

FORMULACIÓN DE ESTRATEGIAS DE MEJORA PARA VALIDACIÓN FARMACÉUTICA

Diego Hidalgo L.

Resumen: En la producción de medicamentos, la industria farmacéutica requiere de insumos muy específicos y especiales para la fabricación, tales como materias primas y materiales de empaque; a su vez, la fabricación farmacéutica exige el cumplimiento de normas especializadas y estándares internacionales fundamentados en la farmacopea de los Estados Unidos (USP), la farmacopea europea, el Comité Internacional de Armonización (ICH), la FDA y los informes técnicos de la Organización Mundial de la Salud, que permitan asegurar la calidad de los medicamentos y entre ellas, es un capítulo aparte las exigencias de validación y calificación sea de procesos y sistemas así como de los equipos que intervienen en la manufactura, porque es requerimiento obligatorio el cumplimiento de especificaciones y además porque los estudios de validación son una parte esencial de las Normas de Buenas Prácticas de Manufactura.

Palabras clave: Validación, Farmacopea USP, Procesos, Normas de Buenas Prácticas de Manufactura, Análisis MEFE, Análisis MEFI, Consolidación, Priorización

Abstract: In the production of the drugs, the pharmaceutical industry requires very specific and special inputs for manufacturing, such as raw materials and packaging materials, in fact, requires pharmaceutical manufacturing specialized compliance and international standards grounded on the United States Pharmacopoeia (USP), European Pharmacopoeia, the International Committee on Harmonization (ICH), the FDA and the Technical Reports from the World Health Organization, to ensure the quality of medicines and between them is a separate chapter the validation and qualification requirements of processes and systems as well as equipment involved in the manufacturing, because it is mandatory requirement specification compliance and the validation studies are an essential part of the Standards of Good Manufacturing Practices.

Key words: Validation, USP Pharmacopoeia, Processes, Good Manufacturing Practices, EFEM analysis, IFEM analysis, consolidation, prioritization.

I. Introducción

El proceso de validación es considerado de vital importancia en la fabricación de productos.

La norma ISO 9001:2008 en el capítulo 7, numeral 7.1a) indica que durante la planificación de la realización del producto la organización debe determinar las actividades requeridas de verificación, validación, seguimiento, medición, inspección y ensayo/prueba específicas para el producto así como los criterios de aceptación.

Adicionalmente en su capítulo 7.5.2 indica que la organización debe validar todo proceso de producción y de prestación del servicio y además la validación debe demostrar la capacidad de los procesos para alcanzar los resultados planificados.

Por su parte, la Organización Mundial de la Salud, en su informe 45, anexo 3, capítulo 2, literal b (pág. 106) de las normas BPM para productos farmacéuticos, indica que la calificación y validación deben llevarse a cabo.

Así mismo en el capítulo 4 de ese mismo anexo, en el numeral 4.1, se indica que de acuerdo con las BPM, cada compañía farmacéutica debe identificar qué trabajo de calificación y validación es requerido para probar que los aspectos críticos de su operación están controlados. En el numeral 4.2 se establece que los elementos principales de un programa de calificación tienen que estar claramente definidos y documentados en un plan maestro de validación; y, de acuerdo al numeral 4.4, cualquier cambio significativo a equipos, procesos, instalaciones que puedan afectar la calidad del producto deben ser calificados y validados. Esto corrobora también el numeral 4.8 según el cual los estudios de validación son una parte esencial de las BPM.

En la producción de medicamentos la industria farmacéutica requiere de insumos tales como materias primas y materiales de envase-empaque y tecnología en equipos para fabricación, como lo más notorio y de común conocimiento.

Sin embargo, existen requerimientos muy específicos adicionales para una fabricación segura de los medicamentos, que implican la necesidad de tener áreas que mantengan condiciones especiales de humedad, temperatura, nivel de ruido, iluminación, presión diferencial, renovación permanente de aire y contenido máximo permisible de partículas presentes en el ambiente del área de manufactura.

Pero aún cuando se cubren estos requerimientos tecnológicos específicos, adicionalmente deben tener muchos controles y más aún, deben estar funcionando "bajo control" y aquí es donde tiene un rol fundamental la Validación, que es una actividad que demuestra el correcto funcionamiento de equipos, sistemas de apoyo crítico y un adecuado desempeño de los procesos; pero, para poder demostrar el estado de control, deben manejarse ciertos lineamientos y por tanto se los debe aplicar en una forma de auditorías técnicas de los equipos, sistemas, áreas y procesos de producción; y, a su vez, la Validación es auditable por las inspecciones externas porque forma parte del sistema de gestión de calidad de una empresa que se dedique a fabricar medicamentos.

