deming 1986.
5. Introducción al Control de la Calidad. Kaoru Ishikawa 1990.
6. What is Total Quality Control. Kaoru Ishikawa 1986.
7. EFQM. Introducción a la Excelencia. Web: [www.efqm.org](http://www.efqm.org)
8. Cualificación y Validación. Elementos Básicos de la Calidad y Productividad Industrial. Ramón Salazar 2007.
9. Tertulias Tecnológicas con los amigos del Profesor Salazar 2007.
10. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. AEMPS. Web: [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)
11. European Medicines Agency. Web: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
12. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. MHRA. Web: [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)
13. International Conference on Harmonization. ICH. Web: [www.ich.org](http://www.ich.org)
14. Food and Drug Administration. US.FDA. Web: [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
15. Farmaindustria. Web: [www.farmaindustria.es](http://www.farmaindustria.es)
16. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. CGCF. Web: [www.portalfarma.com](http://www.portalfarma.com)

Zaragoza, octubre 2014

Edición patrocinada por:



**COLEGIO  
OFICIAL DE  
FARMACÉUTICOS DE  
ZARAGOZA**