



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

ADAPTACIÓN DEL DIRECTOR TÉCNICO Y DE LOS SISTEMAS DE CALIDAD DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA AL CONSTANTE Y DINÁMICO ENTORNO TÉCNICO Y NORMATIVO QUE LO REGULA

Discurso presentación del Académico de Número

Ilmo. Sr. Dr. D. Juan Selva Otaolaurruchi

Discurso de recepción como Académico Correspondiente

Ilmo. Sr. Dr. D. Juan Antonio Laborda Álvarez

Leídos en Alicante el día 3 de noviembre de 2023

Adaptación del Director Técnico y de los sistemas de calidad de la industria farmacéutica al constante y dinámico entorno técnico y normativo que lo regula.

© Juan Antonio Laborda Álvarez 2023
I.S.B.N. 978-84-126880-5-4

Edición e impresión:
Art Gráfico, Fotografía y Artes Gráficas S.L.
C/ San Francisco de Borja, 12 bajo. 46007 Valencia
www.artgrafic.es · correo@artgrafic.es · 96 384 13 10

Impreso en España
Valencia, 2023

Este libro no podrá ser reproducido, ni total ni parcialmente, sin el permiso previo y por escrito de su autor. Ninguna de las partes de la misma puede ser reproducida, almacenada ni transmitida en ninguna forma ni por medio alguno, electrónico, mecánico o de grabación, incluido fotocopias, o por cualquier otra forma. Reservados todos los derechos.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

ADAPTACIÓN DEL DIRECTOR TÉCNICO
Y DE LOS SISTEMAS DE CALIDAD DE
LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA AL
CONSTANTE Y DINÁMICO ENTORNO
TÉCNICO Y NORMATIVO QUE LO REGULA

Ilmo. Sr. Dr. D. Juan Antonio Laborda Álvarez

Leídos en Alicante el día 3 de noviembre de 2023

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NUMERO

Ilmo. Sr. Dr. D. Juan José Selva Otaolaurruchi

Excmo. Sr. Presidente de la AFCV

Excmos. e Ilmos. señoras y señores académicos

Excmas. e Ilmas. autoridades

Queridos compañeros y amigos

Señoras y señores:

Según se indica en el Artículo 7 de los estatutos de la AFCV, *“para ser académico correspondiente es necesario ser licenciado o graduado en Farmacia o Ciencias Afines y haber destacado por su actividad científica o por sus trabajos a favor de los fines propios de la AFCV”*.

También se establece la obligación de pronunciar su discurso de ingreso, así como a ser presentados por un académico de Número.

Por ello, en primer lugar, quiero expresar mi agradecimiento a los Académicos Numerarios de la Junta General Ordinaria por designarme para la presentación del nuevo Académico Correspondiente Dr. D. Juan Antonio Laborda Álvarez.

Es para mí una satisfacción proceder a dicha presentación.

Los primeros contactos que tuve con él se remontan a principio de los 90, pero donde realmente nos conocimos profesional y personalmente fue durante los años que coincidimos en la Junta de Gobierno del Colegio de Farmacéuticos de Alicante, ocupando él la Vocalía de Farmacéuticos de Industria, y yo la Vocalía de Farmacéuticos de Hospital.

Las Vocalías de Hospital y de Industria son muy específicas, trasladan a las Juntas de Gobierno de los Colegios inquietudes y puntos de vista distintos a los habituales.

Ser “minoritarios” dentro de una organización profesional, tiene cierta complejidad, no es fácil trasladar determinados asuntos que, bien por complicación, o bien por ser muy específicos, pueden carecer de interés para los demás. Esta situación nos acercó, pues nos veíamos reflejados uno en el otro.

Nacido en Ponferrada (León) en octubre de 1962, conoció desde niño la profesión en la Farmacia de sus padres, quienes le iniciaron en el respeto y orgullo por la Farmacia, que ha ido creciendo durante su vida y profesión.

De familia Farmacéutica, tiene todos los parentescos conocidos, es nieto, hijo y padre de farmacéuticos, también es hermano, sobrino, tío, primo y marido, comenta que, en las reuniones familiares, se evita tratar de la profesión, pero no siempre se consigue.

Su familia está presente en todo tipo de ejercicio profesional, Distribución, Farmacia Comunitaria, Investigación, Docencia, Industria. El vínculo familiar con la Farmacia Hospitalaria, está representado por su mujer y compañera, con quien lleva conviviendo más de 40 años.

Realmente fue a través de su mujer, Dña. María José Martínez Seguí, compañera mía de profesión, como conocí a Juan hace más de 30 años, y me consta que, en su entorno, no puede concebirse uno sin el otro.

Estudió Farmacia en los años 80, y, aunque en aquél tiempo se asociaba mayoritariamente con la actividad de Oficina de Farmacia, siempre enfocó su vocación hacia la Industria Farmacéutica. Durante su licenciatura escogió la Orientación Industrial, era poco habitual como salida profesional, pero eso no le hizo cambiar de objetivo. Su verdadera vocación, más que la farmacia, es la industria farmacéutica.

En cuanto a su FORMACIÓN ACADÉMICA

Es LICENCIADO EN FARMACIA Orientación Industrial. Universidad Complutense Madrid 1986.

Tiene los títulos de ESPECIALISTA EN FARMACIA INDUSTRIAL Y GALÉNICA y de ESPECIALISTA EN ANÁLISIS Y CONTROL DE MEDICAMENTOS Y DROGAS, ambos expedidos por el Ministerio de Educación y Cultura

También tiene el CERTIFICADO DE SUFICIENCIA INVESTIGADORA DIPLOMA DE ESTUDIOS AVANZADOS. Programa de doctorado Biotecnología en Ciencias de la Salud (2001)

Es DOCTOR EN BIOTECNOLOGÍA Y CIENCIAS DE LA SALUD, POR LA UNIVERSIDAD DE ALICANTE (2002) con una calificación de sobresaliente *cum laude*

En cuanto a su TRAYECTORIA PROFESIONAL

Comienza en 1988 en Alicante, su tierra de adopción, en donde tiene su familia y han nacido y crecido sus tres hijos, Marta, Juan y Carlos. Es en la Comunidad Valenciana dónde tiene la oportunidad de ejercer como técnico en industria, desde entonces, su vida profesional ha estado ligada a la normativa y producción de Medicamentos, Productos Sanitarios, Ingredientes Activos Farmacéuticos, Cosméticos y

Complementos Alimenticios.

Desde 1991 pertenece al grupo alicantino ASAC COMPAÑIA DE BIOTECNOLOGÍA E INVESTIGACIÓN, desempeñando su labor en todos los departamentos, Control de Calidad, *Regulatory Affaires*, Producción, Operaciones, Garantía de Calidad.

En dicho grupo ha ocupado distintas Direcciones Técnicas desde 1991 hasta la actualidad, donde es Director Técnico Farmacéutico de ESPECIALIDADES FARMACEÚTICAS CENTRUM S.A.

Ha sido miembro del Consejo de Administración de ASAC COMPAÑIA DE BIOTECNOLOGÍA E INVESTIGACIÓN, es miembro del Comité de Dirección, y miembro del Consejo de Administración de IBERMA LABORATORIES PHARMACEUTIQUES (Casablanca, Marruecos).

IBERMA es uno de los laboratorios internacionales del Grupo al que se siente especialmente unido, participando en su fundación en 1992 y asumiendo la responsabilidad técnica, que incluyó la formación del equipo técnico en la normativa de producción de Medicamentos desde todos los aspectos, tanto para el mercado marroquí como para el español, teniendo en cuenta las GMP europeas. Durante estos años, ha participado en la construcción de la planta, autorización de sus instalaciones iniciales, homologación y consecución de los certificados de cumplimiento de normativa europea desde su inicio y de todas las ampliaciones que ha tenido hasta la fecha, en Casablanca.

Durante su ejercicio profesional, él y su equipo de colaboradores y compañeros de trabajo, han implantado y obtenido las sucesivas renovaciones de Certificado Normas De Correcta Fabricación de Medicamentos (GMP) expedidas por las Autoridades Sanitarias, para todos los laboratorios pertenecientes al grupo ASAC COMPAÑIA DE BIOTECNOLOGÍA E INVESTIGACIÓN.

También han implantado y obtenido las sucesivas renovaciones del Certificado de:

- Buenas Practicas De Fabricación De COSMETICOS (BPF)
- Certificado Normas De Correcta Fabricación de Ingredientes Activos Farmacéuticos (GMP para API)

- Certificación ISO 13485 Sistema De Gestión de Calidad en Productos Sanitarios

Alguna vez le he oído decir que obtener un Certificado de Cumplimiento es relativamente fácil, lo complicado es mantenerlo y mejorarlo con el tiempo, es un esfuerzo continuo que no tiene fin, que obliga a una constante y permanente actualización al estado de la técnica.

La pertenencia al grupo empresarial, le ha permitido integrarse a la sociedad alicantina, en el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Alicante y como Profesor Asociado de Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad Miguel Hernández.

Desde el año 1997 hasta el 2014, fue Vocal de Industria del COFA, la primera vez que la institución incluía en su Junta de Gobierno este tipo de vocalía, lo que le permitió compartir tiempo y experiencias con farmacéuticos de todos los ejercicios profesionales, entendiendo y ampliando su visión de la Farmacia, y en donde ha tenido la oportunidad de participar y conocer, desde su gestación, los numerosos cambios normativos, técnicos y legislativos que en materia de Farmacia se produjeron en los años 90 y las dos primeras décadas del siglo XXI, que no han sido precisamente pocos, sobre todo desde el punto de vista industrial.

