

## **BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA VIGENTES Y SU RELACION CON LA GARANTIA DE CALIDAD**

*Luisa Fernanda Ponce D'León\**  
*Alfonso Rodríguez Hernández\**

El concepto que se tenía hace unos años sobre Control de Calidad como el conjunto de actividades conducentes a llevar a cabo el Control Analítico de los Materiales de Partida, Productos Intermedios y Productos Terminados, desde la perspectiva actual, es insuficiente para asegurar la Calidad de un Medicamento. Este cambio de actitud ha conducido a frases como: “**LA CALIDAD SE CREA Y SE CONSTRUYE**”, “**LA CALIDAD NO SE CONTROLA, SE FABRICA**” tan de moda en los escritos y conferencias relacionados con la problemática de la Calidad. Es así como hoy en día ya no se habla de Control de Calidad sino de Garantía de Calidad también llamada por algunos Aseguramiento de la Calidad.

Por Garantía de Calidad se entiende: Un Sistema Operacional relacionado con las actividades conducentes a mantener bajo Control, todos aquellos factores que individual o colectivamente influyen sobre las características de Calidad especificadas para un producto. Se puede decir entonces que la Garantía de Calidad tiene como objetivo la evaluación de los atributos del producto con el fin de asegurar que éste ha sido elaborado de acuerdo con sus especificaciones.

Para asegurar la manufactura de un producto con los atributos deseados se requiere de prue-

bas o ensayos durante todo su proceso de fabricación. La mayor responsabilidad sobre la Calidad de un producto recae entonces en el personal que interviene en su elaboración. Sin embargo, la Garantía de Calidad requiere de un esfuerzo conjunto de toda la empresa, para asegurar que cada componente y cada etapa del proceso de manufactura al ser considerado como crítico, sea realizado de acuerdo con los requerimientos especificados, que permitan asegurar que la calidad requerida se ha alcanzado en el producto terminado.

Se debe recordar que la Calidad de un Medicamento es la suma de todos los factores que contribuyen directa o indirectamente a la manufactura de productos de calidad aceptable, seguridad y efectividad terapéutica. Estos factores incluyen: Investigación y desarrollo del producto, Adquisición de materias primas y materiales, Manufactura, Controles, Inspección Envase, Empaque, Etiquetado, Liberación, Almacenamiento y Distribución. La sola evaluación final del producto terminado, aunque es una función importante para evaluar la aceptabilidad del producto final, no aseguraría la calidad del producto obtenido.

El objetivo de implementar un Sistema de Aseguramiento de la Calidad es el de establecer la confianza de que el producto manufacturado, tiene el grado de calidad deseado. Aunque la

---

\* Departamento de Farmacia-Facultad de Ciencias- Universidad Nacional de Colombia. Apdo. Aéreo 14490. Bogotá.

etapa de manufactura tiene la responsabilidad primaria en los resultados de calidad. **Un Sistema de Garantía de Calidad** debe establecer puntos de Control para el seguimiento de la calidad del producto durante el procesamiento, lo mismo que después de haberlo terminado. Estos puntos de control incluyen: Las instalaciones para el almacenamiento de materias primas y materiales, la manufactura, el envase, el empaque y el almacenamiento del producto en proceso y terminado; el Control del equipo de manufactura; las etapas de procesamiento, el ambiente, los servicios auxiliares como agua, aire, vapor, gases inertes y vacío; Control de envase, empaque y etiquetado; Control de producto terminado; Seguimiento del producto en el mercado.

Todo lo anterior llevó a pensar que debería estructurarse un sistema auxiliar o metodología que nos permitiera asegurar que todos los procedimientos que se llevan a cabo en la producción de un medicamento, mantienen la eficacia que originalmente el producto tenía cuando fue creado. Es así como surgió lo que se llamó **GOOD MANUFACTURING PRACTICES (GMP)**.

