

Artículo de revisión

“Nuevos enfoques” de las Buenas Prácticas de Manufactura

Claudia Elizabeth Mora Huertas¹

¹ Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, A. A. 14490, fax 571-3165060, Bogotá, D. C., Colombia. Correo electrónico: cemorah@unal.edu.co

Recibido para evaluación: diciembre 10 de 2008.

Aceptado para publicación: abril 27 de 2009.

RESUMEN

Durante los últimos años, el trabajo en Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), además de contribuir a mejorar la calidad de los productos farmacéuticos disponibles en el mercado, ha permitido realizar un avance importante en la interpretación conceptual y en la aplicación práctica del verdadero significado del aseguramiento de la calidad en la industria farmacéutica. En ese sentido, este artículo analiza los aportes que sobre este tema han tenido las buenas prácticas de ingeniería, el desarrollo de producto, los programas de acciones correctivas y acciones preventivas, la gestión del riesgo en calidad, el control de procesos productivos en tiempo real y el sistema de gestión de la calidad para la industria farmacéutica. Sin duda, su adopción, que en la mayoría de los casos no corresponde a una exigencia explícita de la guía de BPM y que supone una inversión mayor de recursos, ofrece claros beneficios organizacionales y aporta evidencia para fortalecer la confianza, especialmente de las autoridades reguladoras, del cumplimiento del compromiso con la calidad que manifiesta una empresa determinada.

Palabras clave: BPM, aseguramiento de calidad, industria farmacéutica.

SUMMARY

Good Manufacturing Practices “New approaches”

During the previous years, the Good Manufacturing Practices (GMP) work, besides contributing in improving the pharmaceutical products quality, has allowed an important progress in both the understanding and the practical application in the real meaning of the quality assurance in the pharmaceutical industry. As a contribu-

tion to this issue, this document studies the contributions of the good engineering practices, the product development, the corrective and preventive action system, the quality risk management, the process analytical technology and the pharmaceutical quality system. The implementation of these concepts, that in the majority of cases are not explicit GMP guide requirements, could suppose spending more money from the firm. However, on the contrary, it would give obvious benefits and contribute to have evidence, especially for the competent national authorities, about the fulfillment quality police implementation.

Key words: GMP, quality assurance, pharmaceutical industry.

INTRODUCCIÓN

Como bien lo establece el informe 32 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1), las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM):

son una parte de la función de garantía de calidad de una empresa dedicada a la elaboración de productos farmacéuticos, que asegura que dichos productos se fabriquen de manera uniforme y controlada, de acuerdo con las normas adecuadas al uso que se les pretende dar y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización.

No obstante, a pesar de que dicha definición ha sido ampliamente divulgada en eventos que varían desde las actividades que forman parte de los programas de capacitación de las empresas hasta reuniones de carácter nacional e internacional, que buscan, entre otros fines, la armonización de criterios y el trabajo conjunto entre la industria, la academia y los organismos reguladores, dicha difusión no es garantía del completo entendimiento, práctico y conceptual, de cada uno de los requerimientos. Ha sido el trabajo diario e interdisciplinario en la labor de aseguramiento de calidad el que ha permitido comprender su verdadero alcance y significado y el que ha dado lugar al surgimiento de los aquí denominados “nuevos enfoques”.

Este artículo pretende destacar y analizar la importancia, a la luz de las BPM de la OMS, de algunos de esos “nuevos enfoques”. Éstos deben entenderse como aquellos conceptos y prácticas que pueden corresponder a nuevas propuestas que apoyan a la función de aseguramiento de la calidad, o a conceptos y herramientas que aunque ya existían, se encontraban implícitos y no se les había reconocido su verdadera importancia. Un “nuevo enfoque” no necesariamente es un requerimiento de la guía de BPM. Sin embargo, según el estado del arte, se considera válido para lograr su adecuada implementación.

Como ejemplo de dichos nuevos enfoques se seleccionaron los siguientes: las buenas prácticas de ingeniería, el desarrollo de productos, los programas de acciones correctivas y acciones preventivas, la gestión del riesgo en calidad, el control de procesos productivos en tiempo real y el nuevo modelo de sistema de gestión de la calidad para la industria farmacéutica. Ellos ofrecen valiosos aportes al trabajo diario que se desarrolla en una empresa farmacéutica, sea de índole administrativo u operativo, y permiten ejemplificar las prácticas que reflejan madurez conceptual dentro del contexto del aseguramiento de la calidad.

El direccionamiento acerca de los nuevos enfoques que apoyan a las BPM se observa claramente en algunos de los documentos que se han publicado sobre la materia a partir de 1992 y que provienen de organizaciones como la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés), la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), la OMS y la Sociedad Internacional de Ingeniería Farmacéutica (ISPE, por sus siglas en inglés), entre otras. De esta forma, dichos documentos sirven de apoyo a la discusión que se presenta a continuación.

