

LAS GMP's DEL SIGLO XXI

DISCURS

llegit a l'acte d'ingrés de l'Acadèmic Corresponent

Il·lustre Sr. Ramón M. Esquerdo López

Celebrat el dia 20 de juny de 2011

Presentació a càrrec de l'Acadèmic Numerari

Molt Il·lustre Prof. Dr. Josep M^a Suñé i Negre

Barcelona

2011

*L'Acadèmia no es fa solidària de
les opinions que s'exposen en les
publicacions, de les quals és responsable
l'autor:*

Dipòsit legal: B-18.331-2011
T.G. VIGOR S.A.

Excel·lentíssim Senyor President
Molt il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics
Senyores i Senyors

L'excel·lentíssim Sr. President em concedeix la paraula per fer la presentació del nou acadèmic corresponent electe, Ramón Mario Esquerdo López, tot fent efectiu l'acord de la Junta de Govern encomanant-m'ho.

Abans, però, voldria dir unes paraules d'explicació de l'acte, per tal de situar al nouvingut. Si bé fa anys l'acadèmic corresponent tan sols tenia que presentar un treball que es publicava a la revista de l'Acadèmia i l'acceptació del treball el convertia d'electe en acadèmic corresponent, actualment s'estableix l'obligació de llegir el seu discurs en sessió pública solemne, la qual s'inicia amb la presentació del nou acadèmic per part d'un acadèmic de número tot glossant-ne la biografia de l'acadèmic electe. La Junta de Govern va creure adient encarregar-me la presentació d'en Ramon M^o Esquerdo López, no tan sols per haver-lo avalat en la presentació i posterior elecció, sinó també per raons professionals i d'amistat.

Ramón M^o Esquerdo López, nascut a Barcelona l'any 1962, va realitzar els seus estudis primaris i de batxillerat al Sagrats Cors de Barcelona i es va llicenciar en Farmàcia l'any 1985, en el sí d'una promoció que compartí amb el meu germà, el també acadèmic corresponent Carles M^a Suñé i Negre.

De seguit, el mateix any 1985, s'integrà al món de la indústria farmacèutica com a tècnic responsable de Control de Qualitat de Pro-

cessos i Aplicació de GMPs dels laboratoris Zambon SA, començant un tarannà que encara persisteix i que ha fet d'ell un d'aquells farmacèutics de la indústria, que ens representa professionalment de la forma més escaient dins d'aquest sector industrial que ens és tan propi.

La seva vàlua va fer que, en poc temps (l'any 1986), passés a desenvolupar el càrrec de Cap de Secció de primeres matèries de Laboratoris Menarini SA, empresa en la que ha tingut una progressió professional de primer ordre: Cap del Departament de Tecnologia Farmacèutica l'any 1988, Director Tècnic Suplent l'any 1991 i finalment Director Tècnic d'ençà 1995, càrrec que actualment encara desenvolupa, incloent la Direcció de *Manufacturing* del Grup Menarini Espanya. Aquesta intensa experiència professional dins la indústria farmacèutica ha permès que assolís el títol de Farmacèutic Especialista en Farmàcia Industrial i Galènica i també el títol de Farmacèutic Especialista en Anàlisi i Control de Medicaments i Drogues.

Lluny de quedar aïllat en el desenvolupament de la seva tasca professional, en Ramón Esquerdo ha portat una molt activa tasca institucional, associativa i àdhuc acadèmica, sempre relacionada amb l'enfortiment i el progrés de la professió farmacèutica. En efecte, és membre actiu de l'AEFI (*Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria*), membre del *Grupo Funcional de Operaciones Técnicas* de Farmaindustria, i membre de la Comissió Assessora sobre Garantia de Qualitat en la Fabricació de Medicaments del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. La seva estimació per la Farmàcia fa que sempre hagi estat un gran defensor de la seva Facultat de Farmàcia de Barcelona, sigui un convençut de les excel·lències d'aquest ensenyament i s'hagi implicat de forma activa en la seva coordinació i docència. Així, com a professional de la indústria farmacèutica, és coordinador de l'àrea acadèmica de validacions de la formació reglada universitària del Títol de Farmacèutic Especialista en Farmàcia Industrial i Galènica que s'imparteix, via FIR, a la Facultat de Farmàcia de Barcelona, essent també professor d'algunes sessions d'aquest ensenyament. Alhora, és docent en el Màster en Gestió Empresarial per a la Indústria Farmacèutica i Afins de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona i membre de la Comissió de Farmàcia de l'institut de formació contínua IL3 de la Universitat de Barcelona.

Ha col·laborat de manera intensa en l'organització de diferents cursos de caire professional, jornades, simposiums i congressos. Ha actuat de moderador de taules rodones en els mateixos i ha impartit també un gran nombre de ponències i conferències essencialment centrades en temàtiques pròpies de la farmàcia industrial i, amb més intensitat, de la implantació de les normes de qualitat en la fabricació de medicaments.

Tota aquesta activitat es complementa amb la realització de quatre capítols de llibres de la col·lecció "Apuntes sobre Tecnologia Farmacèutica" de la qual és editor i ànima el Molt Il·lustre Prof. Dr. Ramon Salazar i Macián, Acadèmic de Número emèrit d'aquesta docta corporació, i amb la participació activa en el Comitè organitzador de les tertúlies del vell professor Ramon Salazar, que és desenvolupen a la Facultat de Farmàcia de Barcelona, amb temàtiques relacionades amb la indústria farmacèutica en el seu concepte més ampli i obert.

A la seva vessant professional, associativa i acadèmica faltaria afegir la vessant humana de Ramón Esquerdo. Ha format una família amb la seva esposa Núria, també farmacèutica, a la que va conèixer a la Facultat on, segons paraules d'en Ramon, "*tot el que es fonamenta resulta molt sòlid*". Es d'esmentar el fet que na Núria és Farmacèutica Substituta a la Farmàcia Dr. Carreras, farmacèutic il·lustre i Acadèmic Corresponent d'aquesta corporació. Formant part d'aquesta família hi ha l'Ester, la filla que ha començat la carrera universitària d'Enginyeria Industrial i que és l'orgull veritable dels seus pares. Es de justícia retre també homenatge a totes dues, que avui l'acompanyen i que han estat de ben segur motivació, ànim i ajut en tot moment en la tasca desenvolupada per en Ramón M^o Esquerdo López. De la mateixa manera, cal fer palesa la figura dels pares d'en Ramón, dels que sempre ha rebut tot el necessari pel seu desenvolupament com a persona, com no pot ser d'altre manera.

No hi ha dubte que tot això és el que feu que tres companys acadèmics numeraris firméssim la proposta d'acadèmic corresponent a favor d'en Ramón M^o Esquerdo López, als que hem d'agrair el que ara es trobi aquí entre nosaltres per a portar a terme l'acte protocol·lari de lectura del seu discurs d'ingrés en aquesta docta Corporació. Amb la seva incorporació, la nostra Reial Acadèmia de Farmàcia no fa altra cosa que guanyar i enfortir els seus actius.

Agraint l'atenció dispensada, no em resta més que felicitar al mateix Ramón M^o Esquerdo López pel seu ingrés com Acadèmic Corresponsent, així com també a la seva família, amics i a la mateixa Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya per la incorporació d'un membre més que l'ha de fer cada cop més gran i més nova, puix que la renovació en persones ha de generar, indubtablement, noves fites i perspectives de futur.

Moltes gràcies.