Si no se llevan a cabo las actividades de validación, es casi imposible que los procesos de fabricación se encuentren dentro de un estado controlado; en consecuencia, la calidad, inocuidad, seguridad y eficacia del medicamento no está garantizada, puesto que en la manufactura intervienen no solamente las materias primas y materiales, también los equipos que realizan las operaciones unitarias de fabricación, los sistemas de soporte ambiental que permitan tener condiciones de humedad y temperatura, así como de contenido de partículas dentro de rangos operacionales específicos que contribuyan a la estabilidad del medicamento y también la evidencia demostrable que los procedimientos de limpieza de áreas y líneas de producción son los adecuados y aseguran que no va a existir contaminación cruzada.

Para llevar a cabo la investigación se realizó un análisis del entorno que permita conocer las variables que influyen en la Validación para identificar oportunidades y amenazas a fin de generar estrategias hacia el logro de objetivos; para esto se hizo un análisis del macroambiente PEST y del microambiente utilizando las cinco fuerzas de Porter. Así mismo un análisis de capacidades internas que permitan identificar fortalezas y debilidades.

Se identificaron los procesos que por la importancia y el impacto que tienen sobre la calidad de los medicamentos, deben ser validados, por tanto se definieron las validaciones requeridas.

Posteriormente, se hizo un análisis estratégico para definir y priorizar estrategias a ser incorporadas en planes de acción.

II. Metodología

Se realizó un análisis situacional mediante la utilización de metodología de estudio del macroambiente mediante la herramienta PEST, es decir, el análisis de factores políticos, económicos, sociales y tecnológicos, estableciendo una identificación de oportunidades y amenazas luego de analizar cada factor.

Luego se realizó un análisis del microambiente que influye en la validación farmacéutica mediante la aplicación de la herramienta del uso de las cinco fuerzas de Porter: rivalidad entre competidores, amenaza de la entrada de nuevos competidores, amenaza de ingreso de productos sustitutos, poder de negociación de los proveedores y poder de negociación de los consumidores; todo el análisis orientado a ver cómo influyen estas fuerzas en la validación, se establecieron así mismo oportunidades y amenazas luego del estudio de cada fuerza.

En función de la necesidad de identificar fortalezas y oportunidades que impactan en la Validación farmacéutica, se elaboró un análisis de capacidades internas, desde el punto de vista de la capacidad ejecutiva (alta dirección y gerencias), la estructura organizacional desde el ámbito de la validación, la capacidad humana, la capacidad física y la capacidad tecnológica.

Toda la información obtenida de fortalezas, debilidades, oportunidades y amenazas se consolidó en una matriz de análisis situacional externo e interno a fin de determinar y seleccionar las variables más importantes que serán utilizadas en un posterior análisis de priorización respecto a objetivos corporativos que fue utilizado como insumo para la elaboración de una matriz estratégica que es útil en la formulación de estrategias, las cuales posteriormente pueden ser incorporadas en planes de acción en un período determinado de tiempo y estableciendo los departamentos involucrados y los responsables de llevar a cabo estos planes; cada plan de acción debe contener las actividades a realizar, definiendo fechas de inicio y finalización y el presupuesto requerido; derivada de los planes de acción se establece adicionalmente una estructura de seguimiento y control que conozca los avances logrados y pueda tomar decisiones que impulsen el cumplimiento. Es conveniente indicar que la priorización se llevó a cabo mediante la utilización de un análisis MEFE y MEFI. Además, los planes de acción bien pueden aplicarse a una definición previa de objetivos corporativos en el ámbito de la Validación farmacéutica.

III. Evaluación de resultados y discusión

A continuación se presenta una matriz de resultados de fortalezas, oportunidades, debilidades y amenazas, luego de realizar una consolidación de toda la información obtenida en el análisis:

Tabla 1. Matriz de priorización análisis FODA en validación farmacéutica

Fortalezas
F1. Existencia de un Comité de Validación formado por alta Dirección y Gerencias departamentales.
F2. Apoyo de la Gerencia General con recursos para validación.
F3. Actividades de validación se fundamentan en normas internacionales.
F6. Instalaciones cumplen las Buenas Prácticas de Manufactura.
F9. Existe un programa de mantenimiento preventivo.