Buenas Prácticas de Ingeniería

Los conceptos de Buenas Prácticas de Ingeniería (BPI) o Good Engineering Practice (GEP) y *commissioning* (expresión para la que no se dispone de un término adecuado al castellano) fueron presentados por la ISPE a mediados del decenio del noventa pasado, como resultado de su trabajo conjunto con la FDA y representantes de la industria farmacéutica tanto de los Estados Unidos como de Europa (2-4). A la fecha, las BPI se encuentran en revisión con el objeto de incorporar comentarios, mejorar los apéndices y comparar el documento actual con documentos internacionales existentes (5). Aunque no son exigencia de las BPM, su adopción dentro de los proyectos de diseño, construcción y puesta en marcha de equipos, instalaciones y sistemas que intervienen en la labor de producción en la industria farmacéutica, se considera fundamental en el cumplimiento de la calificación y la validación, dos de los requerimientos clave de las BPM.

Además de las prácticas de evaluación pormenorizada de los detalles técnicos propios de cada una de las etapas del ciclo de vida de un proyecto y de propender por lograr soluciones costo-efectivas, las BPI le proveen a una organización los elementos de juicio y el criterio requerido para decidir acerca del alcance de las labores de *commissioning*, calificación y validación, así como la criticidad de los cambios que se efectúen según el sistema de interés sea de impacto directo, indirecto o sin impacto para la calidad de los productos farmacéuticos en los que interviene (6).

En este sentido, surge el planteamiento del Modelo en “w” de la validación, como evidencia de una práctica más completa e integral respecto a la propuesta del modelo

clásico en “v”. En dicho modelo en “w”, aunque el aseguramiento de la calidad del sistema de interés parte igualmente de las especificaciones requeridas por el usuario (URS, User Requirements Specification), según se considere apropiado en el diseño del sistema se incluyen actividades de aceptación previa a la liberación (PDI Pre-Delivery Acceptance) y se establecen requerimientos tales como las pruebas en las instalaciones del fabricante (FAT Factory Acceptance Test) o en el lugar donde se encuentra el equipo o sistema (SAT Site Acceptance Testing).

Asimismo, la evolución de las BPI ha propiciado el surgimiento de prácticas de trabajo apoyadas en las filosofías de calidad desde el diseño (QbD Quality by Design) y evaluación del riesgo en calidad. Así se ha acuñado el término “Diseño para el impacto”, para presentar una herramienta para la toma de decisiones durante la fase de diseño, la que obliga a valorar y a tomar conciencia del impacto del sistema en la operación desde el comienzo de su diseño. También se establece la revisión del diseño mejorado (EDR Enhanced Design Review), definida como una revisión documentada del diseño, en una etapa apropiada del proyecto, para verificar el cumplimiento de las expectativas operacionales y regulatorias. Unidas a los demás requerimientos de las BPI, estas dos prácticas tienen como objetivo fortalecer el trabajo de identificación de los problemas en una etapa temprana de un proyecto específico, mediante un proceso de revisión riguroso y estructurado, y no descubrirlos cuando la solución podría implicar retrasos y costos mayores.

Desarrollo de productos y procesos

Procurar cumplir las exigencias de BPM sin partir de bases sólidas en cuanto al diseño de los productos y sus procesos genera consecuencias de elevado costo desde diferentes puntos de vista. Por ejemplo, destacan las pérdidas económicas relacionadas con la inadecuada inversión de recursos en el intento por cumplir las exigencias de validación y la generación de datos e informaciones aparentemente aberrantes, que no pueden ser ignorados. Sin duda todo esto causa retrocesos en cuanto a la credibilidad de los procesos de aseguramiento de la calidad dentro de una organización específica.

Así las cosas, un “nuevo enfoque” planteado a partir de conceptos implícitos a los que no se les había reconocido su importancia, es la conciencia que se ha desarrollado acerca de la labor de desarrollo de productos y procesos, así como de transferencia de la tecnología asociada, como actividades interdependientes y bases fundamentales para llevar a cabo la validación de procesos y lo que es más importante, para su mantenimiento en el trabajo cotidiano.

El adecuado desarrollo de productos y procesos no es una exigencia de la norma de BPM ni es un concepto de última generación en la industria farmacéutica. No obstante, hoy

por hoy, gracias a la experiencia que se ha logrado con la implementación de la validación de procesos, no hay duda de su verdadero significado como elemento de apoyo de un sistema de aseguramiento de calidad fundamentado en las BPM. Constituye la fuente confiable de información técnica para tomar decisiones respecto a un producto específico y su proceso productivo y aporta elementos de juicio para diseñar acciones correctivas o preventivas, analizar quejas y reclamos y manejar resultados fuera de especificación, entre otras acciones.