LAS GMP's DEL SIGLO XXI

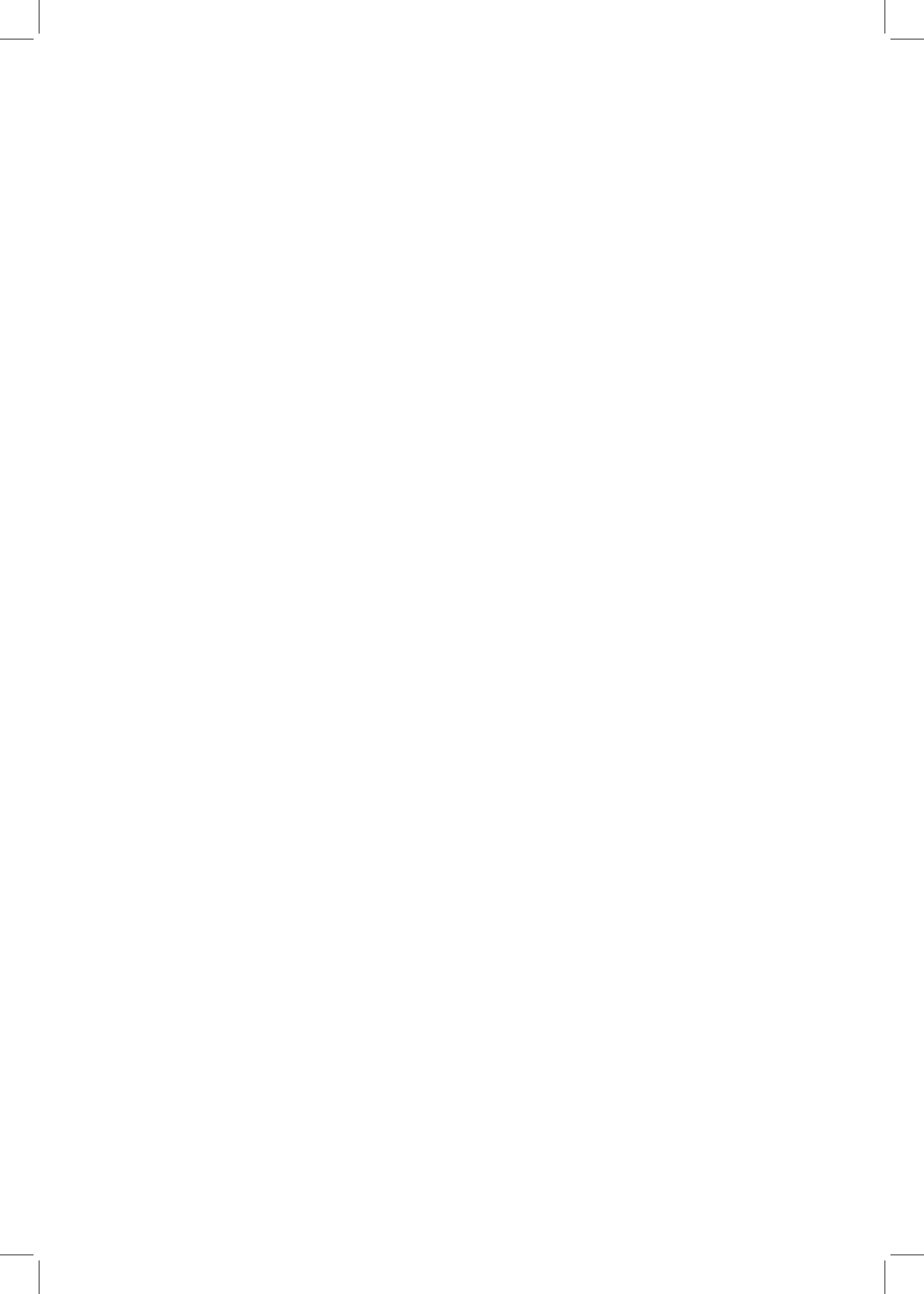
DISCURS

d'ingrés de l'Acadèmic Corresponent
Il·lustre Sr. Ramón M. Esquerdo López



INDICE

Prólogo	11
Antecedentes	13
<i>La Industria Farmacéutica en el siglo XX</i>	13
<i>Globalización y armonización. Amenazas y oportunidades</i>	15
Las GMP's del siglo XXI	16
Objetivos de las GMP's del siglo XXI	17
Herramientas de las GMP's del siglo XXI	17
<i>Las Guías ICH</i>	17
<i>ICH Q8: Desarrollo farmacéutico</i>	19
<i>ICH Q9: Gestión de riesgos</i>	21
<i>ICH Q10: Sistema de calidad</i>	25
<i>La Validación: un nuevo enfoque</i>	27
<i>PAT (Process Analytical Technology)</i>	28
Oportunidades	29
Gestión empresarial de una planta farmacéutica en el siglo XXI	30
La formación del farmacéutico del siglo XXI	32
El Director Técnico ó Persona Cualificada (QP)	33
El futuro (mi opinión y un decálogo)	34
Conclusiones	35
Referencias bibliográficas en la RAFC	37
Bibliografía	39



PRÒLEG

**Excel·lentíssim Senyor President de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya,
Molt Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Senyores i Senyors,**

M'omple de satisfacció i orgull haver rebut la proposta d'ingrés en aquesta noble institució i és un gran plaer poder comptar amb la presència de tots vostès.

Vull expressar el meu agraïment per la gran distinció que m'han atorgat els Molt Il·lustres membres de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya en elegir-me acadèmic corresponent d'aquesta prestigiosa institució i, de manera especial, als tres Molt Il·lustres Acadèmics que presentaren la proposta del meu ingrés, el Dr. Josep M^a. Suñé i Arbussà, el Dr. Ramon Salazar i Macian i el Dr. Josep M^a Suñé i Negre, qui m'ha recolzat especialment en la preparació del discurs i m'ha dedicat unes emotives paraules de presentació.

Vull fer palès el meu agraïment a totes les persones que m'han acompanyat al llarg de la meva vida professional i en la meva vida particular.

Als professors de la Facultat de Farmàcia de Barcelona, alguns d'ells aquí presents, per la seva ajuda insubstituïble, al Dr. Alfonso Domínguez-Gil Hurlé, a tots els companys de professió, i a Laboratorios Menarini, a la Direcció per la seva confiança i als companys i col·laboradors de la feina pel seu saber fer.

També vull agrair a la meva família i als amics el seu constant suport.

Alguna cosa sento com a pròpia en aquesta Reial Acadèmia, en veure encara en els receptaris de l'antiga farmàcia, el nom del meu besavi, el Dr. Pere Esquerdo, qui fou un reconegut metge internista d'aquest Hospital de la Santa Creu.

La meva vocació ha estat la fabricació industrial de medicaments, i des dels meus temps d'estudiant a la facultat de Farmàcia aquesta ha estat sempre la meva dedicació. Com a farmacèutic especialista en la fabricació de medicaments prometo treballar i posar la meva experiència al servei d'aquesta prestigiosa institució.

Moltes gràcies

ANTECEDENTES

La fabricación industrial de medicamentos es una actividad de profundo calado sanitario y social. Acerca a la humanidad a las mayores cotas de salud en la prevención, la cura, el alivio y el diagnóstico de la enfermedad, a la vez que contribuye socialmente en el desarrollo científico –por la aplicación de las más novedosas tecnologías- y económico –mediante la generación de empleo y riqueza-.

Desde siempre la industria farmacéutica ha trabajado para garantizar la eficacia, la seguridad y la estabilidad de sus productos, con los máximos estándares de calidad y rigor y en base al método científico. Términos ahora universales como la gestión del conocimiento o la gestión de riesgos han sido capitales para la Industria Farmacéutica desde sus orígenes.

En los inicios del milenio, ciertos acontecimientos pueden explicar de forma cronológica la historia y, sobre todo, la situación actual de nuestro sector, desarrollado espectacularmente durante el pasado siglo.

