

# CALIDAD TOTAL FARMACÉUTICA

PROCESOS Y CONTROLES

*Jordi Botet*



# CALIDAD TOTAL FARMACEÚTICA

PROCESOS Y CONTROLES

*Jordi Botet*

No se permite la reproducción total o parcial de este libro, ni su incorporación a un sistema informático, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio, sea este electrónico, mecánico, por fotocopia, por grabación u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito del editor. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (arts. 270 y siguientes del Código Penal).

*Calidad total farmacéutica*

© 2021, Jordi Botet

Editor: Christian Reto

Corrección de estilo: Elizabeht Bautista

Diseño de portada e interiores: Susana Tejada López

Fotografía de portada: Shutterstock-313030112

Fotografías interiores: STE Group

Derechos reservados

© 2021, Editorial Planeta Perú S. A.

Av. Juan de Aliaga N.º 425, of. 704, Magdalena del Mar

Lima, Perú

[www.planetadelibros.com.pe](http://www.planetadelibros.com.pe)

Primera edición: abril de 2021

Tiraje: 1000 ejemplares

ISBN: 978-612-319-633-2

Registro de Proyecto Editorial: 31501202100052

Hecho el Depósito Legal en la Biblioteca Nacional del Perú N.º 2021-02415

Impreso en Quadgraphics S.A.C.

Av. Los Frutales No. 344, Ate-Vitarte, Lima 3, Perú

Lima, Perú, abril de 2021

# Índice

|                                                                          |     |
|--------------------------------------------------------------------------|-----|
| Presentación .....                                                       | 13  |
| Capítulo 1. Medicamento: calidad diseñada, fabricada y monitorizada .... | 23  |
| La calidad de los medicamentos.....                                      | 27  |
| Las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP).....                           | 29  |
| El ciclo de vida y la cadena de suministros .....                        | 32  |
| Diseño y verificación de la calidad .....                                | 35  |
| Gestión de la calidad.....                                               | 40  |
| Externalización.....                                                     | 41  |
| Fabricación por lotes frente a fabricación continua .....                | 45  |
| Farmacovigilancia.....                                                   | 46  |
| Referencias.....                                                         | 48  |
| Capítulo 2. El Sistema de Calidad Farmacéutica (SCF).....                | 51  |
| Características del SCF .....                                            | 51  |
| Configuración del SCF .....                                              | 54  |
| Implementación del SCF .....                                             | 63  |
| Referencias.....                                                         | 77  |
| Capítulo 3. Documentación.....                                           | 79  |
| Ciclo de vida.....                                                       | 79  |
| Preparación.....                                                         | 80  |
| Difusión .....                                                           | 84  |
| Uso.....                                                                 | 85  |
| Actualización.....                                                       | 86  |
| Revocación.....                                                          | 86  |
| Tiempo de retención de los documentos.....                               | 87  |
| Tipos de documentos .....                                                | 87  |
| Procedimientos (PNTs/POEs) de una unidad de producción .....             | 91  |
| Seguridad en la calidad de los datos.....                                | 101 |
| Referencias.....                                                         | 106 |
| Capítulo 4. Personal.....                                                | 107 |
| Ciclo de vida del personal.....                                          | 107 |
| Organización de la capacitación.....                                     | 112 |

|                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------|-----|
| Higiene .....                                                          | 117 |
| Protección de la integridad física y/o de la salud .....               | 118 |
| Referencias .....                                                      | 123 |
| Capítulo 5. Gestión de riesgos .....                                   | 125 |
| Ciclo de vida de la gestión de riesgos.....                            | 125 |
| Organización práctica de la gestión de riesgos.....                    | 127 |
| Utilización de las herramientas de análisis de riesgos.....            | 129 |
| Referencias.....                                                       | 142 |
| Capítulo 6. Monitorización.....                                        | 145 |
| Diagramas.....                                                         | 147 |
| Gráficos .....                                                         | 149 |
| Estudios de capacidad .....                                            | 159 |
| Índices de riesgo (Rpk).....                                           | 162 |
| Referencias.....                                                       | 164 |
| Capítulo 7. Instalaciones: peligros para la calidad .....              | 167 |
| Ciclo de vida de las instalaciones .....                               | 169 |
| Peligros para la calidad, para el personal y para el medio ambiente... | 172 |
| Programa de cualificación: abordaje práctico .....                     | 180 |
| Programa de mantenimiento: abordaje práctico.....                      | 187 |
| Programa de calibración: abordaje práctico.....                        | 187 |
| Referencias.....                                                       | 192 |
| Capítulo 8. Recintos.....                                              | 203 |
| Protección de los recintos contra la contaminación (exterior) .....    | 203 |
| Protección contra la contaminación cruzada en los recintos.....        | 205 |
| Protección contra errores/confusiones en los recintos.....             | 206 |
| Características de los recintos .....                                  | 207 |
| Cualificación.....                                                     | 210 |
| Organización de los recintos en una unidad farmacéutica .....          | 210 |
| Iluminación .....                                                      | 216 |
| Ruido .....                                                            | 218 |
| Instalaciones eléctricas en atmósferas explosivas.....                 | 220 |
| Referencias.....                                                       | 223 |
| Capítulo 9. Climatización y tratamiento de aire (HVAC).                |     |
| Captación de polvo. Duchas de aire.....                                | 225 |
| Sistema HVAC: características y organización.....                      | 225 |
| Sistema HVAC: tipos .....                                              | 229 |
| Sistema HVAC: filtros .....                                            | 231 |