En este sentido, se observa cómo la FDA destaca la actividad de desarrollo de productos en lo que ha denominado BPM farmacéuticas vigentes para el siglo XXI, publicado en septiembre de 2004 (7). Asimismo, la ICH en noviembre de 2005 publicó la última versión del documento técnico Q8 *Desarrollo farmacéutico* (8), y en noviembre de 2007 (9) su anexo, entendiendo esta labor como “una oportunidad para relacionar el conocimiento ganado a través de la aplicación de aproximaciones científicas y la gestión del riesgo en calidad, al desarrollo de un producto y su proceso de manufactura”. Además, ICH resalta la importancia de que los desarrollos de producto y de proceso se realicen de forma integrada aplicando la filosofía de gestión del riesgo y de QbD.

Indudablemente, en la *preformulación*, la *formulación* y el *escalonamiento* se encuentran los fundamentos de una adecuada validación de procesos productivos. La *preformulación*, como actividad orientada en esencia a buscar información, sea experimental o bibliográfica, acerca de cada uno de los materiales y de la tecnología disponible, ofrece la argumentación para tomar decisiones en las demás etapas de desarrollo de un producto y en proyectos posteriores relacionados, tales como los de optimización. Es la *preformulación* la que orienta la adecuada selección de los componentes de una formulación y constituye uno de los principales insumos al diseñar cada una de las operaciones unitarias que integran el proceso productivo.

Ahora bien, una correcta *preformulación* debe presentar, como uno de sus resultados, la definición de las especificaciones de calidad de las materias primas; es decir, es el primer paso en lo que se denomina el *aseguramiento de calidad en compras*. Como resultado, hoy es claro que a las materias primas no se les controla la calidad únicamente por las especificaciones establecidas en un compendio farmacopeico (o por especificaciones establecidas por los fabricantes de la materia prima en cuestión), sino que éstas se complementan con especificaciones de carácter farmacotécnico establecidas por el propio laboratorio farmacéutico, las que tienen como objetivo garantizar la reproducibilidad del comportamiento del material en la línea de producción. Allí se encuentra uno de los “secretos” del éxito de la validación.

En este mismo sentido, la *preformulación* ofrece información clave acerca de los requerimientos de diseño de las áreas de trabajo, tales como las áreas de almacenamiento, de dispensación y de producción. También aporta criterios para seleccionar los equipos de producción y brinda evidencia de que éstos no representan un riesgo para los productos.

Entre tanto, las etapas de *formulación* y *escalonamiento* son indispensables para demostrar el conocimiento de la tecnología empleada, la adecuada estructuración de los procedimientos de fabricación y la correcta definición de los controles de calidad que se han de realizar. Por su parte, el *escalonamiento*, adecuadamente soportado en el análisis de riesgos y el diseño estadístico experimental, facilita la argumentación para sustentar lo que se denominarían las “mejores condiciones de fabricación”, y la pertinencia de las actividades de supervisión de la producción y de control de calidad, sea al producto en proceso o al producto terminado.

Sin duda, un valor agregado adicional de este trabajo de desarrollo de producto se encuentra en el soporte que brinda a los programas de capacitación y entrenamiento, especialmente del personal directamente involucrado con las labores de producción y control de la calidad. En este sentido, puede explicarse con evidencia, la importancia y justificación de decisiones tales como el requerimiento de unas especificaciones de calidad particulares para una materia prima o la forma de trabajo específica que debe seguirse al realizar una operación unitaria determinada. A partir de este punto, puede surgir gran variedad de propuestas que enriquecen los programas de mejoramiento continuo asociados a la actividad de producción.

Aunque, como se ha discutido hasta ahora, los documentos de la FDA y de la ICH han rescatado la importancia de la etapa de *desarrollo de producto* como elemento clave de la validación de procesos productivos, su alcance no debe restringirse solamente a este campo. Debe entenderse que el desarrollo es una actividad neurálgica previa a cualquier tipo de validación. Es decir, igual importancia debe dársele al desarrollo de una metodología analítica, de un procedimiento de limpieza o de una aplicación computarizada que apoya a la actividad productiva.

Por ejemplo: desarrollar una metodología analítica exige un conocimiento exhaustivo del analito y de la tecnología disponible, lo que implica llevar a cabo estudios cuidadosamente diseñados, cuyos resultados conducen a la toma de decisiones acerca de cada uno de los reactivos, técnicas y condiciones de operación que se emplean para obtener un dato analítico. Desarrollar un procedimiento de limpieza también requiere poner en marcha pruebas que permiten, entre otros aspectos, seleccionar cada uno de los insumos para la limpieza, tales como detergentes y sanitizantes, y definir las instrucciones

relacionadas con la forma de operación, la temperatura y el tiempo requeridos para cada una de las etapas.

Sistema de acciones correctivas y acciones preventivas

Otro ejemplo de un “nuevo enfoque”, que podría considerarse implícito en el trabajo de aseguramiento de calidad, pero que la experiencia al respecto obligó a que en los últimos años adquiriera mayor relevancia, es el relacionado con el sistema de acciones correctivas y acciones preventivas (CAPA Corrective Action and Preventive Action System). La objetividad y congruencia con la que este sistema se estructura y que se materializa en un programa CAPA, es un reflejo de la adopción de una filosofía de investigación dentro de una organización, es decir, demuestra la apropiación del método científico como “estilo de vida” en todo nivel y como soporte del mejoramiento continuo. Por tanto, junto con los programas CAPA han adquirido particular importancia el manejo de los resultados fuera de especificación (OOS Out of Specification) y la Revisión Anual de Producto, RAP (APR Annual Product Review).