La Industria Farmacéutica en el siglo XX

El siglo XX, entre muchísimos otros aspectos que escapan al ámbito de este trabajo, ha sido el siglo en que la industrialización y la globalización han crecido hasta influenciar en todos nuestros usos y costumbres. La universalización de la salud, que aunque nunca, desgraciadamente, lo sea en un sentido absoluto, fue reconocida como derecho en la declaración universal de los derechos humanos, en su artículo 25 (1) y, sumada al empuje investigador e industrial y a las nuevas tecnologías, esto es, desde la mecánica clásica a las ciencias de la información y la robótica, han llevado a la farmacia industrial a altos niveles de calidad y productividad.

Ciertamente, nuestra industria no fue ajena a las crecientes exigencias de productividad y control de costes, en el marco de un mundo global y competitivo. Hubo que adaptar los métodos clásicos de trabajo a esta nueva circunstancia.

Los lamentables desastres de un jarabe pediátrico de sulfanilamida en dietilenglicol, en los EEUU en los años 1930's y de la talidomida, sedante que se prescribió en embarazadas en los 1960's y resultó dramáticamente teratogéno, ninguno de ellos testado clínicamente, evidenciaron que el proceso requería de un máximo de rigor y control, obligando a potenciar el papel de la administración en la evaluación, la autorización y la regulación de los medicamentos desarrollados y elaborados industrialmente y a la industria a rediseñar sus procesos de investigación y fabricación así como sus sistemas de calidad relacionados. Hoy son obligatorios entre otros, durante la fase preclínica del desarrollo, los ensayos de toxicidad aguda, mutagénesis, carcinogénesis, teratogénesis e infertilidad.

Las administraciones marcaron el camino con una regulación potente mientras la industria puso todos sus conocimientos, tecnología y medios humanos y materiales en la consecución del objetivo común deseado de la obtención, a escala industrial, de medicamentos seguros, eficaces y estables.

Casi sin preverlo, se iniciaba la necesaria colaboración entre los actores fundamentales del proceso, colaboración que se iría materializando sucesivamente en base a regulaciones, desarrollos reglamentarios, inspecciones, publicaciones y trabajos, siendo especialmente destacables aquellos encaminados a la elaboración de guías y protocolos maestros publicados de común acuerdo.

Tanto esfuerzo requería, para ser efectivo y viable, de grandes dosis de racionalización y, como trataremos más adelante, armonización.

En esta línea, el siglo XX ha sido también, y fundamentalmente, el siglo de las *Good Manufacturing Practices* (en adelante GMP's) (2). Grandes expertos en farmacia industrial llegaron a definir, en los años 1970's, lo que serían las bases de la ciencia farmacéutica industrial, las prácticas que guían desde entonces todos los pasos de los que nos dedicamos a esta estimada profesión, desde la industria o desde la administración, desde el primer proveedor hasta el

último eslabón de la cadena de distribución, desde el operador de elaboración o línea hasta la dirección técnica.

Y las GMP's trajeron consigo la formalización de conceptos fundamentales como la cualificación, la validación, la trazabilidad, la garantía de calidad, y tantos otros que hoy forman parte de la base del conocimiento de los alumnos de nuestras facultades.

Nadie pone en duda que la aplicación de esta guía, que rápidamente se hizo oficial y de obligado cumplimiento en las principales áreas de influencia de la farmacia industrial, esto es, en los países más desarrollados, ha hecho posible la confluencia de los intereses de universalización de la salud con nuestra obligación profesional de poner a disposición un producto de la máxima calidad. El tiempo nos da la razón. Millones de unidades de dosificación, convenientemente acondicionadas, son distribuidas a diario por todo el planeta, a distintos mercados y en las diversas zonas climáticas, con la mayor garantía.

Hoy podemos decir, con cierto orgullo, que la gestión del conocimiento que ha caracterizado siempre a nuestra profesión, nos permite afrontar el nuevo milenio con la tranquilidad del trabajo bien hecho y con la seguridad de un camino bien escogido.

Globalización y armonización. Amenazas y oportunidades

El siglo XX finalizó con una incomparable expansión de las tecnologías de la información y las comunicaciones. La transmisión de cualquier información de forma inmediata y prácticamente absoluta genera una nueva dinámica global, tanto en lo referente a la difusión de los conocimientos como de los requerimientos propios de nuestra actividad, de las correspondientes actualizaciones, así como de cualquier circunstancia de anomalía o de alerta. Esta situación de comunicación prácticamente total y en tiempo real lleva consigo en nuestro sector la necesidad de buscar respuestas comunes tanto en los temas tecnológicos como en los regulatorios, así como de compartir las dudas, los problemas y también las soluciones entre la industria y la administración.

A parte la disponibilidad de las más potentes herramientas tecnológicas, aplicables a todos los ámbitos de la gestión y de las

operaciones de la industria, así como de la regulación y el control por parte de la administración, durante las últimas décadas del siglo anterior sobrevoló el sector una importante amenaza que pudo comprometerlo: el peligro de la sobre regulación.

El necesario celo por la seguridad inherente a nuestra profesión, acrecentado por la globalización que ya no es sólo referente a las comunicaciones, sino también a los mercados, y por la creciente capacidad industrial para la fabricación y distribución global de millones de unidades día a día, llevó a las administraciones a aumentar en paralelo el nivel de control y exigencia regulatoria en sus actividades, especialmente aquellas relacionadas con nuevas autorizaciones y variaciones.

Esta situación llegó a provocar unos ciertos síntomas de parálisis en la industria que pudo comprometer su tradicional inclinación por la innovación. Un ejemplo paradigmático fue el bloqueo sectorial al tema capital de la firma electrónica. Una regulación exagerada sumada a un planteamiento de máximos, inclusive por parte de los usuarios, retrasó la aplicación de una herramienta fundamental en nuestros días para, entre otras actividades críticas, la liberación y puesta en el mercado del medicamento.

Afortunadamente, el sector volvió a dar signos de su vocación innovadora y capacidad de liderazgo y supo, una vez más, convertir esta importante amenaza en una nueva y enorme oportunidad. Un nuevo enfoque de las buenas prácticas de fabricación.

LAS GMP's DEL SIGLO XXI

El concepto de las GMP's del siglo XXI nace formalmente en el año 2002 fruto de una iniciativa de la *Food and Drug Administration* (en adelante FDA) relativa a la regulación de la calidad de los medicamentos (3). Hoy día se considera un referente conceptual en las operaciones de fabricación industrial de medicamentos y debe marcar el camino de la evolución de nuestro sector. Esta aproximación está basada, como se desarrollará más adelante, en la correcta utilización de una nueva herramienta fundamental: la gestión de riesgos.

OBJETIVOS DE LAS GMP's DEL SIGLO XXI

Los principales objetivos de esta iniciativa son:

- Motivar a la industria en la adopción rápida de los nuevos avances tecnológicos.
- Facilitar a la industria la aplicación de modernas técnicas de gestión de la calidad, incluyendo la implementación de sistemas de calidad, en todos los aspectos de la producción farmacéutica y la garantía de calidad.
- Animar en la implementación del uso de la gestión de riesgos en los aspectos críticos tanto a la industria como a las agencias reguladoras.
- Asegurar que las políticas de las inspecciones y revisiones regulatorias estén basadas en el estado de la técnica y la ciencia farmacéuticas.
- Asegurar la consistencia y coordinación de las actividades regulatorias, integrando sistemas consistentes de calidad también en los procesos y políticas de las agencias reguladoras.

HERRAMIENTAS DE LAS GMP's DEL SIGLO XXI

Para la consecución de estos objetivos se han definido y formalizado una serie de herramientas fundamentales cuyo uso previsto, encajado en el marco tecnológico y regulatorio actual, debe configurar un nuevo escenario seguro.