Durante la VI Gala de la Salud Alicante, en 2015, se le entregó el Premio al Desarrollo Profesional.

En el curso 2003–2004 la entonces Decana de Farmacia de la UMH Dra. Dña. Carmen De Felipe, le propone ser profesor asociado de Tecnología Farmacéutica, la primera promoción de Farmacéuticos iniciaba su 5º curso de licenciatura, se necesitaban profesores de Galénica/Tecnología Farmacéutica, tuvo que elaborar el programa de la asignatura, que aprovechó para incluir un 10% de horas lectivas sobre industria farmacéutica. Lo que en principio iba a ser una colaboración de un año, se prolongó hasta el curso 2017–2018.

Como profesor asociado en la Facultad de Farmacia, ha intentado ir más allá de una actividad docente, transmitiendo a sus alumnos su pasión, descubriéndoles una rama de la profesión con la que la mayoría no contaban.

Actualmente trabajan en la industria varios cientos de sus alumnos, incluido su hijo. Ha compartido y comparte empresa con algunos de ellos, y con muchos, mantiene contacto habitual, algo de lo que siente una especial satisfacción.

En 2015 dirigió una tesis doctoral a una de sus alumnas y compañera de trabajo, en donde se analizaba el transporte internacional de medicamentos desde el punto de vista técnico y el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Distribución.

Es ponente y colaborador habitual en formaciones relacionadas con la Industria Farmacéutica, promovidas por diversos estamentos tales como la Escuela Valenciana de Estudios para la Salud (EVES), pertenece a diversos grupos de trabajo en el ámbito de la Comunidad Valenciana, como el de Directores Técnicos de la Industria Farmacéutica, Buenas Prácticas de Fabricación de Cosméticos y el Grupo de Formación de Técnicos de la Industria de Cosméticos. También participó en el grupo de trabajo de la Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria AEFI respecto a los sistemas de Aire Controlado y su clasificación en la producción de Medicamentos.

En la publicación del libro “El Medicamento y la Industria Farmacéutica, del diseño molecular a la farmacia” fue el responsable del capítulo 6 “Sistema de precios de los medicamentos”.

El Dr. D. Juan Laborda, tras más de 35 años de profesión, ha sabido reinventarse y adaptarse a una normativa cambiante, y poner sus conocimientos y habilidades en industria al servicio de sus compañeros de trabajo, alumnos, colegas de profesión, empresa y, en definitiva, a la sociedad a la que van dirigidos cada uno de los productos que se ponen en el mercado para mejorar la salud.

Esta Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana, se felicita hoy con la entrada de un nuevo Académico, el primero cuyo ejercicio profesional se ha desarrollado íntegramente en la industria farmacéutica.

Estoy seguro de que, nuestro nuevo compañero, será de gran utilidad a esta Academia, que le acoge con ilusión, esperando de él, y creo que así será, una destacada colaboración.

He dicho...

Ilmo. Sr. Dr. D. Juan Antonio Laborda Álvarez

ADAPTACIÓN DEL DIRECTOR TÉCNICO
Y DE LOS SISTEMAS DE CALIDAD DE
LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA AL
CONSTANTE Y DINÁMICO ENTORNO
TÉCNICO Y NORMATIVO QUE LO REGULA.

Excmo. Sr. Presidente de la AFCV

Excmos. e Ilmos. señoras y señores académicos

Excmas. e Ilmas. autoridades

Queridos compañeros y amigos

Señoras y señores:

Tras la presentación realizada por el Ilmo. Dr. D. Juan Selva Otaolaurruchi, sobre la trayectoria profesional que he desarrollado durante los últimos 35 años, tengo que transmitir que nada se logra en soledad, nada puede cristalizarse sin el trabajo en equipo, sin la participación de un muy numeroso grupo de personas que me han acompañado en mi vida, sin su apoyo y orientación nada se habría conseguido.

Quiero agradecer en primer lugar a los Académicos de Número que han avalado mi candidatura para el acceso a la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana, Los Ilmos. Profs. Drs. Don Juan Selva Otaolaurruchi, D. Julio Muelas Tirado y D. José Luis Poveda Andrés.

Han sido muchos los docentes que me han dejado huella en mi etapa formativa y que ineludiblemente recuerdo con frecuencia, entre ellos, mi profesor de física y química del instituto, D. Adelino Pérez López-Boto, quien me enseñó a aprender, a observar, a mirar, y de mi etapa universitaria, mi mirada va dirigida al Prof. Dr. D. Rafael Cadórniga Carro, Catedrático de Farmacia Galénica, y al Prof. Dr. D. César Nombela Cano, Catedrático de Microbiología, ambos me transmitieron, sin saberlo, el gen industrial.

He sido muy afortunado en la transición entre la universidad y el mundo laboral, pues siempre he estado acompañado por el Dr. D. Ángel Sánchez-Covisa Villa, quien fue mi profesor de Parasitología en la facultad para acabar siendo compañero de trabajo, presidente de mi compañía hasta hace muy pocos años y amigo, compartiendo profesión y vida.

No puedo olvidar a D. Francisco Martínez Pastor, quien me dio la oportunidad de trabajar en la Industria Farmacéutica.

Quiero reconocer y agradecer a todas las personas que me han acompañado en el trabajo diario y de los que tanto he aprendido durante estos años, nombrarlas es imposible, simplemente decirles que no he olvidado ni a una sola de ellas.

En representación de los numerosos compañeros de trabajo que han pasado por mi vida y reconociendo su paciencia y numerosos méritos, mi mirada va dirigida a los que han estado conmigo desde siempre, al Dr. D. Miguel Ángel Carrión Gutiérrez en Control de Calidad, valorar su apoyo en los momentos difíciles y a D. Felipe García Aldeguer, en Garantía de Calidad, quien, en su afán por la mejora continua, logra mejorar como personas a quienes le rodeamos.

Recuerdo y agradezco con frecuencia a mi desaparecido amigo D. Abdelilah Lalouh, Farmacéutico y Empresario, fundador de IBERMA en Casablanca, de quien aprendí que con pasión y entusiasmo se pueden lograr todo tipo de objetivos.

También dirijo mi mirada a los inspectores Dr. D. Octavio Aguar Monterde y a D. Eliseo González Abellán, cuya labor inspectora va más allá de la exigible formalmente, y se completa con el apoyo y transmisión de conocimiento de la Industria Farmacéutica.

En representación de todas las personas que he conocido y de las que he aprendido en mi etapa en el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Alicante, quiero recordar a quien fue su presidenta Dña. Fe Ballester Ferrer, reconociendo su entrega a la profesión.

De mi etapa como profesor asociado en la Universidad Miguel Hernández, siempre recordaré y admiraré a la Dra. Dña. Carmen De Felipe Fernández, quien fue Decana de la facultad, me convenció y me dio la oportunidad de hacer algo que fue mi pasión durante más de 13 años.

Hoy también quiero recordar a mis amigos y amigas, a quienes no hace falta nombrar, saben quiénes son y lo importantes que son para mí.

Por último, quiero agradecer y recordar a mi familia, a mis padres Toñina y César y a mis hermanos, quienes me transmitieron sentido de la responsabilidad y disfrute de la vida.

A mis hijos, Marta, Juan y Carlos, quienes me permiten vivir otras vidas con más intensidad que la propia, y por supuesto, a Pepa, su mirada es la mía.

ADAPTACIÓN DEL DIRECTOR TÉCNICO Y DE LOS SISTEMAS DE CALIDAD DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA AL CONSTANTE Y DINÁMICO ENTORNO TÉCNICO Y NORMATIVO QUE LO REGULA

Contenido	Pag.
1.- INTRODUCCIÓN	21
2.- ENTORNO TÉCNICO DE LA INDUSTRIA FARMACEÚTICA.	23
2.1.- BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN. GMP	23
2.2.- GMP y NORMAS DE CORRECTA DOCUMENTACIÓN	25
2.3.- GMP Y VALIDACIONES.	26
2.4.- GMP Y REVISIÓN DE CALIDAD DE PRODUCTO (PQR PRODUCT QUALITY REVIEW)	28
2.5.- GMP Y GESTIÓN DE RIESGOS	29
2.6.- GMP Y DATA INTEGRITY	30
3.- EL ENTORNO NORMATIVO DE LA INDUSTRIA FARMACEÚTICA	33
3.1.- EVOLUCIÓN DE LA DIRECCIÓN TÉCNICA DE LOS LABORATORIOS	33
3.2.- LEY DE PATENTES	36
3.3.- POLITICA DE PRECIOS EN ESPAÑA	40
3.4.- SERIALIZACIÓN	46
3.5.- SISTEMAS INFORMÁTICOS	52
4.- CONCLUSIONES	55

1.- INTRODUCCIÓN

Quizás no sea exagerado afirmar que la profesión Farmacéutica sea una de las más regulada que existe, su normativa es muy compleja y dinámica, está constantemente adaptándose al estado de la técnica.