De acuerdo con esta metodología a aplicar, el farmacéutico y sus asistentes, deben en consecuencia ejercer personalmente sus funciones y dedicar el tiempo suficiente, disponiendo de los medios y el poder necesarios, para desarrollar eficazmente las tareas, de acuerdo con la ética profesional y la normativa que sobre producción de medicamentos existe en cada país. La atención debe entonces dirigirse a poner en práctica los procedimientos preestablecidos, y por sobre todo a promover y patrocinar un entrenamiento adecuado, a todo el personal del establecimiento en relación con las Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes (CGMP) con el

fin de mantener como se ha apuntado la Calidad de los medicamentos a un nivel apropiado.

A raíz de una serie de problemas y reclamos que se venían presentando con los medicamentos en los Estados Unidos, la FDA publicó en el año 63 una reglamentación que establecía requerimientos especiales para la elaboración de medicamentos. Igualmente la 22o. Asamblea de los OMS, reunida en julio de 1969, publicó unas recomendaciones o delineamientos generales para las Buenas Prácticas de Fabricación.

A partir de ese momento, varios países del mundo se han manifestado en acuerdo con estos delineamientos y comenzaron a implementar sus propias normativas, basadas en las recomendaciones generales de la OMS.

En los Estados Unidos desde 1963 se han efectuado dos modificaciones, una en el 71 y otra en el 77, pasando a ser a partir de este año de un conjunto de reglas recomendables, a normas de carácter obligatorio. Sin cuyo cumplimiento, no se pueden producir ni comercializar medicamentos en los Estados Unidos. O sea, que todo medicamento que no sea fabricado de acuerdo con estas normas, se considera adulterado.

Se definirán entonces las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), como un conjunto de Normas Operativas destinadas a asegurar la Calidad de los medicamentos.

En nuestro país aún no se ha publicado un documento con las normas de Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes, pero si se ha venido trabajando al respecto en estrecha colaboración entre la Industria Farmacéutica, la Sociedad Colombiana de Químicos Farmacéuticos y las Universidades. Es así como desde 1978 se han venido programando diversas actividades, como

mesas redondas, seminarios y conferencias sobre el tema. A partir de 1988 y en colaboración con la Organización Panamericana de la Salud y el Ministerio de Salud, el Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia ha venido adelantando diversas actividades como organización y participación en seminarios, talleres, cursos etc. La finalidad de ellos ha sido la divulgación de estos conocimientos y el entrenamiento de alrededor de unos 250 profesionales en los conceptos fundamentales de las Buenas Prácticas de Manufactura para lograr la Garantía de Calidad en nuestros medicamentos. No obstante, por lo general, la Industria multinacional ha adoptado los delineamientos existentes en el país de su casa matriz y algunos Laboratorios nacionales han redactado sus propias normas basados en los lineamientos generales de la OMS. Sin embargo, si se considera que la Farmacopea Americana es oficial en Colombia y dentro de su texto se encuentra involucrada la normativa establecida como obligatoria por la FDA sobre Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes (COMP), tácitamente se comprende que esa normativa debería ser considerada como oficial en nuestro país.

El objetivo fundamental de una Gerencia o Administración de Calidad es lograr que quien posea una Licencia de Fabricación, manufacture y controle los medicamentos que tienen una utilización prevista, de acuerdo con los requerimientos indicados en la documentación del producto y no exponga a los pacientes a un riesgo, (originado en deficiencias o inconvenientes durante la fabricación y el control del producto) por una inadecuada seguridad, calidad o eficacia.

El logro de este objetivo es responsabilidad de la Gerencia y de todas las personas involucradas con la manufactura y control del producto. Para

alcanzar el objetivo en forma confiable debe existir un diseño racional del medicamento y una correcta implementación del Sistema de Garantía de Calidad, (donde se incorporan tanto las Buenas Prácticas de Manufactura como los Procesos de Control de Calidad) los cuales están totalmente documentados y efectivamente controlados. Todas las partes del sistema deberían ser adecuadamente dotadas con personal competente, Instalaciones, equipos y servicios, apropiados y suficientes.