Las Guías ICH

Fruto de la necesidad de entendimiento entre los principales actores de este sector ya global, a saber, la Industria Farmacéutica y las Administraciones Sanitarias locales, se formaliza en Bruselas, en Abril de 1990, el nacimiento de la *Internacional Conference on Harmonization* (en adelante ICH), con la misión principal de crear un renovado marco técnico válido para este nuevo escenario (4).

La ICH es, en su origen, una agrupación de carácter eminentemente técnico formada por representantes expertos de las asociaciones

empresariales y de las autoridades reguladoras de las tres principales regiones en el campo de la fabricación industrial de medicamentos, esto es; la Unión Europea, Japón y EEUU.

Su principal misión es la elaboración de guías armonizadas sobre aspectos y requerimientos técnicos en los ámbitos de Calidad, Seguridad y Eficacia de los medicamentos, desde sus fases de desarrollo hasta la totalidad de su ciclo de vida, para garantizar los intereses del consumidor final y la salud pública desde una óptica internacional. Utiliza además criterios de coste-efectividad, lo que hace que su utilidad sea realmente práctica.

Sus objetivos concretos revisados son:

- Mantener un foro de diálogo constructivo entre industria y autoridades sobre requerimientos técnicos, agilizando el registro de nuevos productos.
- Contribuir a la protección de la salud pública desde una perspectiva internacional.
- Monitorizar y actualizar los requerimientos técnicos hacia un mutuo reconocimiento de los datos de la investigación y el desarrollo.
- Evitar divergencias en requerimientos futuros resultantes del desarrollo de nuevas tecnologías.
- Facilitar la adopción de mejoras y nuevas técnicas en la investigación y desarrollo, minimizando cuando sea posible, y sin compromiso de la seguridad, las pruebas en humanos y en animales, así como el consumo de recursos materiales.
- Facilitar la comunicación, información y uso de las guías, animando a su implementación y la integración de estándares comunes.

El procedimiento de elaboración de estas guías es un ejemplo de su voluntad intrínseca de aglutinar los puntos de vista técnicos de los distintos actores. Se trata de un sistemático y formalizado camino de cinco pasos, el primero de los cuales consiste en la creación de un consenso sobre el ámbito del procedimiento maestro, al que sigue la confirmación de este consenso por todas las partes. Posteriormente se llevan a cabo las correspondientes consultas regulatorias y su discusión. La cuarta fase es la adopción de la guía armonizada y finalmente se produce su implementación.

Esta implementación significa la aceptación formal de la guía como procedimiento válido de aproximación a los aspectos técnicos de la elaboración de medicamentos. Algunas de estas guías ya forma parte del cuerpo documental de obligado cumplimiento, incluso como anexo de las GMP's.

Las diferentes guías se organizan, como se ha apuntado, en diversos grupos, según su ámbito:

- **Ámbito de calidad** (guías identificadas con la letra Q), que incluye aspectos de estabilidad, metodología analítica y validación, especificaciones, pureza.
- **Ámbito de seguridad** (identificadas con la letra S), que abordan los aspectos de preclínica.
- **Ámbito de eficacia** (identificadas con la letra E), que tratan los aspectos de clínica.
- Por último, un grupo multidisciplinario (guías con la letra M) que incluye los documentos que abordan temas de varios de los ámbitos anteriores.

Por su relevancia en el tema de este trabajo, un nuevo enfoque para las GMP's, revisaremos las tres guías del ámbito de la calidad más significativas.

ICH Q8: Desarrollo farmacéutico

Esta guía (5) recoge el nuevo modelo para la presentación de la documentación regulatoria en su apartado de desarrollo farmacéutico. Permite presentar y utilizar todo el conocimiento adquirido en las fases de desarrollo mediante una aproximación científica soportada mayormente en las técnicas del diseño de experimentos y de la gestión de riesgos. Además es un documento vivo que acepta actualizaciones basadas en los nuevos datos de seguimiento del proceso y en la experiencia de la fabricación y la comercialización durante el ciclo de vida del producto.

Se fundamenta en que la calidad no puede ser comprobada de forma absoluta ni en el cien por cien de las unidades producidas y, por tanto, deberá ser garantizada por un adecuado diseño del producto y del proceso.

Un profundo conocimiento de cada material de partida, del proceso de fabricación y de los parámetros de calidad, así como del impacto de la variabilidad de los mismos, nos permitirá trabajar en el llamado espacio de diseño, combinación multidimensional de dichos parámetros donde se ha demostrado que la variabilidad no afecta negativamente a la calidad.

En esta situación, se conseguirá una aproximación regulatoria más flexible, posibilitando:

- Revisiones e inspecciones basadas en la gestión de riesgos.
- Cambios en el proceso, dentro de los márgenes del espacio de diseño, no regulados.
- Reducción de las variaciones.
- Posibilidad de control de calidad y liberación en tiempo real.

La guía invita a profundizar en cada uno de los componentes y aspectos relevantes del producto, tanto atendiendo a su valor central deseable como a su posible variabilidad. Así, respecto a los componentes de partida:

- Principio activo: sus propiedades fisicoquímicas y biológicas, sus especificaciones. Su compatibilidad con los excipientes, su capacidad para ser procesado. Sobredosificación en su caso y justificación.
- Excipientes: sus propiedades, su eficacia, sus compatibilidades y seguridad.

Y respecto al medicamento:

- Formulación y forma farmacéutica: los motivos de su elección, el desarrollo, seguridad y eficacia. Aspectos de biodisponibilidad y bioequivalencia.
- Propiedades fisicoquímicas y biológicas.
- Proceso de fabricación: identificación de los parámetros críticos, su monitorización y control.
- Materiales de acondicionamiento: su adecuación e inercia.
- Propiedades microbiológicas: límites de aceptación, adecuación de los conservantes, en su caso.
- Compatibilidad de uso: para productos que se reconstituyen antes de uso, respecto de los diluyentes empleados.

El procedimiento de trabajo para la calidad por diseño consiste en:

- Establecer el perfil de calidad deseado para el producto: uso previsto, vía de administración, forma farmacéutica, potencia, criterios de calidad, seguridad y eficacia.
- Establecer los atributos críticos de calidad: aquellos cuyo mantenimiento entre los límites del espacio de diseño aseguran la calidad del producto.
- Establecer los atributos críticos de calidad de los componentes: principio activo, excipientes y materiales.
- Establecer un proceso de fabricación adecuado y sus parámetros críticos.
- Establecer, en base a ello, una estrategia de control adecuada.

Los elementos de esta estrategia de trabajo son:

- Evaluación sistemática del producto y del proceso, en base al conocimiento y la experimentación, para la definición de los atributos y parámetros anteriormente citados y de las relaciones entre estos y los atributos de calidad del producto final.
- Uso del conocimiento adquirido y de la evaluación de riesgos para el establecimiento de la estrategia de control adecuada que puede incluir la liberación en tiempo real.

Esta guía es, pues, una herramienta robusta para el nuevo enfoque de las GMP's, al establecer un nuevo marco de confianza respecto al proceso y el producto entre la administración y la industria, basado en el conocimiento científico y en la evaluación de riesgos.

ICH Q9: Gestión de riesgos

Los principios de la gestión de riesgos se utilizan en diversos campos de los negocios y la administración, desde las finanzas, los seguros, la salud pública, la farmacovigilancia y otros. En la ciencia farmacéutica, siempre ha existido la evaluación seria y rigurosa de los posibles riesgos asociados a nuestra actividad, en el bien entendido que ésta actividad va, en todo caso, dirigida a la salud. Los modernos sistemas de calidad de la industria farmacéutica consideran y utilizan ya este concepto como uno de sus más valiosos y efectivos componentes.