Con el propósito de apoyar a la industria farmacéutica en este tema, durante los últimos años se han desarrollado y divulgado metodologías para la adecuada implementación de los programas CAPA (10), el manejo de OOS (11) y la realización de la RAP (12, 13), los que a diferencia del *commissioning* y del desarrollo de productos farmacéuticos, de acuerdo con los últimos informes de la OMS, en especial el 37 y el 42 (14, 15) se observa una clara tendencia a incluirse como exigencia de las BPM.

Las investigaciones de OOS, tanto de la fase I —en laboratorio de análisis— como de la fase II —en la que se revisa el proceso de producción, y si se considera pertinente, se realiza trabajo adicional de laboratorio— buscan de forma metódica establecer el impacto de dichos OOS sobre la calidad del producto en estudio e identificar posibles consecuencias en lotes del mismo producto o de otros productos que hayan sido liberados previamente.

La adopción de esta práctica de aseguramiento de calidad en una empresa, lejos de ser vista como una autoincriminación por las fallas que se cometen —que es natural que se presenten—, demuestra que dicha organización está dispuesta a aprender de sus errores, lo que constituye una de las pruebas contundentes de que se ha comprendido el significado del mejoramiento continuo. Lamentablemente, la mala interpretación de los alcances de un sistema de aseguramiento de la calidad ha llevado a considerarlo sinónimo de “cero defectos” o a que surjan dilemas éticos al momento de liberar un producto para su comercialización, apoyados, por ejemplo, en herramientas estadísticas para eliminar supuestos “datos aberrantes”, o a que se repitan ilimitadamente ensayos de control de calidad hasta lograr respuestas analíticas “convenientes”.

Por su parte, la RAP constituye una de varias estrategias disponibles para monitorear el desempeño de los procesos y la calidad de los productos. Su esencia se encuentra en el análisis de las tendencias de datos en cierto lapso, enriqueciendo de esta forma la práctica de aseguramiento de la calidad. Sobre ésta lógica, el hecho de que un producto cumpla permanentemente las especificaciones de calidad no es suficiente; en realidad es lo esperado. Lo importante es observar cómo se comporta ese cumplimiento dentro de la producción rutinaria. El oportuno descubrimiento de las tendencias, aun dentro de los rangos de aceptación establecidos por la empresa, permite identificar fuentes potenciales de falla para diseñar las medidas preventivas pertinentes. Sobre esta base es posible construir criterios racionales para determinar cambios en las especificaciones de los productos, establecer los períodos de revalidación de los procesos o de la recalibración de los instrumentos de medición, programar verdaderos mantenimientos preventivos de equipos o sistemas o realizar cambios críticos sin que éstos se conviertan en actividades traumáticas para la empresa.

Ahora bien, la RAP ofrece una visión integrada de cada uno de los aspectos inherentes a los productos, lo que permite identificar proyectos de optimización de las formulaciones y de los procesos, lo cual facilita además definir con claridad los objetivos que se pretenden. La participación de diferentes dependencias de la organización, ya sea de forma directa o como apoyo, permite que además del conocimiento de las tendencias en producción y en aseguramiento de calidad, pueda enriquecerse el análisis con información proveniente, por ejemplo, de literatura científica acerca de las propiedades químicas, físicas o biológicas del producto, de actualizaciones técnicas respecto a su seguridad y eficacia, de reportes obtenidos en los estudios de farmacovigilancia o de las experiencias de su comercialización.

Las dos herramientas anteriores, manejo de OOS y RAP, unidas a otras como las auditorías de calidad, evidencian la necesidad de un sistema para implementar acciones correctivas y preventivas, que se materializa en un programa CAPA. Dicho programa permite organizar las acciones que deben realizarse, definiendo objetivos que hay que alcanzar y asignando tiempos de cumplimiento y recursos para su puesta en marcha. A diferencia de otros programas que se estructuran dentro del contexto del sistema de aseguramiento de la calidad de una empresa, es recomendable que los tiempos previstos para su ejecución sean cortos (tres a seis meses), de manera que puedan controlarse oportunamente su avance y su estado de cumplimiento, que brinden flexibilidad para empezar proyectos que por circunstancias particulares requieran prioridad y, sobre todo, que demuestren que se cumplen de forma eficiente para darles respuesta a los problemas o decisiones que originaron su construcción y lograr así resultados tangibles que demuestren su utilidad.

Evidentemente, los programas CAPA dirigen el mejoramiento continuo en una organización, por lo que su cumplimiento o incumplimiento, a más de reflejar su coherencia administrativa y su grado de evolución respecto a la implementación de los sistemas de aseguramiento de la calidad, afectan de forma directa el grado de motivación y la credibilidad de la empresa misma en sus proyectos y constituyen factor decisivo para generar confianza en una auditoría de calidad.