Los conceptos básicos de Garantía de Calidad, Buenas Prácticas de Manufactura y Control están interrelacionado. Se definirán a continuación porque son parte fundamental para la manufactura y control de medicamentos, con una calidad reproducible y confiable.

## **GARANTIA DE CALIDAD**

Como se dijo anteriormente, es un concepto muy amplio que identifica y se relaciona con todos aquellos aspectos que individual o colectivamente influyen sobre la calidad especificada para un producto. La garantía de calidad asocia la BPM con otros factores fuera del alcance de esta guía.

Cada empresa farmacéutica debe idear e implementar un sistema de Garantía de Calidad actualizado que sistemáticamente debe ser aplicado, verificado y destinado a asegurar la calidad de los medicamentos producidos por dicha firma. El establecimiento y operación de un sistema de Garantía de Calidad requiere de la participación y el compromiso de la dirección de la mayoría de los diferentes departamentos de la empresa, lo mismo que a todos los niveles dentro de la compañía y proveedores de la compañía.

Un sistema de Garantía de Calidad apropiado

para la manufactura y control de medicamentos asegura que:

1. Los medicamentos han sido diseñados y desarrollados de tal manera que cumplen con los requerimientos de la BPM.
2. Los procedimientos de manufactura y control están claramente especificados y se han adoptado por las BPM.
3. Las responsabilidades de la gerencia se especifican de una manera precisa.
4. Se planifica la manufactura, el suministro y la utilización de las materias primas y los materiales de empaque correctos.
5. Se realizan todos los controles apropiados en los productos intermedios, lo mismo que otros controles en proceso y sus validaciones.
6. El producto final se ha procesado u confrontado adecuadamente, de acuerdo con los procedimientos definidos.
7. Los medicamentos no se venden ni se suministran antes de que el Personal Calificado certifique que cada lote ha sido manufacturado y confrontado de acuerdo con los requisitos de la Autorización para Mercadeo y cualquier otra norma legal importante sobre la elaboración de medicamentos.
8. Existen las normas adecuadas para asegurar que los medicamentos son almacenados, distribuidos y posteriormente manipulados de tal manera que se mantenga la calidad a través de la vida útil asignada o esperada.
9. Existe un procedimiento para la Auto Inspección

y/o Auditoría de la calidad que regularmente evalúa la efectividad y la aplicabilidad del sistema de Aseguramiento de la Calidad.

## **BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA**

Las BPM son aquella parte de la Garantía de Calidad, que asegura que los productos han sido elaborados consistentemente y controlados de acuerdo a los estándares de calidad requeridos por la Autorización de Mercadeo.

Las BPM tiene relación con los procedimientos de manufactura, como con los de control. Los requerimientos básicos de las BPM son los siguientes:

1. Todos los procesos de manufactura son definidos con claridad, revisados sistemáticamente a la luz de la experiencia y conocida su capacidad de lograr medicamentos que cumplen con sus especificaciones.
2. Se validan los procesos de manufactura y las modificaciones significativas de los mismos.
3. Se debe disponer de todas las facilidades o comodidades requeridas lo que comprende:
  - a. Personal debidamente calificado y entrenado.
  - b. Instalaciones y espacio convenientes.
  - c. Equipo y servicios adecuados.
  - d. Materiales, envases y etiquetas apropiados.
  - e. Procedimientos e instrucciones aprobados.
  - f. Almacenamiento y transporte adecuados.
4. Las instrucciones y procedimientos se escriben en lenguaje claro no ambiguo, en forma de instrucción, aplicable específicamente a las facilidades proporcionadas.

5. Los operarios son entrenados para llevar a cabo correctamente los procedimientos.

6. Durante la manufactura, se realizan los registros manualmente o con instrumentos de registro, lo que demuestra que todas las etapas requeridas por los procedimientos definidos son tenidos en cuenta, y que la cantidad y calidad del producto correspondan a lo esperado. Cualquier desviación es registrada e investigada.