Es comúnmente aceptado definir el riesgo como la combinación entre la probabilidad de ocurrencia de un daño y la severidad de éste. Mucho más difícil es encontrar un método común de aplicación de este concepto entre los diversos implicados ante un determinado factor de riesgo, atendiendo a la diversa percepción que los mismos pueden tener de los daños potenciales del riesgo, de la probabilidad que ocurra y de la severidad, muchas veces subjetiva, de sus consecuencias. En el caso de los medicamentos que nos ocupa, los diversos actores implicados incluyen a la administración, a la industria y, especialmente, al paciente y a los profesionales de la salud y del medicamento. Sobra decir que la protección del paciente es considerada, en todo caso, de la máxima criticidad.

La fabricación y uso de un medicamento implica un cierto grado de riesgo. El riesgo atribuible a la calidad intrínseca del producto sólo es una parte del riesgo global, que incluye además factores de prescripción y uso correcto. La calidad del producto es un atributo que se construye y mantiene a través del ciclo de vida completo del mismo, y que debe garantizarse de forma consistente y repetitiva desde el desarrollo, la fabricación y la distribución hasta su discontinuación en el mercado. Una aproximación efectiva de la gestión de riesgos debe enfocarse a garantizar la máxima calidad del producto mediante un sistema proactivo de identificación y control de los diferentes atributos fundamentales de calidad durante las citadas fases. En este caso, ante cualquier desviación, el sistema permitirá la toma de las mejores decisiones en base al conocimiento y el método científicos. Adicionalmente, permitirá a las autoridades reguladoras profundizar en el sistema de calidad del fabricante, generándose un escenario de mayor confianza mutua.

Esta guía (6) pretende ofrecer una aproximación sistemática a la gestión de riesgos, los principios fundamentales y las herramientas necesarias para una eficiente y consistente toma de decisiones, tanto en la industria como en la administración, siempre enfocada a la calidad del producto durante su completo ciclo de vida. Además, puede aceptar otras aproximaciones como el uso de distintas herramientas empíricas o procedimientos internos para la resolución de eventos, siempre fundamentadas en el método científico, en lo que la propia guía denomina gestión de riesgos informal.

El uso de esta guía facilita la gestión y la comunicación pero no exime a la industria de ninguna de sus obligaciones regulatorias. Su ámbito de aplicación va desde el desarrollo farmacéutico, la fabricación, la distribución; hasta la inspección, la evaluación y control regulatorios durante todo el ciclo de vida del producto.

Los principios básicos de la gestión de riesgos son:

- La evaluación de riesgos de calidad debe estar basada en el conocimiento científico y enfocada en último término a la protección del paciente; y
- El nivel de esfuerzo, formalización y documentación del proceso de gestión de riesgos de calidad debe ser proporcionado al nivel del riesgo.

El procedimiento consiste en un proceso sistemático para la evaluación, control, comunicación y revisión de los riesgos de calidad. Cada paso deberá ser resuelto e informado de forma metódica antes de pasar al siguiente para, finalmente, cerrar el evento problema.

El procedimiento suele conducirse por equipos multidisciplinares, incluyendo expertos en el área implicada y en la filosofía de la gestión de riesgos de calidad. Habrá una responsabilidad de coordinación de estas diversas funciones y de definición, seguimiento y revisión del proceso así como de la disponibilidad de recursos para el mismo.

Las fases del procedimiento son:

- **Iniciación:** definición del defecto o evento de riesgo potencial, identificación, estudio de la información relacionada o *background*. Identificación de un líder, su equipo y los recursos necesarios. Establecimiento de un calendario y ponderación del nivel de decisión.
- **Evaluación del riesgo:**
 - Identificación de los posibles daños derivados por causa del defecto de calidad. En principio responde a la pregunta: ¿qué puede ir mal?
 - Análisis de riesgos; estimación cualitativa o cuantitativa de la probabilidad de que ocurra el daño y de las consecuencias o severidad del mismo.
 - Evaluación frente a criterios predefinidos.

El resultado de esta fase depende de la fiabilidad y robustez de los datos disponibles y de su correcto tratamiento.

Este resultado puede darse de forma cuantitativa, con un número de probabilidad obtenido por modelo matemático entre los factores citados (probabilidad y severidad u otros); o cualitativa, con un rango de probabilidad, típicamente: alta, media o baja.

- **Control del riesgo:** implica la decisión sobre la mitigación o aceptación del nivel de riesgo. En suma, hay que llevar el riesgo hasta un nivel aceptable. Puede utilizarse el balance coste-beneficio y finalmente, garantizar que el control de un riesgo no implique la aparición de otro nuevo. El proceso sistemático consta, pues, de dos fases:

- Reducción o mitigación del riesgo, de su severidad o de su probabilidad. Suelen ser apropiadas medidas que mejoren la detectabilidad del riesgo, por ejemplo, prácticas de control e inspección de procesos y productos.

- Aceptación. Ciertamente existen riesgos propios de las operaciones que no pueden eliminarse o cuya eliminación puede ser razonablemente inviable por ejemplo por su coste. En estos casos debe formalizarse una aceptación del riesgo residual, como ocurre cuando se utilizan herramientas estadísticas en controles de tipo destructivo.

- **Comunicación del riesgo:** incluye la documentación y comunicación formalizada entre las partes implicadas de la existencia del riesgo, naturaleza, probabilidad, severidad, etc.

- **Revisión del riesgo:** se trata de un sistema vivo y debe incluir la revisión o monitorización en el tiempo, a fin de actualizar el conocimiento y evaluar el riesgo ante circunstancias que también varían, tales como nuevas máquinas o sistemas de control. La frecuencia de esta revisión debe ser proporcionada al nivel de riesgo.

La guía ofrece además una serie de herramientas aceptadas para la gestión de riesgos, sin dejar de reconocer la tradicional vía informal, basada en procedimientos empíricos o internos, y fundamentada en la experiencia y el buen criterio de los profesionales del sector.

La gestión de riesgos debe integrarse plenamente en el sistema de calidad de la industria farmacéutica y la administración sanitaria. En ningún caso suplirá las obligaciones regulatorias, pero ayudará en la mejora del conocimiento de los productos y procesos, en la utilización de los recursos y en la toma de decisiones, aumentando el nivel de confianza entre las partes implicadas.

ICH Q10: Sistema de calidad

Esta guía (7) describe un modelo para un sistema de calidad aplicable al ciclo de vida completo de un producto farmacéutico: el desarrollo, la transferencia tecnológica, la fabricación industrial y la discontinuación. El modelo está basado en los conceptos de calidad de las normas ISO, en las GMP's y en las dos guías anteriormente expuestas. Al igual que en ellas, se pretende facilitar la innovación y la mejora continua en los procesos, con enfoque científico y de gestión de riesgos. También este escenario podrá contemplarse en las actividades regulatorias de inspección y evaluación, facilitándolas.

Los objetivos concretos de la guía son:

- Lograr un producto adecuado a su uso previsto: la salud.
- Mantener un estado de control, en base a la monitorización y capacitación de los procesos.
- Facilitar la mejora continua, controlando la variabilidad y mejorando la robustez de los procesos.

Y las herramientas utilizadas serán:

- **Gestión del conocimiento.** Todo el conocimiento relativo al proceso, al producto y a sus componentes, adquirido desde las fases iniciales del desarrollo hasta la fabricación industrial, debe ser analizado, conservado y difundido adecuadamente. Toda innovación o cambio deben ser igualmente gestionados.
- **Gestión de riesgos.** Según lo desarrollado en la guía ICH Q9.