En el caso concreto de un técnico de industria, el conocimiento de la regulación es vital, pues hay que comprender, aceptar y acatar todas las normas impuestas, pero eso no debe dar lugar a perder su sentido crítico, a la capacidad de hacerse preguntas sobre el fin último de cada una de las normas, sobre su acierto o utilidad, y, sobre todo, a ser capaz de aplicarla con los recursos disponibles.

En mi discurso de ingreso como Académico Correspondiente de esta ilustre ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA, pretendo hacer un recorrido de prácticamente 40 años, sobre el desempeño de un Farmacéutico de Industria para adaptar a su empresa a los cambios, desde dos puntos de vista, el exclusivamente técnico derivado de las Normas de Correcta fabricación, y el normativo, entendido como el traslado de las decisiones políticas al sistema de calidad de una laboratorio.

2.- ENTORNO TÉCNICO DE LA INDUSTRIA FARMACEÚTICA

2.1.- BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN. GMP

Es conocido que los tres requisitos básicos que debe cumplir un medicamento son CALIDAD, SEGURIDAD y EFICACIA.

El desempeño de un técnico en un laboratorio, se centra en uno de ellos, en la CALIDAD.

La calidad puede ser un concepto subjetivo, pero en industria farmacéutica, son un conjunto de preceptos y normas necesarias y obligatorias para producir un medicamento, se conocen como Normas de Correcta Fabricación, por su acrónimo en inglés **GMP**, *Good Manufacturing Practice*

En España, la primera vez que se legisló al respecto fue en la Orden del 19 de abril de 1985 por la que se establecen las normas de

correcta fabricación y control de medicamentos. Era uno de los requisitos fundamentales para la admisión de España en el Mercado Común Europeo. Hasta esa fecha, la producción de medicamentos en España se fundamentaba en el mejor leal saber y entender de los técnicos en sus laboratorios.

Realmente, en España no fueron obligatorias las GMP europeas hasta la publicación de la Ley 25/1990 del medicamento, que trasponía una directiva europea, y que realmente asumimos en la fecha del 7 de octubre de 1992, hace escasamente 31 años.

Pero ¿Qué son las GMP?

Son unas directrices básicas, estructuradas en 9 capítulos y en una serie de anexos.

Las GMP se asemejan a lo que conocemos como Constitución de cualquier país, de ambas emanan las normas y leyes que se deben aplicar y cumplir, y se revisan constantemente, adaptándose al estado de la técnica..

Las primeras GMP europeas publicadas en España en 1992 como tal, constaban de 9 capítulos y 9 directrices complementarias.

Hoy en día, las GMP siguen constando de 9 capítulos totalmente renovados, actualmente además, se incluyen una parte de requisitos básicos para Principios Activos usados como materiales de partida, también 10 documentos específicos relacionados directamente con las GMP, 21 anexos, un glosario y unas directrices GMP específicas para medicamentos de terapia avanzada.

Cualquier párrafo de estas normas, puede suponer toda una vida profesional de un técnico en la Industria Farmacéutica, la Norma te dice lo que es lo que hay que hacer, pero no te explica cómo hacerlo.

Durante estos años, las GMP han evolucionado, estableciéndose diversos hitos, que los técnicos hemos tenido que adaptar, poner en marcha y mantener y que configura el llamado Sistema de Calidad.

Las inspecciones de las Autoridades Sanitarias han ido variando

el foco en lo importante en cada momento, para que de esta forma, la industria farmacéutica pueda mantener su actividad.

Cronológicamente, los focos, las modas, más importantes en GMP han sido los siguientes

2.2.- GMP y NORMAS DE CORRECTA DOCUMENTACIÓN

El aspecto fundamental al que se enfrentaban los técnicos de la industria para cumplir con las GMP, era, y es, asegurar la trazabilidad, con un solo dato, el técnico y el sistema, debe ser capaz de reconstruir absolutamente toda la historia del lote, recopilando todas las evidencias que sean necesarias.

Es imprescindible tener un sistema documental robusto, en donde se integren todo tipo de documentos y registros, especificaciones, fórmula patrón, método patrón, acondicionamiento, instrucciones de análisis, procedimientos, protocolos, acuerdos técnicos, registros e informes, certificados de análisis...

Para no perderse en la espesura, cada técnico en su laboratorio elaboró lo que en su día se conocía como Normas de Correcta Documentación, es decir, el proceso por el cual se asentaba el sistema de calidad de la empresa, en donde se ordenaba, estructuraba y codificaba toda la información, para que fuese fácilmente rastreable.

Las inspecciones de las Autoridades Sanitarias de aquella época, era lo primero que revisaban, tenían que entender cómo estaba organizado el laboratorio, para, posteriormente, comprobar si con un solo dato podían reconstruir la historia de un lote.

Hoy en día, la documentación de un sistema de calidad es de tal magnitud y complejidad, que se hace necesario, como para todo, la ayuda de sistemas informáticos, gestores de la información, de tal

forma que toda la documentación esté disponible, pueda ser mostrada, analizada, revisada y mejorada con facilidad.

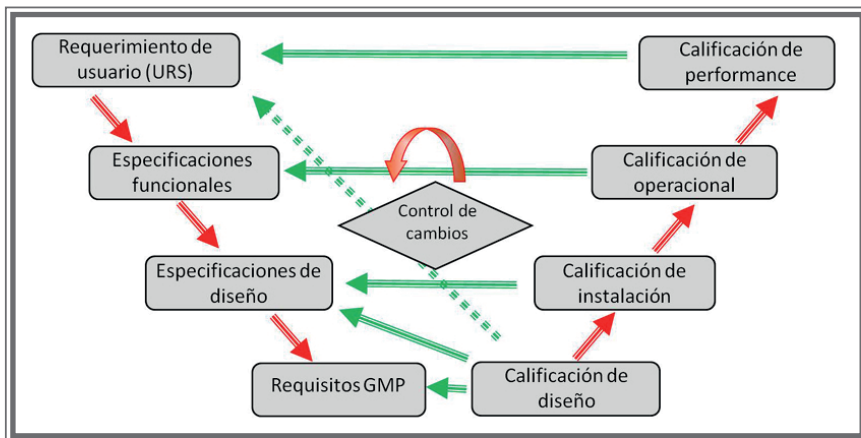
Los programas informáticos, tipo gestores documentales, gestores de planificación empresarial ERP o cualquier otro, son necesarios e imprescindibles en las empresas actuales, no se concibe un técnico que no disponga de dichas habilidades informáticas, no sólo como usuario, si no como parte fundamental en el diseño de esos sistemas informáticos, para que cumplan con las GMP que le son exigibles.

2.3.- GMP Y VALIDACIONES.

Una vez solucionado un sistema documental, el siguiente hito para cumplir con las GMP, era la validación, es decir, todo aquello que intervenga en la fabricación de medicamentos debe ser validado, tiene que haber evidencia científica y documental de que cualquier equipo, proceso o sistema, si se utiliza conforme a lo establecido y aprobado, va a obtener realmente el resultado esperado.

Cualquier desviación o variación de lo establecido, debe ser estudiada y, en su caso, iniciarse una nueva validación, además, cada cierto tiempo se ha de comprobar si lo establecido sigue cumpliendo con lo esperado, y mejorarlo para adaptarlo al estado de la técnica.

La validación no es más que un grupo de documentos, perfectamente establecidos que cualifican un equipo o proceso, generando una serie de acciones que se deben comprobar, una a una, para evidenciar que el sistema actúa conforme a lo esperado.



Fuente <https://www.ingeniarg.com/blog/>

La cualificación y validación debe establecer y proveer evidencia documentada en referencia a:

1. Que los locales, sistemas de soporte, equipamiento y procesos han sido diseñados de acuerdo con los requerimientos para las GMP (cualificación de diseño o DQ);
2. Que han sido construidos e instalados en cumplimiento con las especificaciones de su diseño (cualificación de instalación o IQ);
3. Que operan de acuerdo con las especificaciones de su diseño (cualificación operacional u OQ);
4. Si es así, un proceso específico producirá consistentemente un producto con sus especificaciones predeterminadas y atributos de calidad (validación de proceso, también llamado cualificación de funcionamiento o PQ).

La validación es una herramienta básica del sistema de calidad de los laboratorios. Durante muchos años, este tipo de documentos eran los más auditados, hoy en día están tan establecidos, que, en su caso, se analizan los informes y conclusiones.

2.4.- GMP Y REVISIÓN DE CALIDAD DE PRODUCTO (PQR *PRODUCT QUALITY REVIEW*)

El PQR es una herramienta de calidad específica de la industria farmacéutica, aparece por primera vez en la revisión del capítulo I de las GMP de 2007.

El PQR no es más, ni menos, que un documento en el que se compila y se analiza estadísticamente, la historia no ya de un solo lote de producción, si no que se agrupan todos los datos de todos los lotes producidos en un año, y si no hay lotes suficientes en un año para un análisis estadístico, se integran todos los lotes producidos en dos o más años. Además. Ofrece información acerca de las Autorizaciones de comercialización, estado de los contratos, validaciones de los equipos implicados.

Es una herramienta muy potente, que pone a disposición de las autoridades sanitarias todo lo acontecido en la producción de un medicamento, sin que escape ningún dato, estudiado estadísticamente, que permite concluir si el proceso está bajo control. El concepto de “fuera de especificaciones” quedaba obsoleto, se introducía el concepto de “fuera de tendencia”

Los técnicos de los laboratorios se vieron obligados a agrupar multitud de datos para su análisis estadístico. En principio, se contrataron personas exclusivamente para ello, pues tal era la magnitud de datos y se encontraban tan dispersos en las empresas, que se necesitaba personal con capacidad para localizarlos, integrarlos y analizarlos.