Oportunidades
<p>O2. Economía del Ecuador estable y en crecimiento permite establecer planes de inversión tecnológica.</p> <p>O5. Adquirir carácter de referencia en validación farmacéutica.</p> <p>O6. Mejora del estándar en Buenas Prácticas de Manufactura de acuerdo a las normas actuales de la OMS.</p> <p>O7. Firma de contratos de manufactura con multinacionales.</p>
Debilidades
<p>D1. Poca sincronización de objetivos de validación entre departamentos.</p> <p>D2. La responsabilidad de validación no está bien compartida.</p> <p>D5. No se logra cubrir la totalidad de los requerimientos de validación.</p> <p>D3. Tiempo corto de permanencia de los especialistas de validación en la empresa.</p>
Amenazas
<p>A4. Afectación a contratos de fabricación bajo licencia por bajo cumplimiento de los estándares de multinacionales.</p> <p>A7. Procesos fuera de control si no se validan.</p> <p>A5. Carencia de recursos humanos capacitados en validación.</p> <p>A9. Permisividad e inacción de la autoridad sanitaria frente a laboratorios que no tienen programas de validación.</p>

Posteriormente se realizó una priorización de las estrategias que deberían ser implementadas, para lo cual se utilizó una matriz de priorización con los objetivos corporativos en el ámbito de la Validación, calificando con valores del 1 al 4 dependiendo del impacto de la estrategia sobre el objetivo corporativo, donde el valor de 1 significa que no impacta, 2 que tiene un impacto medio, 3 que tiene un impacto mayor y 4 que es de gran impacto sobre la consecución del objetivo corporativo. A continuación se indica un ejemplo:

TABLA 2: Matriz de priorización de estrategias versus objetivos corporativos

ESTRATEGIAS	OBJETIVOS CORPORATIVOS						
	Obj1. Contribución a mejores ingresos por productos nuevos	Obj2. Calidad total en los productos nuevos	Obj3. Diseño y desarrollo de alto rendimiento	Obj4. Validación de procesos de manufactura	Peso	Calificación	Ponderado
Establecer reuniones semanales con	4	4	4	4	0,8	4,0	3,2

Producción, Ingeniería, Garantía de Calidad y Flujo de Materiales para seguimiento del cronograma de validación.							
Establecer con Planificación de la Producción la asignación de tiempos necesarios para ejecutar las validaciones.	2	2	2	4	0,2	2,5	0,5
Total					1,0		3,7

Del análisis indicado, la priorización indica que las estrategias a desarrollar para mejorar la validación farmacéutica son las siguientes:

- Adquirir tecnología moderna.
- Buscar asesoría internacional en la aplicación y capacitación de las nuevas normas de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- Buscar alianzas estratégicas con multinacionales farmacéuticas.
- Establecer el plan maestro de validación de acuerdo a los estándares de la OMS.
- Contratar a más profesionales en carreras afines para capacitarles en validación.
- Realizar contactos técnicos, reuniones de trabajo y seguimiento con las máximas autoridades del Ministerio de Salud para que se fortalezcan las auditorías en BPM.
- Establecer reuniones semanales con los departamentos que forman parte del área de operaciones para realizar un seguimiento de cumplimiento del cronograma de validación.

Finalmente, y como parte necesaria para establecer los planes de implementación de las estrategias que han sido definidas, se elaboró un cuadro de mando de primer nivel, como una herramienta para realizar un adecuado seguimiento y control de la

implementación efectiva de las estrategias para en esa forma lograr un alineamiento de la validación, cuyo logro, apoyará el cumplimiento de los objetivos organizacionales.

IV. Trabajos relacionados

La fabricación farmacéutica exige el cumplimiento de normas especializadas y estándares internacionales tales como la farmacopea de los Estados Unidos (United States Pharmacopoeia-USP), la farmacopea europea, el Comité Internacional de Armonización (ICH), la Food and Drug Administration (FDA) y los informes técnicos de la OMS que permitan asegurar la calidad de los medicamentos; y, entre ellas, es un capítulo aparte las exigencias de validación y calificación sea de procesos y sistemas así como de equipos que se utilizan en la manufactura, debido a que es requerimiento el obligatorio cumplimiento de las especificaciones.