7. Los registros de manufactura y distribución que facilitan la historia completa del lote que debe ser investigado, son conservados en una forma comprensible y accesible.

8. La distribución no debe acarrear ningún riesgo para la calidad.

9. Se dispondrá de un sistema para retirar del mercado, cualquier lote de producto, de venta o suministro, cuando sea necesario.

10. Se examinarán las quejas de productos vendidos, se investigarán las causas de los defectos de calidad y se tomarán las medidas adecuadas, con respecto a los productos defectuosos, para prevenir que vuelva a ocurrir.

## CONTROL DE CALIDAD

El Control de Calidad es aquella parte de las BPM relacionada con el muestreo, las especificaciones y las pruebas, y con su organización, documentación y los procedimientos de liberación, que aseguran que efectivamente se han realizado las pruebas necesarias y suficientes, y que no se han liberado los materiales para su uso, ni se han liberado productos para la venta o el suministro, hasta cuando la calidad se juzgue y considere satisfactoria.

Los requerimientos básicos del Control de Calidad son:

1. Instalaciones adecuadas, personal entrenado y procedimientos aprobados disponibles para el muestreo, inspección y pruebas para los materiales de partida, materiales de empaque, productos intermedios, graneles y productos terminados y donde sea necesario procedimientos para controlar las condiciones ambientales.

2. Con el personal y los métodos aprobados por la persona responsable del Control de Calidad, se hará el muestreo de las materias primas, materiales de empaque, productos intermedios, productos al granel y productos terminados.

3. Los métodos de valoración serán validados.

4. Los registros se realizan manualmente y/o instrumentalmente para demostrar que todas las operaciones de muestreo, inspección y procedimientos de control, fueron realizados. Cualquier desviación es registrada e investigada en su totalidad.

5. Los productos terminados que contienen los componentes activos, deben cumplir los requisitos de composición cualitativa y cuantitativa de la Autorización para Mercadeo, serán de la pureza requerida y envasados en el recipiente adecuado y debidamente etiquetados.

6. Se registrará la conformidad existente con las especificaciones, de los métodos de inspección, prueba de los materiales, productos intermedios, graneles y producto terminado, por la persona responsable de Control de Calidad. La calificación del producto inclui-

rá una revisión y evaluación de la documentación más importante de manufactura y una evaluación técnica y científica de las desviaciones de los procedimientos especificados.

7. No se liberará ningún lote del producto para la venta o suministro antes de la certificación por parte de la Persona Calificada, de que este concuerda con los requerimientos de la Autorización de Mercadeo.
8. Se retendrán muestras suficientes de los materiales de partida y del producto terminado, para permitir futuras pruebas del producto si fuere necesario. El producto debe ser reteni-

do en su empaque final, a menos que se trate de un empaque excepcionalmente grande.

## BIBLIOGRAFIA

1. S.H. Willio, M.M. Tuckerman; **Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals**; 2nd Ed.; Marcel Dekker Inc., New York 1982.
2. K.E. Avis, L. Lachman and H.A. Lieberman; **Pharmaceutical Dosage form: Parenteral Medication-** Vol. 2; Marcel Dekker Inc., New York 1986.
3. L. Lachman, H.A. Lieberman, J.L. Kaning; **The theory and practice of industrial pharmacy**; 3er Edition; Lea & Febiger, Philadelphia 1986.
4. **EEC Guide for Pharmaceuticals. Pharm. Ind.** 50, No. 2, 210-226 (1988).
5. G.S. Banker, C.T. Rhodes **Modern Pharmaceutics**, 2nd Ed. Marcel Bekker, Inc., New York 1990.
6. **The United States Pharmacopea**, 22th Edition, Mack Publishing Co., Easton PA, 1990.