|                                                                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Sistema de captación de polvo .....                                                                                  | 237 |
| Duchas de aire.....                                                                                                  | 239 |
| Referencias.....                                                                                                     | 241 |
| Capítulo 10. Salas limpias.....                                                                                      | 243 |
| Características de las salas limpias.....                                                                            | 243 |
| Situaciones de las salas limpias .....                                                                               | 244 |
| Clasificación de las salas limpias.....                                                                              | 245 |
| Monitorización de las salas limpias .....                                                                            | 249 |
| Proyecto y construcción de salas limpias .....                                                                       | 250 |
| Requerimientos de clasificación para las salas limpias .....                                                         | 258 |
| Cualificación de salas limpias .....                                                                                 | 261 |
| Equipos suministradores de ambientes controlados .....                                                               | 266 |
| Sistemas de barrera de acceso restringido<br>( <i>Restricted Access Barrier Systems – RABS</i> ) .....               | 271 |
| Referencias.....                                                                                                     | 272 |
| Capítulo 11. Agua para uso farmacéutico.....                                                                         | 273 |
| Requerimientos .....                                                                                                 | 275 |
| Preparación.....                                                                                                     | 278 |
| Almacenamiento y distribución .....                                                                                  | 289 |
| Análisis de riesgos en un sistema de producción,<br>almacenamiento y distribución de agua para uso farmacéutico..... | 293 |
| Cualificación de un sistema de producción, almacenamiento<br>y distribución de agua para uso farmacéutico .....      | 295 |
| Referencias.....                                                                                                     | 300 |
| Capítulo 12. Otros servicios: vapor, aire comprimido,<br>gases medicinales y vacío.....                              | 303 |
| Vapor .....                                                                                                          | 303 |
| Aire comprimido.....                                                                                                 | 311 |
| Gases medicinales .....                                                                                              | 318 |
| Vacío .....                                                                                                          | 320 |
| Referencias.....                                                                                                     | 322 |
| Capítulo 13. Equipos.....                                                                                            | 325 |
| Principales medidas que presiden el diseño sanitario de los equipos...                                               | 326 |
| Mantenimiento y calibración .....                                                                                    | 340 |
| Sistemas informatizados de control.....                                                                              | 341 |
| Equipos de un solo uso .....                                                                                         | 343 |
| Cualificación.....                                                                                                   | 345 |

|                                                                                                |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Validación de los procedimientos de limpieza .....                                             | 349 |
| Desarrollo práctico de la validación de procedimientos de limpieza .....                       | 356 |
| Referencias .....                                                                              | 362 |
| Capítulo 14. La unidad farmacéutica .....                                                      | 365 |
| Características de las unidades en función<br>de los APIs que se manipulan .....               | 365 |
| Aplicación del análisis de riesgos para fijar las características<br>de las instalaciones..... | 369 |
| Gestión de los agentes biológicos.....                                                         | 372 |
| Gestión de la biotecnología .....                                                              | 378 |
| Revisión global de la organización de la calidad<br>en una unidad farmacéutica .....           | 380 |
| Referencias.....                                                                               | 387 |
| Capítulo 15. El proyecto farmacéutico.....                                                     | 389 |
| El ciclo de vida de un proyecto .....                                                          | 391 |
| Aspectos que deben ser considerados en un proyecto .....                                       | 396 |
| Resumen de las fases lógicas en el proyecto de una nueva unidad....                            | 408 |
| Referencias.....                                                                               | 412 |

# Presentación

Mi carrera profesional ha estado siempre ligada al sector que podemos definir como sanitario y que incluye a medicamentos, productos sanitarios, complementos alimenticios y productos cosméticos.