Y volvemos a la necesidad de utilizar sistemas informáticos, pues sin ellos es imposible recopilar la información para ser analizada. Como ya se ha comentado en esta exposición, sin habilidades informáticas de gestión de información, un técnico no tiene cabida en el sistema de calidad, adaptarse al estado de la técnica es primordial.

2.5.- GMP Y GESTIÓN DE RIESGOS

La gestión de Riesgos es otra herramienta de calidad que aparece en 2008 en el capítulo I de las GMP, pero también llegó a ocupar un anexo específico, el anexo 20 de las GMP, hoy desaparecido, pues, al contrario que el PQR, no es una herramienta específica de la Industria Farmacéutica, si no que se utiliza ampliamente en muchos sectores, como aquellos que analizan posibles catástrofes, en los cuerpos y fuerzas de seguridad del estado y, cómo no, en el sector financiero, nuestro perfil ha sido analizado de forma similar cuando nos dan una hipoteca.

En primer lugar, para entender qué es lo que se pretende con esta herramienta, hay que distinguir lo que es un riesgo frente a lo que es un peligro.

El ejemplo más habitual que se utiliza es el de una anaconda, que no deja de ser una serpiente peligrosa, pero el riesgo de que pueda hacerte daño en nuestro entorno, es nulo.

Por lo tanto, la gestión de riesgos no es más que una herramienta preventiva, que te permite anticiparte a los problemas, para ello, cada riesgo tiene que ser valorado numéricamente en una escala con tres aspectos diferentes.

- La **SEVERIDAD**, a mayor gravedad causada por un problema, mayor puntuación
- La **PROBABILIDAD**, a mayor frecuencia de aparición de un problema, mayor puntuación
- La **DETECTABILIDAD**, cuanto más difícil sea detectar un problema, mayor puntuación

Una vez obtenido un valor numérico para un riesgo, sobre todo si es alto, hay que poner en marcha acciones para mitigarlo de alguna forma, volverlo a calcular y comprobar si ha disminuido a niveles acep-

tables y controlables.

Hoy en día, la industria farmacéutica no toma ningún tipo de decisión si antes no ha realizado un análisis de riesgos, pues, el sistema de calidad se fundamenta en evidencias.

2.6.- GMP Y DATA INTEGRITY

Las *warning letters* emitidas por la FDA tras las inspecciones realizadas en los años 2013-2014 a laboratorios situados en India, pusieron el foco en este tema.

Lo que se encontraron fue que los datos incluidos en registros de todo tipo, no se correspondían con la realidad, o no podían ser verificados de forma inequívoca, así, tuvieron que rechazar las conclusiones de multitud de ensayos clínicos por que no se encontraba seguridad en los datos, había errores en valores de analíticas de pacientes o en criterios de inclusión o exclusión, fallaban hasta en la edad de los pacientes reclutados.

Los mismos fallos se encontraron en muchas fabricaciones de lotes que tuvieron que ser retirados del mercado americano, pues no se podía asegurar que las especificaciones se cumplían.

El problema fundamental a resolver se centraba en asegurar la calidad de los datos introducidos en la documentación relacionada con los productos farmacéuticos, en garantizar su integridad tanto en formato papel como electrónico, pues son datos críticos, se hacía necesaria una nueva norma.

En 2016 se publicó el primer borrador de la guía “Integridad de datos y cumplimiento GMP”, que se consensuó, actualizó y se aceptó como definitivo a finales de 2018.

Se introduce el concepto ALCOA, atendiendo a las carencias de *Data Integrity* que se detectan en diferentes inspecciones.

El concepto **ALCOA** es hoy común en la industria farmacéutica. Son unos principios básicos recomendados tanto por la FDA como por la EMA, para asegurar la buena gestión de los datos.

Para cumplir con la integridad de datos en el sector farmacéutico la información suministrada por cualquier dato introducido en cualquier registro debe ser:

(A) **Atribuible**: significa que debe quedar trazado quien creó el registro, cuándo y por qué. Asimismo, se debe saber si la generación del dato fue por una modificación o creación.

(L) **Legible**: el registro debe ser permanente y comprensible. Además, debe estar accesible durante todo su ciclo de vida.

(C) **Contemporáneo**: el registro debe realizarse en el momento en que se lleva a cabo una actividad. No hacerlo oportunamente podría afectar la precisión del registro, ya que hay detalles que se pueden olvidar.

(O) **Original**: el primer registro del dato, con su contenido original, debe conservarse siempre.

(A) **Accurate** (exactos, precisos): los datos no deben contener errores y además deben ser completos, veraces y reflejar de manera precisa la observación.

Desde 2018, continúan siendo muy numerosas las desviaciones y observaciones sobre integridad de datos que aparecen en las inspecciones, y que pueden encontrarse en la revisión de informes de incumplimiento.

Como se ha visto, la evolución de las GMP ha sido de tal magnitud durante estos años, que los técnicos nos hemos visto envueltos en un cambio de paradigma, pues la revisión constante de los sistemas de calidad por parte de las Autoridades y todo tipo de organismos públicos y privados implica que el trabajo de un técnico no se limite a demostrar que se cumple con la norma, parece que se haya invertido la carga de la prueba, un técnico tiene que demostrar su inocencia y la de su empresa, pues está sometido a un interrogatorio perpetuo.

En mi etapa como profesor universitario, explicaba a los alumnos que el espíritu de las GMP es cumplir con la norma con los recursos disponibles, y que estos siempre son limitados, por lo que hay que ser hábil para optimizarlos.

Las auditorías externas, tanto de las Autoridades Sanitarias como de los clientes, son una oportunidad de aprendizaje fantástica, y el técnico auditado debe entender que quien revisa un Sistema de Calidad quiera aportar algo a ese sistema.

Asemejando las GMP con el arte de la pintura, cuando contemplamos una obra maestra, la vemos acabada, pues el autor así lo ha decidido, pero... ¿cabe una pincelada más? Seguro que sí, pero si todos opinan, y el autor asume todas las opiniones, se puede encontrar con que su obra se ha modificado, y lo que es peor, se ha modificado tanto que no se parece al original.

Ese es el trabajo de un técnico frente a las inspecciones, se debe escuchar y tener en cuenta todas las recomendaciones, pero hay que defender el sistema y el criterio técnico si es correcto, en definitiva, si no es necesaria una pincelada más, no debe darse.

3.- EL ENTORNO NORMATIVO DE LA INDUSTRIA FARMACEÚTICA

En cualquier caso, el desempeño de un Técnico de un laboratorio debe ir más allá de las normas técnicas, pues existen multitud de Reglamentos, Leyes, Reales Decretos, Órdenes ministeriales que se deben interpretar, cumplir, y trasladar a la empresa, aunque en determinados casos tengan un sentido ideológico, coyuntural o político. Un técnico nunca debe ser escéptico, pero tampoco debe abandonar su sentido crítico.

3.1.- EVOLUCIÓN DE LA DIRECCIÓN TÉCNICA DE LOS LABORATORIOS

La *Ley 25/1990* del medicamento adaptaba por fin a España a la legislación europea e internacional en materia de medicamentos, y en su artículo 70, incluía la obligatoriedad de la figura del Director Técnico, y en su artículo 75 describía, de forma somera, las condiciones que debía cumplir: ser licenciado en Farmacia u otro título superior igual-

mente cualificado con la normativa vigente, además, tenía que tener la experiencia profesional en fabricación y control de calidad que reglamentariamente se determinase.

En otras palabras, en España, al igual que ya ocurría en Europa, dejaba de ser obligatorio que el puesto de Director Técnico fuese ocupado exclusivamente por un farmacéutico, algo que era más o menos revolucionario para la época. También se reconocía, de forma más o menos implícita, que no había una formación específica para que un licenciado en farmacia pudiese optar a ese puesto, evidentemente, la elección era de la empresa, y esta debía optar con alguien con experiencia.

Dos años más tarde se publicó el *RD 1564/1992* que regulaba los Laboratorios, se matizaban, sustancialmente los requisitos del Director Técnico. En su artículo 7.1, además de la titulación obligaba a tener una experiencia de al menos dos años en un laboratorio fabricante.

Pero lo verdaderamente curioso, era el **artículo 7.2**, exclusivo de España, en el que, independientemente de la titulación, quienes aspiraran a ser Directores Técnicos de laboratorios, debían acreditar, literalmente *“formación teórico-práctica en las siguientes disciplinas, re-frendadas por la autoridad académica universitaria”* y se listaban 12 disciplinas/asignaturas que, curiosamente, sólo se estudiaban en el plan académico de la licenciatura de Farmacia, de tal forma que, si un médico, químico, veterinario o biólogo quería cursarlas, sólo podía hacerlo matriculándose en una Facultad de Farmacia, convalidando el resto de las asignaturas y obteniendo entonces el título de licenciado farmacia. La posibilidad de que otras profesiones ocuparan la Dirección Técnica era prácticamente imposible.

En esos años, empezaron a tener auge asociaciones como AEFI, Asociación Española de Farmacéuticos de Industria, preocupadas por la formación y por la profesión, su objetivo era, entre otros, formar y disponer de la una amplia red de profesionales.