El sistema de calidad es una responsabilidad ineludible de la dirección de las compañías farmacéuticas. La calidad es un concepto amplio que afecta a todas las actividades, tanto las operativas como

las de soporte, y está integrada en la cultura de las corporaciones. Por tanto, emana de la dirección y difunde por toda la estructura impregnando cualquier ámbito de actuación.

Debe disponerse de un manual maestro del sistema de calidad, reconocido por la dirección y conocido por todos los empleados. Este manual describirá la política de calidad incluyendo las estrategias para su consolidación y en lo posible, una declaración explícita a favor de la calidad. También debe recoger los recursos humanos y materiales disponibles para esta gestión así como para la formación en calidad a todos los niveles.

Se establece una organización para la gestión de la calidad, equipos de trabajo, objetivos, planificación de los mismos y definición clara de responsabilidades.

El sistema, además, debe disponer de unos adecuados canales de comunicación, de revisión periódica y de control de cambios, que permitan tanto el mantenimiento del estado de control como la mejora continua por aplicación de nuevos conocimientos o tecnologías.

Los elementos fundamentales para la mejora continua son:

- La monitorización del proceso y de la calidad del producto. Control continuado de los parámetros críticos y de su variabilidad, identificando las fuentes de la misma. Recopilación de datos tanto internos como externos.
- El sistema de actuación correctiva o preventiva frente a incidencias, conocido como CAPA (*Corrective Action and Preventive Action*).
- El sistema de control de cambios, que permiten la actualización y mejora de los procesos, en base a un procedimiento científico y seguro.
- El sistema de revisión de la calidad, que incluye las inspecciones, las auditorías, el estudio de reclamaciones y la revisión de la calidad del producto, conocida como PQR (*Product Quality Review*).

Lógicamente, el sistema de calidad en sí mismo también debe estar sujeto a la mejora continua, revisando la consecución de sus políticas y objetivos, monitorizando la efectividad de sus propios procesos: auditorías, CAPA's, control de cambios, comunicaciones externas y las novedades técnicas o regulatorias.

La Validación: un nuevo enfoque

Recuérdese la definición clásica de la validación como “la demostración documentada que un proceso, operando en unas condiciones establecidas, rinde el producto de la calidad esperada de forma consistente y repetitiva”. Para realizar esta demostración, se ha replicado N veces un proceso, evaluando todos y cada uno de los puntos críticos del mismo así como los parámetros de calidad del producto obtenido, hasta tener la seguridad que, en las condiciones estándar, el proceso es repetitivo y fiable.

Este planteamiento se basa en los principios de la garantía de calidad, a saber:

- La calidad, seguridad y eficacia de un producto son inherentes al mismo, a su diseño y a su elaboración.
- La calidad no puede garantizarse sólo en base al control y
- Cada componente y cada fase del proceso son controlados para asegurar la calidad final.

En la nueva guía de la FDA del 2011 (8), en estado de recomendación no vinculante, la validación, sin renunciar al concepto anterior, se redefine como la captura y evaluación de datos, desde la fase de diseño hasta la producción, para establecer con evidencia científica que un proceso es capaz de rendir consistentemente producto de calidad. Se debe, por tanto, operar con un alto grado de garantía, basado en información objetiva de las fases de diseño y pilotaje, conocer las fuentes de variabilidad, su control y su impacto y mantener un sistema de gestión de riesgos sobre las mismas. Además, siguiendo la filosofía de trabajo que nos ocupa, esta situación válida debe revisarse periódicamente.

Esta guía enfoca la validación en tres fases:

- **Diseño del proceso:** es la fase en que se construye nuestro conocimiento y entendimiento del proceso, sus puntos críticos y su variabilidad. Además, en base a esto, se establece la estrategia de control para garantizar la calidad del producto.

- **Cualificación del proceso:** se confirma la capacidad y repetitividad del proceso. Aquí se estudia el diseño de las instalaciones y se cualifican los servicios y equipos relacionados, su adecuación y fiabilidad (esto es, la clásica IQ/OQ, incluyendo un enfoque de evaluación de diseño y de riesgos). También se valora la cualificación en proceso real (la PQ), con revisión exhaustiva de todo el proceso. Esta fase incluirá la elaboración de un protocolo inicial, su cumplimentación y un informe final.

- **Verificación en continuo del proceso:** en esta fase se garantiza que el proceso opera y se mantiene bajo control. Se materializa por la monitorización en continuo de los parámetros clave de cada componente, del proceso y del producto. Aquí toma vital importancia la estadística, herramienta clave para el estudio de la variabilidad y, especialmente, de las tendencias respecto la estabilidad del proceso. La revisión de las desviaciones, fuera de especificaciones, no conformidades, reclamaciones o cualquier otro input de calidad se consideran también parte clave en esta fase continua de la validación.

La validación, por tanto, evoluciona desde un concepto de rigidez del sistema, al operar en unas condiciones preestablecidas en unos lotes iniciales conformes, a ser una garantía de verificación en tiempo real de la idoneidad de cada lote del medicamento respecto los parámetros del proceso y los atributos de calidad definidos en el espacio de diseño.

PAT (*Process Analytical Technology*)

El paradigma actual se basa, por tanto, en que la calidad no puede ser únicamente controlada en el producto sino que debe ser garantizada en el diseño y construirse durante la fabricación.

La filosofía PAT (9) pretende acercar las herramientas de la calidad al proceso mismo, esto es, el clásico laboratorio de control pero a

pie de línea, permitiendo la toma de decisiones in situ y dictaminando a tiempo real.

Muchas técnicas analíticas son susceptibles de ser enfocadas para su uso como herramientas de PAT, desde las clásicas medidas físicas de presión, humedad, temperatura o tamaño de partícula, a las técnicas cromatográficas, espectrométricas, espectroscópicas como el NIR, Raman, la microbiología rápida u otras. La clave siempre será la posibilidad de tomar decisiones y emitir dictámenes en proceso, a veces tras la extracción de una muestra, otras por lectura sobre el mismo producto, incluso de forma no invasiva, pero siempre en tiempo real.

El dato capturado debe procesarse y permitir realimentar las funciones del equipo de proceso. De este modo se tiene la posibilidad de:

- Monitorizar la calidad del producto in situ, en las condiciones reales.
- Modular el proceso, al conocer la evolución de sus parámetros críticos, mitigando los efectos de la variabilidad inherente al mismo.
- Determinar el punto final del proceso, aquel en que el parámetro o parámetros fundamentales se encuentran en su valor óptimo.
- Mejorar, por tanto, la calidad, la eficiencia y el tiempo del proceso.
- Liberar el producto en tiempo real.

OPORTUNIDADES

Una profunda aplicación de esta filosofía de trabajo, apoyada en unas reglas comúnmente aceptadas, debe aportar nuevas posibilidades de organización así como un nuevo marco de confianza en las relaciones habituales de la industria con los diferentes actores del sector, a saber:

- **Administraciones:** se abre un nuevo escenario de confianza respaldado por la existencia de guías y normas de trabajo aceptados por las partes. Las autorizaciones, variaciones y actuaciones inspectoras podrán agilizarse, al aceptarse los procedimientos y mecanismos y permitir, entonces, un enfoque en lo sustancial. Lo mismo debe ocurrir en las relaciones entre las distintas administraciones o

agencias reguladoras, facilitándose las operaciones internacionales como registros, importaciones o exportaciones.

- **Terceras compañías:** este idioma técnico común, con sus herramientas, métodos y sistemas de calidad definidos, también posibilitará la agilización de operaciones entre compañías, como en los casos de licencias y contratos, con su correspondiente establecimiento de responsabilidades de todo tipo, especialmente las técnicas.