Este sector se caracteriza por una particular exigencia de calidad, ligada a la necesidad de proteger la salud.

Como es bien sabido, la calidad es un concepto global y, por tanto, deben poseerla todos los elementos que intervienen en un proceso de fabricación. Los materiales de partida y acondicionamiento han de estar aprobados; los equipos e instalaciones, cualificados; el personal, capacitado; y los procedimientos, validados.

El grupo que tengo el honor de presidir suministra a la industria instalaciones y equipos que se conforman a las buenas prácticas, tanto de ingeniería (GEP) como de fabricación (GMP). Estos equipos e instalaciones deben ser utilizados aplicando las “buenas prácticas de fabricación” en un entorno de calidad.

Es por ello que he considerado oportuno esponsorizar y poner a disposición del personal del sector sanitario este libro. En él se describen y analizan los conceptos que deben ponerse en práctica para, aplicando las “buenas prácticas”, obtener productos de calidad, capaces de cumplir con las correspondientes especificaciones y condiciones de su autorización.

Debo añadir que el título contiene el adjetivo “farmacéutico” porque los medicamentos son los productos sometidos al control regulatorio más específico y complejo, pero los conceptos desarrollados en el libro son también aplicables al resto de productos del sector.

Espero y deseo que este libro sea de utilidad tanto para estudiantes como para técnicos en ejercicio.

Juan Jané Mateu  
Chairman del Grupo STE

## Prefacio

En la década de 1960, se publicaron las Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos (GMP por sus siglas en inglés)\*. Su objetivo era garantizar la calidad de los productos definiendo la manera adecuada de fabricarlos.

El texto que contenía las GMP, de la Organización Mundial de la Salud, fue publicado en 1969 y tenía solo 11 páginas\*\*. Desde entonces estas han evolucionado mucho, y a principios del siglo XXI sus estándares de calidad han sido modificados gracias a las directrices armonizadas establecidas por el ICH (International Council on Harmonisation of Technical Requirements for registration of Pharmaceuticals for Human Use) y por la coordinación de las agencias nacionales a través del PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention/ Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme). Así pues, la calidad farmacéutica debe pasar primero por el diseño para luego proceder a la etapa de elaboración y, finalmente, ser monitorizada. Cabe señalar que las GMP deben aplicarse con criterios científicos y gestionando los riesgos.

Este libro aborda las GMP desde el punto de vista de las empresas farmacéuticas que las aplican. Para facilitar el acceso a la bibliografía internacional en este rubro, generalmente escrita en inglés, este texto indica también en este idioma los términos técnicos más relevantes.

Las GMP están disponibles en los sitios web de las agencias reguladoras y son de libre acceso, así que obtenerlas resulta bastante fácil. Estas deben ser leídas, comprendidas e interpretadas (a la luz de la práctica, de las inspecciones, de las conferencias de expertos, de las auditorías de otros laboratorios, entre otros). Este último aspecto es lo difícil. Es por ello que el autor de este libro busca poder facilitar esta tarea hablándole a los lectores desde su propia experiencia.

---

\* Desafortunadamente, *Good Manufacturing Practices* (GMP) se ha traducido de diversas maneras: Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) o Normas de Correcta Fabricación (NCF). Así que para mayor claridad en este libro se empleará la sigla GMP, que es utilizada y comprendida en todo el mundo.

\*\* Good practices in the manufacture and quality control of drugs. WHO Technical Report Series. Twenty-second report. N.º 418, Annex 2, 1969.

# CAPÍTULO 1

## Medicamento: calidad diseñada, fabricada y monitorizada

Los medicamentos son productos farmacéuticos, obtenidos técnicamente o elaborados con finalidad profiláctica, curativa, paliativa o de diagnóstico<sup>[1]</sup>. Se elaboran a partir de sustancias activas, conocidas como “ingredientes activos” o *Active Pharmaceutical Ingredients* (APIs), a las que normalmente se agregan excipientes o sustancias inactivas (Figura 1–1). Las sustancias activas o principios activos, como su nombre indica, son responsables de la acción farmacológica del medicamento; mientras que los excipientes simplemente facilitan la acción o el proceso de fabricación del medicamento y no poseen acción farmacológica por sí mismos. De todas maneras, la diferenciación entre sustancias activas y excipientes no es siempre clara, ya que hay excipientes que, sin poder ser considerados sustancias activas, poseen una cierta acción fisiológica.