Gestión del riesgo en calidad

Prever el riesgo en cualquier actividad es una actitud inherente al ser humano. En el campo del aseguramiento de la calidad para la industria farmacéutica se conocen y con frecuencia se aplican herramientas como el análisis causa-efecto, los árboles de decisión, los diagramas de flujo, las hojas de ruta y los mapas de proceso, entre otras. No obstante, en este artículo esta práctica se cataloga como un “nuevo enfoque”, puesto que en la actualidad su aplicación exige una visión de carácter gerencial fundamentada en el conocimiento de los aspectos técnicos y científicos asociados al objeto de estudio. Asimismo, la forma de pensar, la metodología de trabajo y la profundidad del análisis realizado son orientadas tanto por los principios de la escuela del pensamiento crítico en la que el arte de pensar se caracteriza por ser racional y reflexivo, como por la teoría y la práctica del método científico, en el que el método y el análisis son elementos fundamentales.

Una evidencia del reconocimiento de que la gestión del riesgo en calidad es una herramienta clave para la implementación de los programas de BPM se dio en 2003, cuando la OMS, en su Informe Técnico No. 37 estableció, a manera de recomendación, las directrices para aplicar la metodología de Análisis de Riesgos y Detección de Puntos Críticos de Control (HACCP Hazard Analysis and Critical Control Points) en el diseño, desarrollo, producción y utilización de los productos farmacéuticos (16).

Sin duda, esta herramienta fue un excelente punto de partida para la evaluación de riesgos. Sin embargo, en el campo farmacéutico se empleó como un instrumento netamente técnico para analizar procesos. Así pues, fruto de la experiencia de su implementación, surge una propuesta de manejo del riesgo en calidad en la que prima la visión gerencial que brinda un mayor alcance, proyección y efectividad al trabajo realizado. Dicha propuesta es presentada por la ICH en la Guía Tripartita ICH Q9: Gestión del Riesgo en Calidad (17). En ella, la gestión del riesgo en calidad se define como un medio proactivo para identificar y controlar ítems críticos para la calidad de los productos, teniendo como fin último la protección del paciente y se presentan diferentes herramientas operativas que pueden utilizarse en su adopción, dentro de las que destaca *Failure Mode Effects Analysis* (FMEA).

En teoría, la aplicación de esta guía puede darse en cualquier situación relacionada con la calidad. Es una forma de pensar que debe ser adoptada como una práctica natural y en la que el nivel de esfuerzo y la formalidad con que se realice debe estar de acuerdo con el nivel de riesgo que represente el objeto en cuestión. Como práctica permanente, organizada en las etapas de valoración, control, comunicación y revisión del riesgo, su principal característica es la retroalimentación, y su resultado inevitable, el aprendizaje continuo.

Si bien la gestión del riesgo en calidad y las herramientas sobre las que se apoya son de reciente adopción en la industria farmacéutica, no debe perderse de vista que su aplicación se da desde el desarrollo mismo de cada uno de los procesos, entendidos éstos como la secuencia de etapas para lograr un resultado, que no necesariamente es un producto farmacéutico.

En este sentido, es posible afirmar que la gestión de riesgo es imprescindible en la creación y revisión de la base documental de una empresa. Cualquier procedimiento debe estructurarse bajo este principio, lo que se convierte a la vez en otra estrategia para facilitar el desarrollo de las actividades de capacitación e implementación asociadas.

Control de procesos productivos en tiempo real

De acuerdo con la FDA (18), la tecnología de análisis en proceso o PAT (Process Analytical Technology) se define como:

un sistema para diseñar, analizar y controlar la manufactura a través de medidas oportunas de atributos críticos de calidad y de desempeño de las materias primas, los materiales en proceso y los procesos, con el objetivo de asegurar la calidad final del producto.

Hoy se considera un factor clave de aseguramiento de calidad lote por lote y de optimización en el manejo de los recursos asociados a la producción farmacéutica, y aunque se encuentra en sus primeras etapas en el ámbito mundial y por problemas de accesibilidad y costo no puede ser fácilmente adoptado por la gran mayoría de las empresas, sin duda sus principios tecnológicos constituirán uno de los aspectos que se deben considerar al diseñar líneas de producción futuras, puesto que apoya la toma rápida de decisiones sobre los estándares de calidad de los productos, lo cual disminuye los desperdicios y potenciales rechazos de lotes completos. Además es imprescindible para adoptar la estrategia de liberación de lotes en tiempo real.