- **Proveedores y clientes:** toda la cadena logística de operaciones podrá beneficiarse de procedimientos más claros y ágiles, desde las especificaciones de los pedidos basadas en el espacio de diseño, a la liberación en tiempo real de componentes y productos, con consiguiente mejora en la gestión de las existencias.

- **Empleados:** por la pertenencia a estructuras bien organizadas, que basan su futuro en la formación y capacitación de sus miembros, buscando la rentabilidad y la sostenibilidad de sus operaciones.

- **Pacientes y sus asociaciones:** deberán recoger los frutos de un buen trabajo en forma de bienes y de servicios; medicamentos de máxima calidad, distribuidos adecuadamente y a tiempo, con atención extrema a toda noticia del mercado.

GESTIÓN EMPRESARIAL DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA EN EL SIGLO XXI

Llegados a este punto, se abre para la industria farmacéutica un nuevo escenario repleto de responsabilidad y nuevas oportunidades para retomar, una vez más, el liderazgo en la gestión empresarial, desde el conocimiento y el rigor científico, con el criterio de la calidad del producto y también de la organización.

Nuestra competitividad ya no puede basarse sólo en los costes directos de fabricación o en el volumen de negocio, aspectos éstos en los que otras economías emergentes, en la coyuntura actual, nos superan claramente, sino, además, en la gestión de las funciones indirectas, en la capacitación, en la mejora continua y en la innovación de nuestras operaciones.

La industria capaz de producir uno de los bienes más necesarios y a su vez más cualificados debe ser capaz de organizarse de la manera más óptima. Debemos seguir mejorando en los siguientes campos:

- **Estructura organizativa:** más ágil, enfocada a las operaciones y a resultados cuantificables. Basada en una dirección implicada y con objetivos claramente definidos a plazos coherentes. Estos objetivos deben poder cuantificarse periódicamente en indicadores de gestión, KPI's (*Key Performance Indicators*), de modo que se pueda conocer su evolución y realizar las correspondientes mejoras. La correcta elección y ponderación de estos indicadores es clave para una buena gestión.
- **Equipos de trabajo:** éstos, a la vista de los nuevos enfoques tecnológicos, deben ser cada vez más multidisciplinares e interactivos. Los profesionales de la salud conviven a diario con expertos de los cada vez más sofisticados sistemas de información, electrónica, robótica, quimiometría y otros. Pondrán en común sus puntos de vista y deberán orientarlos hacia el objetivo único de la elaboración de medicamentos de calidad.
- **Formación y capacitación:** cada miembro de los equipos de trabajo y de la estructura organizativa debe acreditar una formación y capacitación adecuadas y actualizadas de forma continuada.
- **Procedimientos:** claros, precisos, conducidos por personal altamente cualificado y basados ya en la robustez del espacio de diseño y en las nuevas tecnologías, permitiendo el control y monitorización de los procesos in situ así como la liberación paramétrica y a tiempo real.
- **Herramientas de gestión de calidad:** desarrolladas más arriba, incluyendo la gestión de riesgos y la revisión en continuo de la calidad; control de cambios y desviaciones, auditorías e inspecciones, reclamaciones externas, revisión de la calidad y sus CAPA's derivados, todo ello con el objetivo de garantizar y mejorar la calidad del producto y del sistema.
- **Productividad:** todas las herramientas que se han considerado pueden enfocarse para una mejora en los costes y tiempos de producción. El espacio de diseño, la correcta programación de los pro-

cesos, la monitorización en continuo, la cualificación del personal y el sistema de calidad funcionando correctamente permiten la mejora en la eficiencia de los procesos y la reducción de los costes de la no calidad: mermas y rechazos, así como mejoras en los tiempos de producción, almacenamiento y análisis.

- **Mejora continua:** la filosofía de trabajo en cada función y operación debe estar abierta al análisis y la revisión en continuo para su mejora en aspectos de productividad y de calidad.

- **Anti-falsificación:** los productos y procesos deben diseñarse y ejecutarse con criterios de lucha y protección permanentes contra la falsificación, que es, probablemente, una de las mayores amenazas del momento actual.

- **Sostenibilidad:** no se puede renunciar a uno de los retos más importantes del siglo XXI y única garantía de mantenimiento hacia el futuro. Las operaciones y actividades de la industria farmacéutica deben diseñarse y enfocarse desde criterios sostenibles. Uso de energías limpias, control de los consumos, diseño de productos con componentes y procesos ecológicos y renovables. Reducción de los residuos y máximo respeto al entorno. Se debe además apostar firmemente por una gestión electrónica sin papeles, más ágil, económica y ecológica.

LA FORMACIÓN DEL FARMACÉUTICO DEL SIGLO XXI

Ante este nuevo escenario, basado en el conocimiento y la confianza, adquiere capital importancia la formación de los farmacéuticos industriales. Nuestras Facultades deben continuar con su consistente labor de formación académica en la salud, abriendo su temario a estas nuevas tecnologías, potenciando la especialización industrial y siempre de la mano de la industria farmacéutica donde, como se ha visto, esta filosofía de trabajo es ya una realidad y los farmacéuticos del futuro son bien recibidos.

Nuestra profesión es, ha sido siempre, una profesión de criterio. Así lo entienden los alumnos desde que inician sus estudios hasta que se especializan. Es necesario el máximo criterio profesional cuando se

ejerce en la elaboración de medicamentos, cuando se interviene directamente en la salud, cuando la sociedad espera lo máximo de uno.

Este criterio profesional histórico, de siempre, se viste ahora de nuevas herramientas y de un nuevo enfoque, con el mismo objetivo fundacional. Nuestros profesionales deberán responder a estas nuevas necesidades, tanto las tecnológicas como las relativas a sus competencias personales (gestión, organización, comunicación, liderazgo).

EL DIRECTOR TÉCNICO Ó PERSONA CUALIFICADA (QP)

No puedo dejar de hablar del que es, desde hace ya mucho tiempo, mi estimado oficio; la dirección técnica. Confieso que me preocupó la primera traducción armonizadora, la ya comúnmente aceptada como persona cualificada, *qualified person* o QP. Hoy defiendo que, a parte del nombre, la persona que dirige los designios técnicos en la industria farmacéutica debe ser, sin duda, una persona cualificada para la gestión de las operaciones relevantes para la calidad del producto y para la seguridad y salud de los pacientes, entre las que la más significada es la liberación y puesta en el mercado del medicamento.

Este profesional debe conocer el máximo sobre los productos, los procesos, sus parámetros de calidad; seguridad, eficacia y estabilidad, la normativa aplicable, las herramientas de gestión, así como aquello relacionado con el uso previsto del medicamento. Debe generar la máxima confianza al usuario, a la administración y a sus colaboradores, impartiendo criterio con cada una de sus decisiones.

El tiempo de preparación de este estimado trabajo coincidió con una siempre recomendable y obligada relectura del Quijote de la Mancha, y no pude dejar de relacionar en cierto modo el espíritu del incomprendido caballero con ciertas situaciones de nuestros técnicos cuando, enjaulado por sus acompañantes para un regreso forzoso a casa, ante las fingidas lágrimas de las mujeres del lugar, y seguro de sufrir un encantamiento, les dijo:

“No lloréis, mis buenas señoras, que todas estas desdichas son anexas a los que profesan lo que yo profeso, y si estas calamidades no me

acontecieran, no me tuviera yo por famoso caballero andante, por que a los caballeros de poco nombre y fama nunca les suceden semejantes casos, por que no hay en el mundo quien se acuerde de ellos: a los valerosos sí, que tienen envidiosos de su virtud y valentía a muchos príncipes y a muchos otros caballeros, que procuran por malas vías destruir a los buenos. Pero, con todo eso, la virtud es tan poderosa, que por si sola, a pesar de toda la nigromancia que supo su primer inventor Zoroastes, saldrá vencedora de todo trance y dará de sí luz en el mundo como la da el sol en el cielo.”