Ante la ausencia de formación reglada y oficial en Industria Farmacéutica, muchos compañeros de profesión fundaron empresas de formación específica, que ofrecían másteres privados, facilitando el ingreso de jóvenes profesionales a las empresas.

Estos másteres daban una visión general del desempeño de un técnico en un Laboratorio Farmacéutico, para poder acceder a cualquiera de sus departamentos, y, tras años de trabajo, poder asumir la Dirección Técnica, pero esta formación no está reconocida con un título oficial.

La publicación del *RD 402/1997* sobre la obtención del título en Farmacia Industrial y Galénica, permitió a los profesionales que llevaban años trabajando en la Industria Farmacéutica optar al título de especialista, y ver reconocida de forma oficial su esfuerzo y preparación, en circunstancias no siempre favorables, para la formación. Los tiempos estaban cambiando, tal fue así que en la convocatoria de formación de especialistas farmacéuticos, también conocidos como FIR, del curso 2003–2004, apareció por primera vez la ESPECIALIDAD EN FARMACIA INDUSTRIAL Y GALÉNICA.

Por fin se reconocía oficialmente la profesión farmacéutica en industria, como profesionales sanitarios que somos. Ahora sólo quedaba mejorar.

Desde 2003 hasta 2015, se han formado vía FIR y tienen su título de especialista oficial 479 personas, además, las empresas formadoras que ofrecen másteres en industria farmacéutica no paran de crecer y ofertar cada día más plazas, la Industria Farmacéutica acoge a miles de profesionales con muy alta cualificación y enormes posibilidades de desarrollo.

Pero ¿Cuál es la realidad profesional en 2023?

En primer lugar, está en vigor el *RD 824/2010*, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, y respecto a la cualificación del Director Técnico, en su artículo 17, conserva la esencia del *RD 1564/1992*, dificultando el acceso a la Dirección Técnica a otras titulaciones distintas a la de Farmacia.

Por otro lado, la publicación del *Real Decreto 639/2014* por el que se regula la troncalidad indica textualmente que *“A partir de la convocatoria de pruebas selectivas 2015 para acceso al 2016 a plazas de formación sanitaria especializada, no se ofertarán plazas en formación en régimen de alumnado de las especialidades: ... (entre otras), Farmacia Industrial y Galénica...”*

Este RD elimina de un plumazo una especialidad de la que muchos nos sentimos orgullosos, y por la que hemos luchado desde hace años, por el simple hecho de que no se acomoda al ejercicio hospitalario, sin tener en cuenta que constituye una de las partes esenciales de la profesión farmacéutica.

Me resisto a asumir la situación actual de las titulaciones oficiales de las especialidades de Farmacia Industrial y Galénica, y de Análisis y Control de Medicamentos y Drogas, son necesarias, deben reglarse, fomentarse e incluirse en la formación de quien quiera optar a la Dirección Técnica de un Laboratorio Farmacéutico, y, por qué no, abrirse a otro tipo de titulaciones sanitarias.

3.2.- LEY DE PATENTES

En 1977, el presidente del gobierno Adolfo Suárez solicitó oficialmente la adhesión de España a la CEE. El 12 de junio de 1985, se firmó el Tratado de Adhesión en Madrid, pero la integración efectiva de España en la Comunidad Económica Europea no se produjo hasta el 1 de enero de 1986.

Adaptarse a la normativa europea supuso una reconversión industrial profunda. En algunos sectores fue dramática, no hay más que recordar la convulsión que vivió la industria siderúrgica o minera.

Sin embargo, los políticos de entonces supieron entender que la Industria Farmacéutica española era un sector estratégico que había que proteger, darle tiempo, en definitiva, defenderla. Prepararon la normativa para que la industria nacional se adaptase para el cambio sin convulsiones.

Fue entonces cuando empezó a trascender la importancia de los técnicos de la Industria Farmacéutica. Hasta entonces, su labor se limitaba a producir productos con la mejor calidad posible, poniendo en marcha equipos de producción y control más o menos complejos, la in-

tervención de los técnico en otros aspecto empresariales, estratégicos, era residual. Pero desde ese momento, la estrategia de muchos laboratorios, empezó a depender de la capacidad del técnico de entender y aplicar la normativa.

Pongámonos en situación

La legislación española sobre patentes, hasta el año 1986, estaba amparada por el Estatuto de la propiedad Industrial de 1929. El Estatuto prohibía patentar los productos químicos, tan sólo recogía y amparaba la patente de procedimiento.

La obtención de una patente no es más que un documento en el que se otorga, oficialmente, el derecho para explotar, de forma exclusiva, una determinada invención. En la Industria Farmacéutica cabía pues, referirse a dos tipos de patente:

- **Patente de producto.** Protege un nuevo producto y sus efectos terapéuticos, sea cual sea el procedimiento, la vía de obtención con la que se ha obtenido, se protege el resultado o producto final.
- **Patente de procedimiento.** Es la protección de una vía de síntesis concreta, la vía de obtención de una molécula. Este tipo de patente es débil, pues no permite impedir la comercialización, por parte de otra compañía farmacéutica, del mismo producto final obtenido por otra vía diferente.

Este matiz fue el que permitió que España pudiera tener en su arsenal terapéutico medicamentos más o menos innovadores fabricados por la industria nacional. Quienes vivimos esa época, recordamos los medicamentos copia, también llamados “*me too*”.

Sin esas condiciones, la entrada en España en el mercado común en 1986 podría dar lugar a acabar con la Industria Farmacéutica española, nuestro país todavía no estaba preparado para competir en un mercado global, no daba tiempo a adaptarse y podría dejar a España en una posición delicada en un futuro cercano, futuro en el que hoy estamos.

En las negociaciones para la entrada de España en el Mercado Común Europeo, se consiguió un aplazamiento de 6 años, y así, la publicación de la *Ley 11/1986*, de Patentes, incluyó diversas disposiciones transitorias, entre ellas, la disposición transitoria primera, que dice textualmente:

1. No serán patentables las invenciones de productos químicos y farmacéuticos antes del 7 de octubre de 1992.

Simplemente, por dar algunos números del grado de éxito de esta medida

En 1985, el número de laboratorios que había en España era de 365. En ese tiempo, fueron muchas las multinacionales que se instalaron en España, construyendo plantas de producción. En 1996 quedaban 337, sólo se perdieron 28 laboratorios. Según la fuente STATISTA, en 2020 hay 139 laboratorios instalados en nuestro país, todos ellos con su continuidad, más o menos asegurada.

Los técnicos que vivimos esos años recordamos la urgencia de conseguir principios activos que librasen las patentes, preparar los procesos productivos y generar la documentación para presentar los llamados “registros” hoy llamados Autorizaciones de Comercialización, teníamos 6 años para adaptarnos, y sin medicamentos que registrar o autorizar, no hubiese sido posible.

Independientemente de lo que pasó en aquella época, es evidente que la normativa internacional en materia de patentes de medicamentos, permite la investigación y el retorno de la inversión a los laboratorios. Sin ella, realmente no habría avances, pues si no se protege la propiedad industrial e intelectual de manera adecuada, se dificulta el progreso.

El periodo de protección de una patente es de 20 años ampliable a 25, pero el tiempo empieza a contar en el momento que se patenta una molécula con posibilidades, que puede tardar 12, 15 años en salir al mercado, eso si tiene éxito, por lo que escasamente se dispone de entre 4 y 6 años de protección efectiva.

Por lo tanto, la importancia de precio del medicamento es vital, debe permitir recuperar la inversión, obtener beneficios, y que el siste-

ma de financiación de medicamentos de los países no se resienta.

Durante mi etapa como profesor universitario, explicaba esta situación a los alumnos, y les ponía en la tesitura de tener que opinar sobre las patentes en materia de medicamentos. El objetivo era prepararles para la crítica.

Ponía como ejemplo lo ocurrido en los años 80 y 90, cuando el SIDA hacía estragos. La Industria Farmacéutica puso en marcha todos los recursos y los antivirales crecieron exponencialmente, incluso hubo litigiosidad entre empresas en cuanto a las patentes, pero lo cierto es que tras unos años, el arsenal terapéutico era mucho más que esperanzador, las empresas recuperaron lo invertido, y llegados a este punto preguntaba a los alumnos ¿Se deben anular las patentes para facilitar el acceso a los medicamentos a toda la población mundial?

La respuesta solía ser unánime, claro que sí, hay que poner a disposición de la población los medicamentos, lo importante es la salud, lo demás es accesorio.

La siguiente pregunta que formulaba era... Si vosotros tuvieseis la capacidad de decisión en un laboratorio farmacéutico, ¿invertiríais en investigación si no hay protección, si no se recupera lo invertido?

Con esa pregunta, el silencio también era unánime.

La profesión farmacéutica suele estar bien valorada por la sociedad, excepto cuando trasciende de la parte profesional a la parte económica. Recuerdo a un buen amigo, colega de profesión en la industria, que me decía... Cuando en las noticias oigas hablar de “las farmacéuticas” échate a temblar.

Los profesionales farmacéuticos debemos entender muy bien nuestro entorno, para asumir las críticas, y tener la suficiente preparación para rebatirlas.

Sin recursos económicos no hay investigación, sin investigación no hay progreso, sin progreso no es posible conseguir recursos económicos para seguir investigando.