La combinación de sustancias activas y de excipientes permite obtener las formas farmacéuticas utilizadas por los pacientes. Estas formas farmacéuticas no acondicionadas son denominadas “producto a granel”. El acondicionamiento es conocido como primario cuando encierra la forma farmacéutica, y como secundario cuando el acondicionamiento primario es colocado en el embalaje final del producto terminado (estuche, prospecto y, a veces, algún elemento auxiliar para la administración del producto). Por ejemplo, se consideran parte del acondicionamiento primario a los envases de productos estériles, los blísteres con comprimidos o cápsulas y los tubos de pomada.

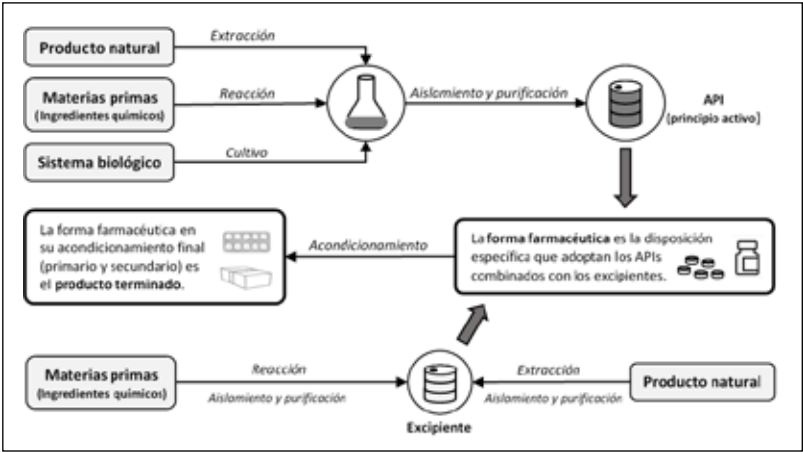


Figura 1-1. El medicamento.

Tradicionalmente, las sustancias activas (APIs) han venido siendo productos naturales o de síntesis y a veces semisintéticos (cuando las materias primas naturales se transforman). Sin embargo, la más reciente introducción de la biotecnología y de los productos de terapia avanzada ha tornado más variado y complejo el panorama de los medicamentos (Tabla 1-1).

| Tipo de producto                            | Origen del API                                                   | Ejemplo                                                               |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| "Farmacia tradicional"                      | Extracción de animales/plantas "naturales"                       | Insulina, hormonas, enzimas                                           |
|                                             | Cultivo de microorganismos "naturales"                           | Vacunas, antibióticos                                                 |
|                                             | Síntesis/semisíntesis química                                    | Aspirina (ácido acetilsalicílico)                                     |
| "Biotecnología"                             | Cultivo de células/microorganismos "modificados" (recombinantes) | Proteínas                                                             |
|                                             | Extracción de animales/plantas "modificados" (transgénicos)      | Proteínas                                                             |
| "Productos medicinales de terapia avanzada" | Células humanas/animales                                         | Terapia genética<br>Terapia celular somática<br>Ingeniería de tejidos |

Tabla 1-1. Panorama simplificado de los tipos de productos.

La modificación genética y el cultivo de “sistemas biológicos” constituidos por células o microorganismos modificados genéticamente permiten obtener nuevas sustancias activas, ampliando extraordinariamente el espectro de sustancias que podían ser obtenidas por cultivo de microorganismos naturales, como los antibióticos.

Recientemente se han desarrollado tres tipos de productos medicinales de terapia avanzada (*Advanced Therapy Medicinal Products – ATMPs*)<sup>[2, 3]</sup>:

- Producto medicinal de terapia genética (*gene therapy medicinal product*): es de origen biológico cuyo principio activo es el ácido nucleico recombinante. Es administrado a personas para regular, reparar, sustituir o borrar una secuencia genética. El efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico está relacionado directamente con la secuencia de ácido nucleico recombinante que contiene o con la expresión genética de esta secuencia.
- Producto medicinal de terapia somática celular (*somatic cell therapy medicinal product*): como el anterior, es biológico y contiene células o tejidos que han sido sometidos a manipulación sustancial. De este modo, sus características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales, relevantes para el uso clínico pretendido, han sido alteradas. También puede consistir en células o tejidos que no cumplen la misma función esencial en el receptor que en el donante. Este producto es empleado para prevenir, tratar o diagnosticar una enfermedad mediante una acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus tejidos o células.
- Producto de tejido modificado (*tissue engineered product*): está constituido por células o tejidos y se administra a seres humanos para regenerar, reparar o sustituir alguno de sus tejidos.