El interés de la industria farmacéutica por PAT surge de la necesidad de demostrar mayor control, tanto de materias primas, de producto en proceso y de producto terminado, dentro de un contexto de reducción de costos operacionales. Con esta premisa se han propuesto e implementado conceptos como el Control Estadístico en Proceso

(CEP), la Gestión de la Calidad Total (TQM Total Quality Management) o Seis Sigma, los que precedieron a PAT. No obstante, fundamentalmente gracias al actual desarrollo de metodologías analíticas robustas y rápidas que se pueden acoplar eficientemente a la rutina productiva y a los avances tecnológicos asociados a la capacidad de almacenamiento y de procesamiento de información de los sistemas computarizados, PAT se presenta como una alternativa que puede asociarse a cualquier otra propuesta de aseguramiento de la calidad empleada en el ámbito de la producción farmacéutica (19). También presenta ventajas en términos de la reducción de tiempos de manufactura, el mejoramiento de la seguridad de los operarios y ofrece la posibilidad de liberar el producto en tiempo real.

Es importante tener en cuenta que dentro del contexto de PAT, el punto final de un proceso no es un tiempo fijo, sino lograr el atributo deseado para el material. Además, las medidas realizadas no necesariamente son valores absolutos del atributo de interés, sino que pueden corresponder a mediciones de diferencias relativas en los materiales antes del procesamiento (por ejemplo dentro de un lote, lote por lote o de diferentes proveedores) y durante él. En consecuencia, se justifica hacer consideraciones particulares al momento de desarrollar las actividades de validación de procesos y de diseño de protocolos de producción, en los cuales primará un mayor criterio de flexibilidad que el que actualmente se acepta para garantizar la reproducibilidad de las diferentes unidades producidas.

PAT incluye los análisis químicos, físicos, microbiológicos, matemáticos y de riesgos, de forma integrada. Para su puesta en marcha exige además tener un conocimiento exhaustivo del proceso y el producto y emplear herramientas para generar y analizar datos de forma optimizada, tales como el diseño de experimentos y la simulación de procesos. De esta forma se logra un entendimiento científico de las interdependencias entre los atributos de calidad de un producto y las variables propias de la formulación o del proceso productivo.

Asimismo, es necesario disponer de sistemas que puedan ser fácilmente acoplados a los ambientes de producción y que generen datos a partir del análisis no destructivo de muestras obtenidas directamente en el proceso de transformación de materiales (muestras dinámicas) o por muestreo para un posterior análisis (muestras estáticas). En este sentido, las determinaciones pueden realizarse *at-line*, es decir, la muestra se remueve, aísla y analiza en estrecha proximidad al proceso; *on-line*, en que la medida se obtiene a partir de una muestra que se separa temporalmente del proceso de manufactura pero puede retornarse; o *in-line*, caso en el que la muestra no se remueve del proceso y la medición puede ser de carácter invasivo o no invasivo, según el grado de contacto del material con el sistema de análisis.

Con este propósito, entre las herramientas de análisis más empleadas sobresale la espectroscopia infrarroja cercana (NIR Near Infrared Spectroscopy). Igualmente, se han considerado otras propuestas fundamentadas en la espectroscopia raman, la espectroscopia de infrarrojo medio (mid-IR, por sus siglas en inglés), la fluorescencia inducida (LIF Light Induced Fluorescence), la resonancia magnética nuclear en línea (IN LINE NMR, por sus siglas en inglés), la cromatografía de gases, el análisis de imágenes hiperespectral o en técnicas fotoacústicas tales como la difusividad y la efusividad térmicas (19, 20).

Nuevo modelo de sistema de gestión de calidad para la industria farmacéutica

Hasta el momento en este artículo se han discutido de forma independiente diferentes “nuevos enfoques”, lo que ha permitido subrayar la importancia de cada uno de ellos en el aseguramiento de la calidad de los productos farmacéuticos. No obstante, no es conveniente que su implementación sea realizada de forma independiente o aleatoria, puesto que en términos prácticos, todas buscan los mismos objetivos, a saber: proveer productos con los atributos de calidad apropiados, proteger a los consumidores y satisfacer los requerimientos tanto de las autoridades regulatorias como de la misma empresa.

En este sentido, y con el propósito de articular las “nuevas premisas” que la experiencia muestra como claves en la garantía de calidad, la ICH en mayo de 2007 sometió a discusión un nuevo modelo para un sistema de gestión de calidad (SGC) efectivo para la industria farmacéutica, identificado como ICH Q10: Sistema de Calidad Farmacéutico (21). Dicho SGC tiene como esencia un enfoque de gestión del riesgo en calidad y gestión del conocimiento aplicado mediante el ciclo de vida del producto y se presenta como un complemento a los conceptos aportados por otros sistemas de aseguramiento de la calidad aplicables a la industria farmacéutica, entre los que resaltan las BPM (1) y las normas ISO 9000 (22), y en documentos propuestos por la ICH, como los relacionados con las BPM para ingredientes activos farmacéuticos (ICH Q7) (23), el desarrollo farmacéutico (ICH Q8) (8, 9) y la gestión del riesgo en calidad (ICH Q9) (17). También tiene fundamento en algunos de los elementos presentados en septiembre de 2006 por la FDA y otras instituciones del gobierno de los Estados Unidos, en la Guía para la Industria denominada “Aproximación de los sistemas de calidad a las regulaciones de BPM farmacéuticas vigentes” (24).