Las leyes de patentes han entendido esta realidad, y mantienen un delicado equilibrio para que el sistema fluya, para que aparezcan

nuevos fármacos a un precio que haga sostenible un sistema de financiación, de la habilidad de los legisladores depende que ese equilibrio no se rompa.

3.3.- POLITICA DE PRECIOS EN ESPAÑA

El sistema sanitario español en materia de financiación de medicamentos, y la inestabilidad del sistema de precios de referencia son, sencillamente, patológicos.

Para abaratar los precios, los gobiernos trasladan la presión financiera al sector. El sistema aguanta de momento, lo preocupante es que no hay la más mínima intención de hacer grandes consensos que nos permitan unas reglas del juego justas y duraderas.

Esta tensión provoca concentración empresarial, que no es esencialmente buena, pues puede conducir a un monopolio.

Para analizar el actual sistema de precios, tenemos que remontarnos a la *Ley 25/1990*.

En su artículo 18.3 entre otras obligaciones del etiquetado, debía consignarse el precio y el código nacional, que, por otro lado, están ligados entre sí, pues para la facturación del Sistema Nacional de Salud, mediante el conocido como cupón precinto, se incluye un código EAN 13 que relacionaba un determinado Código Nacional con su precio.

En el artículo 90 se hacía mención por primera vez a la sustitución por el farmacéutico de medicamentos genéricos, aunque todavía no existían.

En el artículo 94 se separaba en trámites distintos, la Autorización de Comercialización y la financiación y precio por parte del Sistema de Salud, se encontraban en el mercado medicamentos con igual composición y vía de administración con precios distintos.

En los artículos desde el 100 al 104, se ponían las bases de la intervención, los gobiernos son los que ponen el precio a los medicamentos y deciden si los financian, el precio así establecido pasa a ser un “precio industrial máximo”, también se decide y legisla sobre los márgenes en distribución y farmacias.

La lectura hoy en día de los artículos 101.2 y 104 sobre revisión de precios, no deja de ser curiosa, pues son artículos que, en el periodo inflacionista en que fueron escritos, daban margen para solicitar aumentos de precios conforme a la coyuntura económica. En la legislación actual se ha invertido el espíritu de este texto, y se utiliza para todo lo contrario, para que los precios de los medicamentos puedan modificarse a la baja año a año, independientemente de que los costes de aprovisionamiento aumenten, o que vivamos en un periodo inflacionista, se da por hecho un axioma falso, se asume que el tiempo siempre abarata la producción.

Pero estas reglas del juego volvieron a cambiar tras la publicación de la *LEY 13/1996* de medidas fiscales, para acompañar los presupuestos de 1997. El conocido como sistema de precios de referencia actual se introduce en nuestra legislación por la puerta de atrás, mediante una Ley de acompañamiento a presupuestos, que no es más que una trampa legal para que al gobierno de turno le salgan las cuentas.

Las medidas de contención del gasto se han tomado sin tener en cuenta al sector.

Han pasado 25 años desde la creación de la política de precios de referencia, debería estar consolidado, pero no es así, ha sufrido multitud de modificaciones de gran calado, hoy en día no es un marco estable, predecible y se impide una convivencia pacífica con él. Los laboratorios, y, por lo tanto, sus técnicos, lo único que hemos podido hacer es adaptarnos.

En el año 2012, el sistema ya había sido modificado por normas de rango de Ley en 8 ocasiones, 4 de ellas mediante Leyes, y 4 mediante Reales Decretos-Leyes, alguna sin haberse puesto en práctica, Además se han dictado 2 Reales Decretos de desarrollo, el primero modificado 2 veces y el segundo, anulado por el Tribunal Supremo.

Además, anualmente se publica la Orden de precios de Referencia, calculando nuevamente los precios y modificándolos a la baja.

También ha habido 2 Reales Decreto Ley que han modificado los márgenes de oficinas de farmacia y almacenes.

Todo esto genera una inestabilidad sin precedentes con una alta litigiosidad.

En sus inicios, la política de precios permitió la existencia de genéricos en España, se crean los llamados “conjuntos homogéneos”, se limita la financiación pública entre las alternativas bioequivalentes, de tal forma que solo son financiadas aquellas que no superen el precio establecido, pero permitía al paciente pagar la diferencia.

El conjunto homogéneo se definía como aquellos medicamentos bioequivalentes entre sí, debían tener al menos un genérico (patente caducada), el mismo principio activo, la misma vía de administración, y, muy importante, la misma forma farmacéutica.

El precio de referencia se calculaba como la media ponderada de los precios de aquellas presentaciones que alcanzaran una cuota de mercado en el año anterior, de al menos 20% y el farmacéutico debía sustituir el medicamento prescrito si era de precio superior al de referencia, pero se daba al paciente la opción de pagar la diferencia. La reducción del precio del medicamento era voluntaria para los laboratorios.

Tras esta primera andadura, se publicó la *Ley 16/2003* de 28 de mayo, de cohesión y calidad del sistema Nacional de Salud, lo que supuso un cambio radical y nos ha llevado al caos actual.

En primer lugar, el concepto de “conjunto homogéneo” pasó a ser simplemente “conjunto”, un matiz perverso, pues se eliminaba de la definición la forma farmacéutica.

Los precios se calculan por la vía de administración, da igual si es un comprimido o una cápsula de liberación prolongada, o una jeringa tradicional o una pluma, los costes de producción entre las distintas formas farmacéuticas no son ni parecidos, de momento, las innovaciones galénicas quedan excluidas.

El cálculo del precio se realiza por la media aritmética de los tres costes/tratamiento/día menores, calculados por la Dosis Diaria Definida (DDD).

La DDD es la dosis diaria media de mantenimiento en la principal indicación prevista para un medicamento y una vía de administración determinada, es calculada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y no ha sido creada precisamente para calcular los precios de los medicamentos.

Por lo tanto, el precio de referencia será el que tienen las presentaciones más baratas con la misma vía de administración, excluyendo la forma farmacéutica, daba igual que estuviesen comercializados o no, o que su cuota de mercado fuese ridícula, y se excluían la gran mayoría de innovaciones galénicas.

Y, por último, la Ley de cohesión promovió una reducción coactiva de precios, pues dentro del conjunto, los medicamentos no pueden superar el precio de referencia, si se supera, dejan de estar financiados y, por lo tanto, fuera del mercado.

Durante esos años, y hasta el 2006, el mercado farmacéutico español vivió la etapa más caótica que se pueda imaginar, y los técnicos de los laboratorios tuvieron que ingeniárselas para adaptarse rápidamente, para que sus empresas no sufriesen todavía más la presión financiera, y pudieran seguir en el mercado.

Cada vez que se producía una variación en el precio, tanto por modificación de márgenes como por la aplicación de los precios de referencia, que llegaban a reducciones del 60%, al estar este incluido en el etiquetado, obligaba a retirar absolutamente todo el estocaje que había en el canal, que era devuelto a los laboratorios para que en sus instalaciones se re-etiquetasen y se reintegrasen al canal, exigiendo los correspondientes abonos de factura.

La norma generó problemas de suministro de medicamentos esenciales, se produjeron unos costes de transporte brutales, hubo que habilitar sistemas de re-etiquetado, con el preceptivo cumplimiento de normas, contratando a personal específico y colapsando la rutina habitual de la industria en la producción de medicamentos.

El re-etiquetado del precio puede parecer baladí, pero la solución técnica es compleja.

En primer lugar, no hay máquina capaz de etiquetar automáticamente algo tan pequeño en una caja, por otro lado, la variabilidad de tamaños de cartonajes obliga a multitud de tamaños en las etiquetas, pues deben de ocupar el espacio preciso para que no tape el resto de la información, el riesgo de error es enorme.

En segundo lugar, está la calidad de la etiqueta en sí, pues debe tener la información indeleble, y disponer de un adhesivo lo suficientemente fuerte como para que no pueda despegarse, y si se hace, que arrastre la capa externa del cartonaje. Todo esto era de aplicación al día siguiente de la publicación de RD Ley.

Durante esa época, se dieron circunstancias curiosas pues era mucho más rentable devolver los medicamentos que dispensarlos, tan solo había que retirar la etiqueta.

Además, el sistema dio lugar a una competencia desleal entre laboratorios. La norma solo financia el precio menor, los otros precios están fuera del mercado. Algunos laboratorios aprovecharon esta circunstancia para ser, durante unos meses y de forma exclusiva, los únicos financiados por el sistema de salud, con el consiguiente pelotazo para las arcas de su empresa, bastaba con solicitar un precio uno o dos céntimos menor que precio de referencia y se excluía durante un tiempo a los competidores del mercado.

Tras esos años, se publicó la *ley 29/2006* de garantías y uso racional del medicamento, que, por fin, en su artículo 15.4, se eliminaba la obligación de incluir el precio en el etiquetado del medicamento, poniendo fin a un sinsentido legislativo fruto de la desidia y la falta de consenso con el sector.

Pero tengo que decir que eliminar la obligación de incluir el precio en el etiquetado, hubo que lucharla, pues en absolutamente todos los borradores del proyecto de dicha Ley, en el artículo 15.4 seguía apareciendo como obligatorio incluir el precio del medicamento en el etiquetado, no era problema de los legisladores, no parecía importar el descontrol del mercado de medicamentos.