Entre las normas especializadas en validación para la industria farmacéutica pueden citarse las siguientes:

Informes 32 y 45 de la OMS

Guía de Verificación de Buenas Prácticas de Manufactura de la Organización Panamericana de la Salud

Guía de Validación de Procesos de la FDA

ICH Q10 Sistema de Calidad Farmacéutico

El trabajo se fundamenta en las normativas mencionadas y adicionalmente en la norma ISO 99001:2008 en su capítulo 7, numerales 7,1a) y 7.5.2.

La validación es un requerimiento fundamental dentro de las operaciones de manufactura de la industria farmacéutica y como se indica existen normativas que más bien son lineamientos que establecen lo que se debe hacer pero no necesariamente el cómo se debe hacer ya que esta es la aplicabilidad de la norma dentro de la gestión de calidad de la empresa.

La contribución final y novedosa de este trabajo es en la formulación de estrategias tanto de gestión para mejora en la Validación farmacéutica así como en la consecución del alineamiento de la Validación con los objetivos empresariales.

V. Conclusiones y trabajo futuro

La Validación farmacéutica no es una norma a cumplir, es un requerimiento fundamental en la industria farmacéutica porque es un principio inmanente que forma parte de la calidad de los medicamentos, es rígida en sus exigencias pero así mismo su aplicación completa es parte del aseguramiento de calidad. Considera aspectos tales como:

El mantenimiento de los procesos productivos bajo control, es decir que procedan de acuerdo a cómo deben ser y que permitan tener la confianza y obtener los productos con el cumplimiento preciso de reproducibilidad lote a lote, eficacia y un uso seguro del medicamento.

Los equipamientos utilizados en las líneas de producción funcionen de acuerdo a sus especificaciones de diseño y operación dentro de un estado "validado", es decir que permitan fabricar productos que cumplan las especificaciones establecidas desde el diseño mismo del producto.

La validación de limpieza, es decir, la confianza que los procedimientos de limpieza aplicados a las líneas de producción tanto de instalaciones físicas como de equipos luego de la fabricación aseguren la remoción de trazas de sustancias químicas que derivan de la fabricación de un producto y que puedan contaminar a otro producto

diferente que es manufacturado en esa línea de producción; es decir, evitar la contaminación cruzada.

Los sistemas de producción de agua de calidad farmacéutica dentro de especificaciones, de aire filtrado y acondicionado a requerimientos farmacéuticos, es decir, con una carga de partículas flotantes en suspensión de hasta 0,5 micras de tamaño promedio en efecto cumplan estos requerimientos; así mismo que el aire comprimido y el vapor a utilizar en los procesos tecnológicos farmacéuticos mantengan las características de calidad requeridas.

En definitiva, al ser la Validación farmacéutica parte de las normas de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), su incumplimiento es una causa para que la autoridad sanitaria del Ministerio de Salud Pública del Ecuador no otorgue la certificación en BPM y por tanto el laboratorio farmacéutico no pueda obtener el permiso de funcionamiento, lo que en forma concreta, ocasionaría el impedimento en la realización de sus actividades técnicas y comerciales.

La contribución del trabajo hacia el futuro es subrayar la importancia que tiene la Validación farmacéutica en la obtención de productos de calidad y seguros, así como también la factibilidad de poder implementar estrategias corporativas que aseguren el cumplimiento de las actividades de Validación dado que se prevee que en los próximos cinco años el Ecuador adopte en una forma sostenida los informes técnicos actualizados del Comité de Expertos de la OMS que regulan las actividades de la industria farmacéutica en Buenas Prácticas de Manufactura, estos informes técnicos hacen mucho énfasis en la Validación.

Referencias Bibliográficas

Norma ISO 9000:2005

Norma ISO 9001:2008

Organización Mundial de la Salud, (1992), Comité de Expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas- Informe 32.

Organización Mundial de la Salud, (1996), Comité de Expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas- Informe 34, Anexo 6.

Organización Mundial de la Salud, (2011), Comité de Expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas- Informe 45.

International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use (2000), ICH Q7, GMP Guide for Active Pharmaceutical Ingredients.

International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use (2009), ICH Q8 (R2), Pharmaceutical Development.

International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use (2005), ICH Q9, Quality Risk Management.

International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use (2008), ICH Q10, Pharmaceutical Quality System.

Kaplan and Norton (2002) , The Balanced Scorecard.