Las formas farmacéuticas están diseñadas para facilitar la aplicación de cantidades definidas de la sustancia activa, utilizando una vía de administración determinada. Por lo tanto, las formas farmacéuticas se desarrollan en función de las características de las sustancias activas (Figura 1–2).

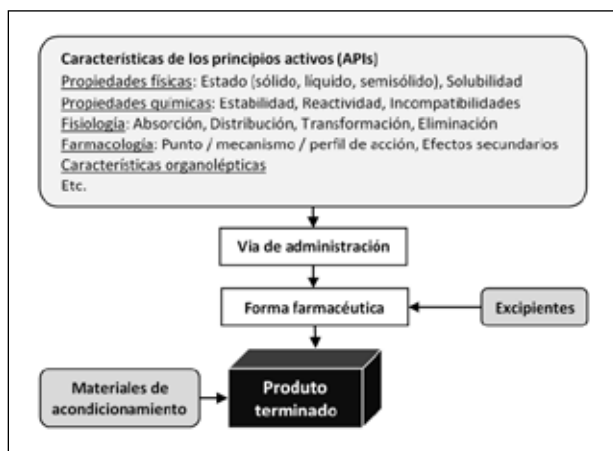


**Figura 1-2. Las características del principio activo determinan la forma farmacéutica.**

Aunque las formas farmacéuticas son variadas, en términos prácticos y desde el punto de vista de su fabricación, pueden ser clasificadas, según su estado físico y las exigencias de esterilidad, en cuatro grupos principales:

- Formas sólidas no estériles
- Formas sólidas estériles
- Formas líquidas y semisólidas no estériles
- Formas líquidas y semisólidas estériles

Como cualquier producto manufacturado, los medicamentos deben poseer la calidad prevista, es decir, contar con la identidad, la potencia y la pureza especificadas. Esta calidad no solo es necesaria por razones éticas y económicas, sino también por motivos de salubridad pública. Un medicamento que no posea las características especificadas supone un peligro inadmisibles para los pacientes.

*¿Cómo podemos asegurar esta calidad?*

A través del tiempo se han utilizado diferentes estrategias, que detallamos a continuación:

## LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

### 1. Calidad analítica (*analytical quality*)

Hasta mediados del siglo XX, la calidad de los medicamentos era asegurada analíticamente. Es decir, de cada lote de producto terminado se extraía una muestra representativa, y los resultados analíticos de esta muestra determinaban la aprobación del lote. Lamentablemente, este análisis posee diversos inconvenientes, como el económico (la no conformidad de un lote se conoce únicamente cuando este ya está terminado), el estadístico (el análisis se realiza exclusivamente sobre muestras, Figura 1–3) y el técnico (los ensayos analíticos previstos para el análisis final de un determinado producto no aseguran la detección de contaminaciones imprevistas).

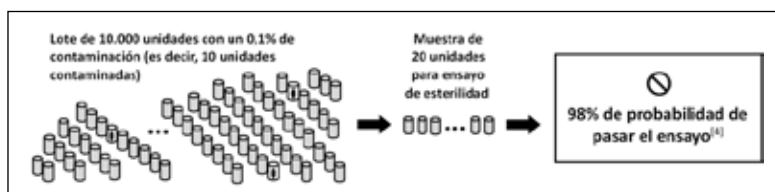


**Figura 1-3. Limitaciones de la calidad analítica.**

### 2. Calidad construida (*built-in quality*)

Teniendo en cuenta las limitaciones del análisis se consideró que la calidad debía ser “construida con el producto”. Así la calidad pasaría a ser un componente más del producto, al mismo nivel que los materiales de partida o de acondicionamiento.

Para alcanzar este objetivo de construir la calidad con el producto se introdujeron dos elementos nuevos y complementarios en la industria farmacéutica: las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) y la Gestión de la calidad. Véase más adelante.

### 3. Calidad diseñada (*designed quality*)

Con los antecedentes mencionados, hacia finales del siglo XX, se llegó a la

conclusión de que, si se quería construir calidad a la par con el producto, esta debía haber sido previamente diseñada.