Como es sabido, para ratificar una ley es preceptivo el trámite de información pública, para que las asociaciones reconocidas por la ley puedan participar y opinar sobre ella. El CGCOF dispuso de todos los borradores, que trasladó a los Colegios provinciales. Desde este Colegio de Farmacéuticos de Alicante, siempre se instó sobre la necesidad de eliminar el precio en el etiquetado, y me consta, porque lo viví primera persona, que el gobierno sólo accedió a eliminarlo de la ley en el último borrador.

Hoy en día, todos los conjuntos tienen el mismo precio, tanto innovadores como genéricos o genéricos con marca, no hay una política real para cambiar un sistema, se trata de tener el menor precio, y que pueda ser intervenido y disminuido todos los años, poniendo en peligro la continuidad de muchos principios activos por su baja rentabilidad.

Si alguien se pregunta cómo es posible que en el mercado español sigan existiendo esos medicamentos con precios ridículos, la respuesta está en que los laboratorios no son libres para dejar de comercializar un medicamento, necesitan solicitar expresamente a las Autoridades Sanitarias su revocación, y esta puede ser admitida o rechazada.

Los problemas de suministro de medicamentos que sufrimos desde hace unos años, se producen por multitud de circunstancias, pero a nadie se le puede escapar que una de ellas, quizás la más importante, se produce por la política de precios, e impacta directamente en aquellos medicamentos que tienen precios irrisorios.

Al menos, hoy en día, la constante reducción de los precios de los medicamentos no implica devoluciones masivas, tan sólo impacta en el valor de almacenes y en cálculos de rentabilidad de los procesos productivos y en la continuidad sin sobresaltos en el mercado.

3.4.- SERIALIZACIÓN

Es evidente la preocupación de las Autoridades Sanitarias para evitar que se cuele en el mercado medicamentos falsificados. La AEMPS ha participado en actuaciones sobre la venta ilegal de medicamentos a través de Internet en el ámbito internacional, que es donde se encuentra el mayor peligro. Estas actuaciones se realizan también en coordinación con los Cuerpos y Fuerzas de Seguridad del Estado, así como con otras Autoridades Sanitarias tanto nacionales como internacionales.

En junio de 2011, se publicó en el Diario Oficial de la Unión Europea, la *DIRECTIVA 2011/62/UE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano, en lo relativo a la prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal.*

En octubre de 2015 se completa la directiva y se publica el *REGLAMENTO DELEGADO (UE) 2016/161 DE LA COMISIÓN*, estableciendo disposiciones detalladas relativas a los dispositivos de seguridad que figuran en el envase de los medicamentos de uso humano.

En ellas se describen las medidas de seguridad que debe tener implantadas el sector farmacéutico en el mercado europeo para evitar la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal, estas son:

- La colocación de un dispositivo físico anti-manipulación en cada unidad producida
- La impresión de un identificador único en el envase, conocido como Número de Serie, para permitir la identificación individual de cada unidad producida.

Toda esta normativa se sustanció el 9 de febrero de 2019, fecha en la que se empezaron a comercializar los medicamentos con el iden-

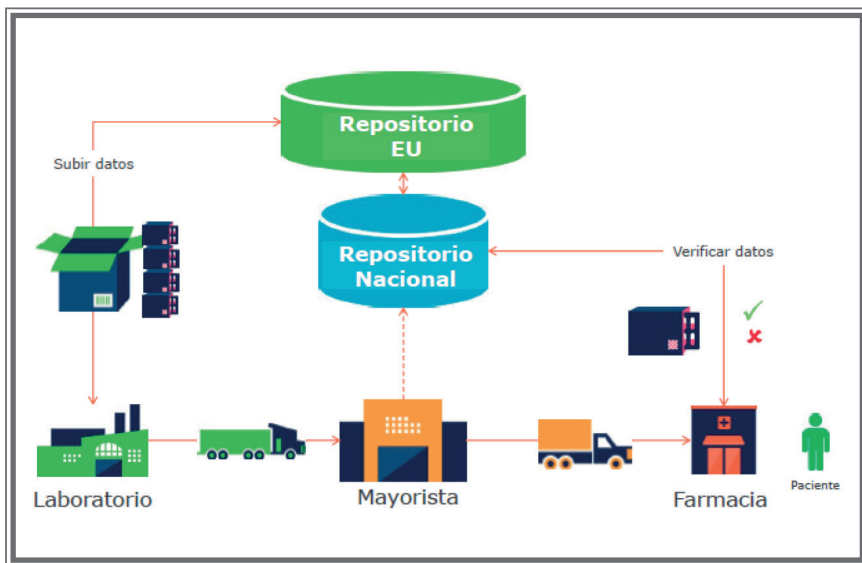
tificador único que hoy todos conocemos, y con dispositivos de seguridad que impedían la manipulación de los medicamentos.



Cada medicamento debe llevar impreso el *Product Code* o EAN 13 que identifica al medicamento, y está relacionado con su código nacional, el lote, la caducidad y el *Serial Number* o SN que individualiza a la unidad del lote producido, además del código QR que lleva toda esta información.

En el periodo comprendido entre el 10 de octubre de 2015, en donde se publica la norma y el 9 de febrero de 2019 en donde se implanta en Europa, se desarrolló, sin lugar a dudas, el mayor proyecto en el que se ha visto inmersa la Industria Farmacéutica europea en toda su historia, implicándose todo el sector, farmacias, distribución, laboratorios, administraciones públicas y organismos como los Colegios de Farmacéuticos.

Hoy en día el flujo de información es ingente, cada unidad fabricada lleva un identificador único cuya información emana de los laboratorios fabricantes, y se pone a disposición del organismo delegado de verificación europeo, conocido como EMVO, quien traslada la información a los sistemas de verificación nacionales, en España el SEVEM, quien a su vez se conecta con las farmacias a través de la plataforma NODOFARMA, para que, en el momento de dispensar un medicamento, se capture la imagen del código QR, se traslade la información de vuelta, para obtener la respuesta sobre la legalidad del medicamento dispensado y se desactive el número de serie, todo ello en milisegundos.



En España, este sistema todavía no está mayoritariamente implantado en los Hospitales Públicos, que también tienen la obligación de desactivar los nº de serie de los medicamentos utilizados en sus instalaciones.

La adaptación a este proceso en los laboratorios, ha recaído en manos de los técnicos, que tenían que hacer realidad un Reglamento Delegado ininteligible, con multitud de lagunas y dudas, en un periodo record de tan sólo 3 años y 4 meses. Había que generar una información nueva, trasladarla a una imagen y ofrecerla a los nodos de verificación de manera inequívoca, en el que se hace necesaria la participación de al menos 6 sistemas informáticos distintos que tienen que interpretar la información de manera correcta.

Evidentemente, los técnicos fuimos conscientes de que ningún laboratorio, por sí sólo, podía cumplir con la normativa, se hace necesario el concurso de nuevos actores en la cadena y tener en cuenta nuevos tipos de empresas que todavía no existían, y el más que necesario concurso de los departamentos informáticos, pues ahí radica la complejidad de sistema.

El proceso seguido por los técnicos fue más o menos así.

En primer lugar, hubo que rediseñar todos los cartonajes de los medicamentos, había que hacerle un sitio para poder incluir los nuevos datos variables. Esto parece sencillo, pero nada más lejos de la realidad, el proceso se culmina con la solicitud de autorización de los nuevos diseños, que están incluidos en la Autorizaciones de Comercialización y tienen que ser aprobados, pagando la preceptiva tasa.

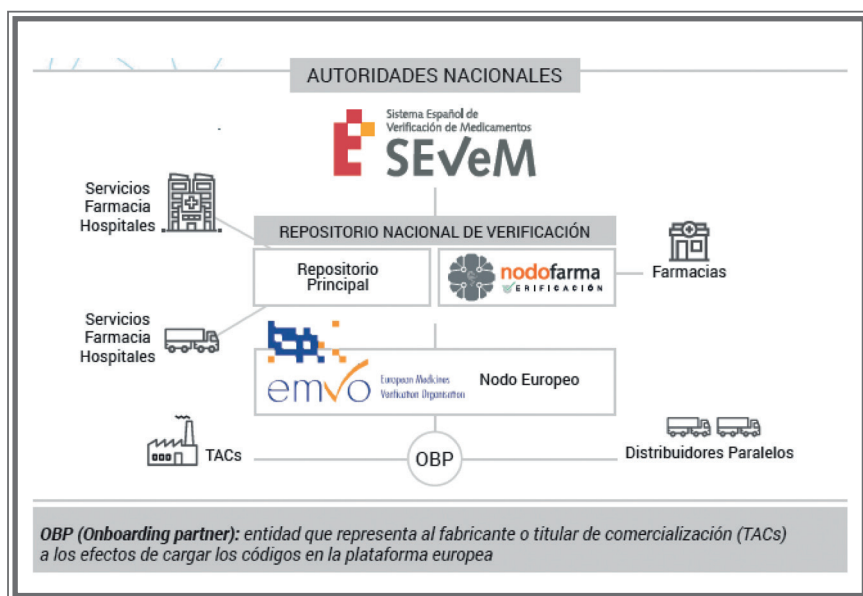
En segundo lugar, había que modificar las líneas de acondicionamiento, introduciendo en cada una de ellas nuevos equipos capaces de generar e imprimir la información requerida, así como introducir sistemas anti-manipulación. Hubo una carrera tremenda, pues no había capacidad suficiente para producir los equipos necesarios en el tiempo requerido, además, era necesario validarlos y comprobar que no habría errores, sobre todo con la generación del nº de serie y su impresión, que a su vez se tiene que ajustar a unos estándares de calidad definidos por normas ISO.