EL FUTURO (MI OPINIÓN Y UN DECÁLOGO)

Somos los herederos de una profesión especializada en un bien fundamental y de primera necesidad: el medicamento.

En el futuro debemos continuar potenciando todo aquello que hemos hecho especialmente bien: profesionalidad, método, calidad, cariño por el producto y orientación al paciente.

Además, deberemos adaptarnos al nuevo entorno global y competitivo, también luchar contra la falsificación y adulteración, buscando marcos normativos comunes, nuevas herramientas de gestión, organizaciones sostenibles basadas en el conocimiento y la correcta gestión de las operaciones.

Y especialmente, propongo que debemos comprometernos, una vez más, con el siguiente decálogo:

- 1º. Formar en nuestras Universidades a los mejores técnicos especialistas
- 2º. Incrementar y actualizar día a día nuestro conocimiento
- 3º. Investigar nuevos productos eficaces, estables y seguros para mejorar la salud
- 4º. Desarrollar esos productos en bienes de utilidad pública
- 5º. Fabricar y distribuir productos de primera calidad
- 6º. Innovar en todos nuestros procesos
- 7º. Gestionar con eficacia nuestras operaciones, haciéndolas rentables y sostenibles
- 8º. Establecer marcos de confianza con la administración y el paciente
- 9º. Colaborar con las asociaciones profesionales
- 10º. Revertir nuestros conocimientos a la sociedad

CONCLUSIONES

El siglo XXI se presenta para nuestra profesión pleno de oportunidades. Recogemos la herencia del buen hacer que siempre nos ha caracterizado a la vez que nos enfrentamos a un nuevo marco global. Global respecto a la salud que, afortunadamente, reconocemos como un bien universal. Global por las comunicaciones, que permiten que cualquier avance o práctica sean inmediatamente conocidos sin fronteras. Y, además, también global en lo que se refiere a las relaciones mercantiles, por las que nuestras empresas se someten a una competitividad extrema jamás vista y a la amenaza real de la falsificación y adulteración de los medicamentos.

Nuestra respuesta a este nuevo escenario pasa, una vez más, por la gestión del conocimiento y la aplicación rigurosa del método científico, pero con nuevas herramientas y planteamientos.

Responderemos a la globalización mediante la armonización internacional de nuestras reglas, como hemos visto para las guías ICH, buscando el consenso entre áreas geográficas y entre la industria y la administración, estableciendo así un nuevo marco de confianza.

Responderemos a la competitividad y la sostenibilidad de nuestra actividad, así como a la lacra de la falsificación y adulteración de nuestros productos, mediante el diseño robusto, la monitorización, la revisión en continuo, la optimización y la innovación de nuestros procesos.

Y siempre garantizaremos la calidad de los medicamentos con el uso de nuevos conceptos, herramientas y tecnologías como el espacio de diseño, la gestión de riesgos, el sistema de calidad, la verificación en continuo, el PAT.

El momento es a la par crítico y apasionante, afrontémoslo de forma que los que recojan los frutos de nuestra labor puedan sentirse orgullosos de pertenecer a esta noble profesión.

Muchas gracias.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS EN LA RAFC

Diversos aspectos recogidos en este trabajo y que hoy han dado lugar a la formalización del concepto de las GMP's del siglo XXI han sido referenciados con anterioridad de una u otra manera en distintos discursos de miembros de esta Real Academia.

Los he revisado con interés pudiendo evidenciar que el germen de esta filosofía de trabajo aquí expuesta y ya comúnmente aceptada en nuestra industria, ya se encontraba latente en la base del conocimiento de las personalidades que forman parte de la Academia.

Quiero referenciar, como reconocimiento y como material primario de estudio, los siguientes discursos:

Académicos numerarios:

- *Factores científicos y técnicos que condicionan el futuro de la Industria Farmacéutica Española.* F. Donada Bosch. 1969
- *Estado actual de la investigación farmacéutica en España.* J. Esteve Soler. 1976
- *La calidad en el medicamento. Evolución de las normativas y medios analíticos para su control.* E. Albors Yoldi. 1986
- *Entorno tecnológico del medicamento.* J. Cemeli Pons. 1987
- *España y la Comunidad Económica Europea. Autorización de nuevas especialidades farmacéuticas.* F. Taxonera Roca. 1988
- *L'excipient, una eina farmacèutica.* M. Ylla Català Genís. 1991
- *Aplicación del concepto de calidad total a la industria farmacéutica.* R. Salazar Macián. 1991
- *Gestión y toma de decisiones en la investigación de nuevos fármacos.* J. Gallardo Ballart. 1992
- *El medicament genèric o la importància de la tecnologia farmacèutica.* J. M. Suñé Negre. 2000
- *Ciència i professió farmacèutiques.* J. Bolós Capdevila. 2004
- *Contribució de la industria farmacèutica catalana en la recerca de nous medicaments.* P. Berga Martí. 2004
- *El sol seguirá saliendo por oriente. (Mercados emergentes: el gran reto de la industria farmacéutica).* J. Acebillo Marín. 2009
- *Reptes per a l'aprenentatge dels farmacèutics d'indústria del segle XXI.* M. Pujol Forn. 2010

Académicos correspondientes:

- *Concepto de tecnología farmacéutica industrial: presente y futuro en el plan de estudios en la carrera de farmacia.* JM. Suñé Negre. 1991
- *La industria farmacéutica y la innovación terapéutica. Un binomio inseparable.* 1997
- *Evolució de la qualitat a la indústria farmacèutica.* M. Pujol Forn. 1998
- *L'ètica i la innovació en la recerca dels nous fàrmacs.* P. Berga Martí. 2000
- *El conocimiento científico del medicamento en los estudios de los farmacéuticos.* JC. Montilla Canís. 2002
- *Desde la reforma farmacéutica (1978) al siglo XXI.* JM. Reol Tejada. 2003
- *La industria farmacéutica durante la década de los 90.* F. Donada Bertomeu. 2003
- *La calidad en la producción de materias primas farmacéuticas.* R. Beaus Codes. 2003
- *La primera reforma del mil·leni en la normativa farmacèutica europea.* E. Esteve Sala. 2004
- *La formación técnica y la certificación del personal en la industria farmacéutica.* F. Caro Cano. 2004
- *Desenvolupament galènic: una proposta de futur per a la indústria farmacèutica.* J. Amela Navarro. 2006
- *L'ètica a la professió farmacèutica.* B. Artalejo Ortega. 2007
- *Medicaments genèrics per a un futur sostenible.* M. Almirall Bolívar. 2009
- *Veinticinco años de evolución del medicamento.* S. Cuéllar Rodríguez. 2009

BIBLIOGRAFÍA

1. Declaración Universal de los Derechos Humanos. ONU. 1948
2. Good Manufacturing Practice (GMP) Guideline. Eudralex. European Commission. 2008
3. Pharmaceutical cGMPs for the 21st century: a risk based approach. FDA. 2002
4. History and future of ICH. International Conference on Harmonization. ICH. 2000
5. Pharmaceutical Development Q8 (R2). ICH. 2009
6. Quality Risk Management Q9. ICH. 2005
7. Pharmaceutical Quality System Q10. ICH. 2008
8. Process Validation: general principles and practices. Draft guidance. FDA. 2011
9. Draft Guidance for Industry, PAT. A framework for innovative pharmaceutical manufacturing and quality assurance. FDA. 2003