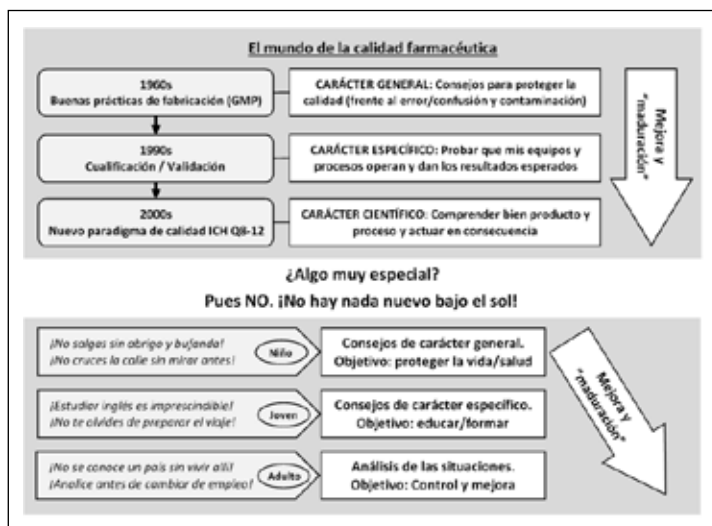


**Figura 1-4. El mundo no tan "original" de la calidad farmacéutica.**

#### 4. Calidad diseñada, construida y monitorizada (*designed, built-in and verified quality*)

Y así llegamos al siglo XXI, donde la calidad farmacéutica es vista como un concepto global, que abarca todo el ciclo de vida de un producto y precisa de un sistema de calidad. Una vez creada la calidad junto al producto (cuando se definen las variables que determinan su condición cualitativa), este entrará en etapa de fabricación para luego ser monitoreado por medio de estas variables.

La implementación de este nuevo paradigma o modelo de calidad supone modificaciones conceptuales importantes, pero no introduce nada realmente original, ya que simplemente aplica la experiencia vital de cualquier persona (Figura 1-4).

## LAS BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN (GMP)

Hemos mencionado líneas arriba que la fabricación de productos farmacéuticos bajo una “calidad construida” trajo consigo la creación de las Buenas Prácticas de Fabricación, conocidas internacionalmente como *Good Manufacturing Practices* (GMP). Estas fueron introducidas en los Estados Unidos en 1963, con el objetivo de asegurar que la fabricación y el control de los productos concuerden con el nivel de calidad adecuado a su uso previsto, según los requisitos de la Autorización de Comercialización, la Autorización de Ensayo Clínico o las especificaciones del producto<sup>[5]</sup>.

En otras palabras, la intención de las GMP era indicar el camino en la construcción de la calidad de los medicamentos.

En los Estados Unidos, las GMP forman parte del Código Legislativo Federal (*Code of Federal Regulations – CFR*), en cuyo apartado el tema central son los productos alimenticios y los medicamentos<sup>[6]</sup>. Dentro de los puntos contenidos en este apartado, dos de ellos se refieren particularmente a la producción de medicamentos: el punto 210 del CFR titulado “Buenas Prácticas de Fabricación Vigentes en el Procesamiento de Fabricación, Envasado o Retención de Medicamentos” (*Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing Processing, Packing, or Holding of Drugs*), y el punto 211 del CFR, “Buenas Prácticas de Fabricación Vigentes de Productos Farmacéuticos Acabados” (*Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals*). Como podemos apreciar, en los Estados Unidos, las GMP son conocidas bajo la sigla CGMP (*Current Good Manufacturing Practice*).

Por su parte, la *Food and Drug Administration (FDA)*, órgano estadounidense encargado del control de alimentos y medicamentos, publica guías especializadas respecto al tema.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) redactó también, en 1969, sus propias GMP y recomendó su adopción por parte de todos los países del mundo. Las GMP de la OMS se publican como anexos en *WHO technical report series*<sup>[7,8]</sup>.

La cosa no queda allí, pues otras entidades también han publicado sus GMP. Como es el caso de la Comisión Europea, que ha publicado sus normas sobre medicamentos en un texto conocido como *EudraLex*, cuyo volumen IV contiene las GMP que se estructuran en diversas partes y anexos especializados<sup>[9]</sup>. Por su lado, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) de Brasil ha lanzado sus GMP en forma de resolución (*Resolução RDC*)<sup>[11]</sup>.