Como dato, por cada línea de acondicionamiento existente en los laboratorios europeos, se invirtieron una media de 300.000 euros.

En tercer lugar, había que conectar el programa informático de cada equipo a los programas de gestión de los laboratorios, conocidos como ERP. Cada programa habla un idioma, y los equipos de serialización tienen que recoger la información sobre el nº de lote, la caducidad y en código de producto, así como las unidades reales que se producen de ese lote, traducir a otro lenguaje e imprimir con la calidad exigible.

En cuarto lugar, surge una nueva necesidad, los laboratorios tienen que generar los números de serie, de forma tal que no haya posibilidad de repetirlos, teniendo en cuenta que cualquier rechazo en la línea debe producir también el rechazo de los datos asociados, además, hay que preparar toda esa información para trasladarla al Nodo Europeo de verificación.

Aparece un nuevo actor indispensable en todo este proceso, son los *On Boarding Partners* (OBP), que son plataformas informáticas intermedias que se encargan de ofrecer números de serie en cantidad suficiente para cada lote, traducir a otro idioma informático toda la información, empaquetarla y enviarla al EMVO traducida para su sistema.



Además, las OBPs se encargan también de la comunicación y traspaso de datos entre laboratorios, pues la fabricación por terceros es práctica habitual en la industria, y el obligado a trasladar los datos es el comercializador, pero quien los genera realmente es el fabricante.

Las OBPs son imprescindibles, pues son las encargadas de implementar todos los cambios, mejoras y adaptaciones que requiere el EMVO para cumplir su función, que se producen semanalmente, y que tiene que ofrecer sus servicios las 24 horas de los 365 días. La contratación de los OBPs genera un coste anual muy importante en los laboratorios, sin su concurso, los medicamentos que produzca un laboratorio no pueden ponerse en el mercado.

Esa información se traslada al EMVO, quien en ese momento dispone de absolutamente todos los datos de producción de todos los laboratorios.

Los datos, ya propiedad de EMVO, se trasladan al SEVeM, ambos organismos se financian por el sector, principalmente por los laboratorios.

Todo este sistema se ha trasladado al sector, y a la población en general, como una necesidad. Es necesario evitar la introducción de medicamentos falsos en el mercado.

Pero, excluidas las falsificaciones que se encuentran en internet ¿Cuántos medicamentos falsificados se han encontrado en el mercado español, en su cadena de suministro legal, en los últimos 25 años?

La respuesta es que no ha habido ninguno.

El sector de los medicamentos en España y Europa está muy regulado, se basa en la legalidad de los clientes y proveedores. Los laboratorios sólo pueden suministrar medicamentos a quienes tengan la autorización para distribuirlos (almacenes) o dispensarlos (Farmacias y Hospitales) y debemos asegurarnos y obtener las evidencias de su autorización, a su vez, tanto las farmacias como los almacenes distribuidores solo pueden proveerse de empresas debidamente autorizadas, también tienen que recabar las evidencias de ello. Cualquier adquisición fuera del sector es un delito. El sistema es tan robusto que en todo este tiempo no ha fallado en España.

La serialización ha solucionado un problema que no existía, pero ha supuesto a las administraciones públicas la posibilidad de tener toda la información sobre la producción de medicamentos en Europa, junto con el control de estocaje a tiempo real de todo el arsenal terapéutico disponible, siendo además financiado por los laboratorios. Por otro lado, esa información no es accesible a los laboratorios, que no pueden utilizarla para optimizar los stocks y evitar posibles problemas de suministro. La información es poder.

Como es sabido, hay medicamentos en España con un precio ridículo, al que ahora se le incluyen los costes de serialización. En 2018 los laboratorios trasladamos más de una vez a la administración la posibilidad de no serializar medicamentos con PVP menores de una cantidad, 2 o 3 euros, puesto que, a esos precios, no existe la más mínima posibilidad de falsificación, sencillamente, porque a los malos no les saldría rentable el esfuerzo. La respuesta siempre fue negativa, hoy en día, en España sólo están excluidos los medicamentos no sujetos a receta médica, no financiados y algunas otras excepciones que aparecen en el Reglamento.

El sistema es robusto, y las administraciones públicas ya están pensando en ampliarlo, está en proyecto eliminar el cupón precinto y trasladar la información sobre el precio a los códigos QR, de tal forma que el sistema de facturación se realice informáticamente y a tiempo real.

Esperemos que la seguridad de los datos sea lo suficientemente elevada como para que ningún Hacker pueda acceder a los sistemas.

3.5.- SISTEMAS INFORMÁTICOS

Actualmente, el desempeño de un técnico de Garantía de calidad y del Director Técnico no se comprende sin el conocimiento de las distintas aplicaciones informáticas, tanto internas del laboratorio, en las que tiene que intervenir en su diseño, como en las externas, derivadas de las comunicaciones con las Autoridades Sanitarias, y con cualquier otra entidad pública o privada.

Este tipo de aplicaciones son más o menos complejas, pero básicamente todas tienen el mismo objetivo, el administrado o usuario es el responsable de gestionarlas de forma correcta, si se equivoca u olvida rellenar un campo, o utiliza caracteres no entendidos por la aplicación, se puede encontrar con un verdadero problema, que puede dar lugar a una revocación, pérdida de una autorización, una sanción o una imposibilidad de poner un lote en el mercado.

No es el momento de listar la multitud de aplicaciones externas que se deben gestionar, pero a modo de ejemplo, expongo un problema real que se está produciendo.

Desde el pasado 28 de enero de 2022, los laboratorios deben asegurarse de que los detalles relacionados con su organización, como el nombre y la dirección, deben estar correctamente registrados en el **Servicio de Gestión de Organizaciones** (OMS, por sus siglas en inglés) de la EMA.

Si no están correctamente subidos, o no son exactamente coincidentes con los de otras aplicaciones, es imposible gestionar trámites como:

- Autorización y modificación de laboratorio farmacéutico fabricante o importador de medicamentos (MIA)
- Actuaciones inspectoras individualizadas de Normas de Correcta Fabricación y Buenas Prácticas de Distribución (NCF)
- Certificado de cumplimiento de normas de correcta fabricación (NCF) de medicamentos o principios activos
- Registro de fabricante, importador o distribuidor de sustancias activas (RUESA)

Uno de los grandes problemas se encuentra en la interpretación informática, pues no es lo mismo introducir el nombre de la empresa con las siglas SA, que si introduces las siglas S.A. separadas por puntos, o si pones un espacio indebido, si algo no está exactamente igual en todas las aplicaciones, no pueden comunicarse entre sí, y los efectos pueden ser devastadores.

Conforme a lo dispuesto en la *Ley del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas (Ley 39/2015)*, se hace obligatoria la utilización de sistemas informáticos para la comunicación con la Administración pública. Las notificaciones por medios electrónicos se entenderán realizadas en el momento en que se produzca el acceso a su contenido a través del Sistema de Notificaciones Electrónicas por Comparecencia, no pudiéndose acceder al contenido del mismo de forma previa por otra vía.

Dicho de otro modo, aquellas empresas que no dispongan de técnicos con capacidad para gestionar estas aplicaciones, pueden considerarse excluidos del sistema.

También es cierto que las nuevas generaciones de técnicos que actualmente desempeñan su labor en los laboratorios, tienen esas habilidades, por lo que el futuro está asegurado.

No quiero terminar sin hacer referencia a la Inteligencia Artificial, no soy capaz a imaginar los avances que en materia de medicamentos veremos en un futuro, y en la oportunidad que tendrán los técnicos de la Industria Farmacéutica para mejorar y facilitar su trabajo.

En el escaso contacto personal que he tenido con la IA, he sido consciente que, para obtener una respuesta adecuada, la habilidad está en trasladar la información, trasladar la pregunta al sistema de forma correcta e inequívoca, lo que resulta realmente difícil si no tienes una preparación y unos conocimientos que sólo se consiguen con estudio y esfuerzo personal.

No me cabe duda que las generaciones futuras sabrán trasladar las preguntas adecuadas a esta revolucionaria herramienta.

4.- CONCLUSIONES

El desempeño de los técnicos en Calidad de la Industria Farmacéutica debe ir más allá del cumplimiento en la aplicación de las normas de carácter técnico y normativo.

Los Sistemas de Calidad de la Industria Farmacéutica se gestionan mediante aplicaciones informáticas de todo tipo, es esencial el concurso de los técnicos en el diseño y modificaciones de los programas informáticos, que sólo serán adecuados si son capaces de cumplir los requerimientos GMP, y debe demostrarse mediante las pertinentes validaciones.

Los técnicos están obligados a conocer y comprender toda la normativa que le es aplicable al entorno en el que desarrolla su actividad, para trasladar dicho conocimiento y participar en la estrategia empresarial.

Las comunicaciones y el traspaso de información con las distintas Administraciones y organismos públicos y privados deben gestionarse desde el punto de vista técnico.

La formación continuada es esencial en el proceso de adaptación de los técnicos al constante y dinámico entorno normativo que lo regula.

MUCHAS GRACIAS