En esencia, la ICH Q10 establece que el ciclo de vida de un producto, es decir, aquel que comienza en el desarrollo farmacéutico, continúa con la transferencia de tecnología y la manufactura rutinaria y finaliza cuando el producto es descontinuado, debe convertirse en el eje central de aprendizaje para la empresa y como base para la retroalimentación del desarrollo farmacéutico y dar paso así a la innovación y al mejoramiento continuo tanto de los productos como de los procesos.

Como se ejemplificó previamente en el aparte destinado al análisis del desarrollo farmacéutico, cada una de las etapas de este ciclo constituye invaluable oportunidad para que la experiencia y el conocimiento en conjunto fortalezcan la función de aseguramiento de la calidad en una empresa. Asimismo, permite replantear el verdadero significado y el alcance del trabajo de validación de procesos. Si bien la validación provee la evidencia inicial de que el proceso entrega un producto de la calidad esperada, no hay duda de que a medida que se gana experiencia en la producción comercial pueden hacerse evidentes oportunidades de mejoramiento y optimización de los procesos. En este sentido, la validación de procesos no es sólo un evento en el tiempo, sino una actividad permanente (24). De la misma suerte, cuando un producto es descontinuado, el estudio juicioso de todo su historial permitirá extrapolar conocimiento para apoyar el aseguramiento de calidad de procesos de manufactura, sean éstos similares o no.

De otro lado, al igual que los SGC tradicionales, ICH Q10 acentúa la responsabilidad de la alta gerencia en la estructuración apropiada del sistema de garantía de calidad para la empresa y en el aseguramiento de su efectivo funcionamiento e identifica la definición de una política de calidad, la planeación de la calidad, la gestión de los recursos, el desarrollo del personal, la comunicación interna y la revisión permanente como los factores clave de éxito de la labor de gestión asociada.

De acuerdo con el SGC ICH Q10, los elementos clave para garantizar el mejoramiento continuo del desempeño de los procesos y la calidad del producto son: 1) disponer de un sistema de monitoreo de la calidad del producto y del desempeño del proceso; 2) implementar un sistema CAPA; 3) establecer un sistema de gestión del cambio y 4) contar con herramientas para realizar la revisión administrativa de la calidad de los productos y el desempeño de los procesos. Como el lector notará, éstos corresponden a la RAP, el manejo de resultados OOS y los programas CAPA, otros de los “nuevos enfoques” para los que son claros los aportes que ofrecen, puesto que ya han sido discutidos al detalle previamente.

Como complemento de lo anterior, en que la atención fundamental radica en la calidad del producto y del proceso de producción asociado, la ICH Q10 subraya el mejoramiento continuo del SGC en sí mismo. Para ello, propone su revisión administrativa y el monitoreo interno y externo de los factores que lo afectan, como nuevas regulaciones, nuevas prácticas de aseguramiento de la calidad, innovaciones en el campo de interés según el tipo de productos y la tecnología disponible y cambios en las estrategias de negocios. Insiste, además, en la necesidad del cumplimiento de los compromisos surgidos a partir del desarrollo de las actividades de monitoreo y revisión.

CONCLUSIONES

En términos generales, independientemente del organismo que haya formalizado la propuesta, pueden identificarse como “nuevos enfoques” en el trabajo de implementación de las BPM los siguientes:

- Las BPI, el desarrollo de productos, la gestión del conocimiento y la adecuada transferencia de tecnología desde la función de desarrollo a la función de producción, como requisitos indispensables para lograr la validación de procesos.
- El establecimiento y mantenimiento de un estado de control en los procesos y sistemas, por medio del análisis de las tendencias de los datos o RAP, como elemento fundamental para garantizar permanentemente la capacidad del proceso y como consecuencia, el cumplimiento de las especificaciones de los productos.
- La práctica del mejoramiento continuo mediante la adopción de sistemas de gestión de cambios, programas CAPA, el adecuado manejo de los resultados OOS, la aplicación de la técnica de pensamiento crítico para la solución de problemas y la gestión del riesgo. En conjunto, estas propuestas generan un comportamiento proactivo en la identificación y control de riesgos potenciales en cada etapa del ciclo de vida de un producto.

De una u otra forma, estos nuevos enfoques han sido acogidos como elementos fundamentales dentro de lo que se ha denominado el Sistema de Gestión Farmacéutica (ICH Q10), lo cual refleja el avance en la comprensión de lo que significa el aseguramiento de la calidad en la industria farmacéutica y el logro de resultados, que aunque siempre se ha divulgado que pueden lograrse con un SGC, sólo hasta ahora se vislumbran las verdaderas prácticas cotidianas que permiten hacerlos tangibles.

En ese sentido vale la pena destacar la tan anhelada credibilidad dentro de la empresa respecto a su propia función de aseguramiento de calidad, es decir, que sean las mismas personas que trabajan en la empresa las que se sientan satisfechas con los resultados de su trabajo, en el que implícitamente se encuentra la calidad, y lo más importante, que reconozcan como indispensables y naturales las prácticas que permiten cumplir las exigencias de la norma.

También cabe hacer referencia al resultado relacionado con la confianza que desarrollan respecto la empresa instituciones externas tales como contratistas y organismos reguladores, el que se ve fortalecido con el “nuevo enfoque” que se le ha dado a la auditoría de aseguramiento de calidad. Aunque es importante que una empresa demuestre el cumplimiento de las exigencias de BPM al momento de la auditoría, se reconoce que

éste es un “instante”, un evento circunstancial. Lo que un auditor busca es evidencia de que en el tiempo, sin que importen las eventualidades propias de cada empresa, la calidad surja como una consecuencia natural de las prácticas que ésta ha adoptado, las que valga la pena aclarar, no necesariamente se restringen a las exigencias de las BPM. Podría decirse que en la actualidad, la labor del auditor se orienta hacia “una auditoría de confiabilidad” más que hacia una “auditoría de cumplimiento”, la que predominaba en los comienzos del trabajo en aseguramiento de la calidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization, Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, “WHO technical report series 823. Thirty-second report – Annex 1”, WHO Press, Ginebra, 1992, pp. 24-25.
2. International Society for Pharmaceutical Engineering, “Baseline[®] pharmaceutical engineering guides for new and renovated facilities. Volume 5: Commissioning and qualification”, ISPE, Tampa, 2001.
3. P. A. Jones y S. Wyn, Baseline[®] pharmaceutical engineering guides. An update, *Pharmaceutical Engineering*, **18** (1), 26 (1998).
4. International Society of Pharmaceutical Engineering, Baseline[®] pharmaceutical engineering guides update and a preview of volume 5: Commissioning and qualification (draft), *Pharmaceutical Engineering*, **20** (3), 1 (2000).
5. The Society for Pharmaceutical and Medical Device Professionals ISPE, ISPE Good Practice Guide under development, URL: http://www.ispe.org/cs/technical_documents_section/ispe_good_practice_guides_under_development, 2008.
6. C. Wood, Commissioning and qualification: The ISPE baseline guide, *Pharmaceutical Engineering*, **21** (2), 50 (2001).
7. Food and Drug Administration, U. S. Department of Health and Human Services, “Pharmaceutical cGMPs for the 21st century. A risk based approach”, FDA, Rockville, 2004.
8. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, “Pharmaceutical development Q8. ICH Harmonised Tripartite Guideline”, ICH, Ginebra, 2005.

9. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, “Pharmaceutical development annex to Q8”, ICH, Ginebra, 2007.
10. G. Amer, Corrective action preventive action (CAPA): A risk mitigating quality system, *Pharmaceutical Engineering*, **28** (3), 1 (2008).
11. Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), “Guidance for industry: Investigating out-of-specification (OOS) test results for pharmaceutical production”, FDA, Rockville, 2006.
12. Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación, “Revisión Anual de Producto - Monografía Técnica N° 14”, SIPAM, México, 1999.
13. A. Rodríguez, “Propuesta de una metodología para la revisión anual de producto en un laboratorio farmacéutico”, Tesis de Grado, Universidad Nacional de Colombia, 1999.
14. World Health Organization, Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, “WHO technical report series 908. Thirty-seventh report - Annex 4”, WHO Press, Ginebra, 2003, pp. 36-89.
15. World Health Organization, Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, “WHO technical report series 948. Forty-second report”, WHO Press, Ginebra, 2008, pp. 32-33.
16. World Health Organization, Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, “WHO technical report series 908. Thirty-seventh report - Annex 7”, WHO Press, Ginebra, 2003, pp. 99-112.
17. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, “Quality risk management Q9”, ICH, Ginebra, 2005.
18. Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Veterinary Medicine (CVM) and Office of Regulatory Affairs (ORA), “Guidance for industry: PAT – A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing and quality assurance”, FDA, Rockville, 2004.

19. B. Swarbrick, Process analytical technology: A strategy for keeping manufacturing viable in Australia, *Vibrational Spectroscopy*, **44**, 171 (2007).
20. M. K. Ghorab, R. Chatlapalli, S. Hasan y A. Nagi, Application of termal effusivity as a process analytical technology tool for monitoring and control of the roller compaction process, *AAPS PharmSciTech*, **8**, E1 (2007).
21. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, “Pharmaceutical quality system Q10”, ICH, Ginebra, 2007.
22. Organization International of Standarisation Technical Committee ISO/TC 176, “ISO 9001:2000 Quality management systems – Requirements”, ISO, Ginebra, 2000.
23. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, “Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7”, ICH, Ginebra, 2000.
24. Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Veterinary Medicine (CVM) and Office of Regulatory Affairs (ORA), “Guidance for industry: Quality systems approach to pharmaceutical cGMP regulations”, FDA, Rockville, 2006.