

Estrategia para el establecimiento de las especificaciones de calidad en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana, Cuba

✉ Carlos A García, Gudelia Pérez, Criseys Peña, Mercedes Ortega, Marisel Quintana, Jamilet Miranda

Dirección de Calidad, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Ave 31 e/ 158 y 190, Playa. AP 6162, CP 10600, Ciudad de La Habana, Cuba. Telf.: (53-7) 21 8466; Fax: (53-7) 33 8008; E-mail: gudelia.perez@cigb.edu.cu

RESUMEN

El establecimiento de las especificaciones de calidad es un paso importante en el desarrollo de un nuevo producto biofarmacéutico, y constituyen un compromiso legal con las autoridades regulatorias en el campo de los medicamentos. En el trabajo se presenta la estrategia seguida en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana, Cuba para el establecimiento de las especificaciones de calidad. Se consideran las particularidades de este Centro y la diversidad de sus líneas de producción para garantizar la aplicación general de estas especificaciones. Se muestran las opciones empleadas para el manejo automatizado de toda la información y su distribución a las diferentes áreas del citado Centro. Se aprobaron 2 703 especificaciones de calidad distribuidas en 13 categorías. La organización y establecimiento de las especificaciones de calidad son requisitos para el cumplimiento de las buenas prácticas de producción y de laboratorios de control en una empresa biofarmacéutica, y son parte esencial de la estrategia general de control destinada a garantizar la calidad y uniformidad de los productos que oferta.

Palabras claves: aseguramiento de la calidad, documentación, buenas prácticas de laboratorio, buenas prácticas de producción

Biotecnología Aplicada 2001;18:211-215

ABSTRACT

Strategy for Setting the Quality Specifications at the Center for Genetic Engineering and Biotechnology in Havana, Cuba. Setting quality specifications is an important step in the development of a new pharmaceutical product and they represent a legal commitment with drug regulatory authorities. The strategy for the establishment of quality specifications at the Center for Genetic Engineering and biotechnology in Havana, Cuba, and the analysis of the different aspects that must be taken into account are presented. The options for the automated handling of the information derived and its distribution to the concerned areas are also shown. The specifications system is a requirement for good manufacturing practice and good control laboratory practice compliance in a biopharmaceutical company and constitutes an essential component of the total control strategy designed to ensure the quality and consistency of its products.

Keywords: documentation, good manufacturing practice, good laboratory practice, quality assurance

Introducción

La especificación de calidad constituye la fuente primaria de información para un elemento o producto determinado, puesto que describe en detalle las características que debe cumplir para que se considere aceptable para el uso propuesto. En el caso de los medicamentos, es una vía para proteger a los pacientes, garantizando la seguridad y eficacia de los productos [1, 2]. La especificación de calidad como documento, incluye las referencias a los procedimientos analíticos, los criterios de aceptación apropiados según el elemento de que se trate, con límites numéricos, cualitativos o de otro tipo, además de un conjunto de información adicional relevante que depende del tipo de elemento o producto, ya sean componentes, productos intermedios, productos terminados, u otros productos o materiales que lo requieran [3].

En relación con los materiales, es importante su clasificación en críticos y no críticos. El material crítico es aquel que forma parte del producto final, o está en contacto directo con el producto durante el proceso de producción. Son críticos también todos los materiales que puedan afectar la calidad, eficacia o seguridad del

producto final y otros que son esenciales en la determinación de su calidad, como, por ejemplo, los reactivos usados como patrones, resinas empacadas en columnas analíticas y sustratos propios de las pruebas de potencia. Dentro de los materiales no críticos están todos aquellos no incluidos en la categoría anterior, aunque es necesario definir sus especificaciones.

La definición de las especificaciones de calidad es la tarea más difícil que debe enfrentar el área de aseguramiento de la calidad, y es dentro de sus responsabilidades, la que tiene el mayor impacto en el centro de investigaciones científicas, la compañía o la empresa, ya que establecer especificaciones de calidad inadecuadas puede tener consecuencias perjudiciales, incluso a largo plazo, y ocasionar dificultades técnicas y reglamentarias en el proceso de desarrollo y aprobación de un medicamento o producto biofarmacéutico[2].

La organización de las especificaciones de calidad como sistema integral implica armonizar los criterios y requerimientos de las diferentes áreas involucradas, conocer los requisitos reglamentados y las capacidades reales de los procesos productivos y analíticos, analizar

1. DeSain C. Documentation basics: part number specifications. *BioPharm* 1991; 4(7):24-7.

2. Cohen J, Busch M. Setting biopharmaceutical specifications. *BioPharm* 1998;11(8):38-42.

3. International conference on harmonization. ICH Topic Q6B: "Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products". Step 4 (effective on 10 march 1999).

los posibles conflictos o contradicciones que se generen con una óptica racional y objetiva, y satisfacer las necesidades tanto de los clientes y productores como de las agencias reguladoras [1]. Por otra parte, como documento básico para el cumplimiento de las buenas prácticas de producción y de laboratorio, se deben seguir las normas establecidas para su elaboración y manejo dentro del sistema de documentación vigente en la institución de que se trate [5, 6].

En este trabajo se presenta la estrategia seguida para el establecimiento de las especificaciones de calidad en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, (CIGB) de La Habana, Cuba, así como la definición de los documentos que mantienen este sistema de manera integral. Se presentan, además, las opciones desarrolladas para el manejo automatizado de toda la información que se genera, y el acceso a la misma por las áreas involucradas empleando la Intranet disponible. Se hace un análisis de diferentes situaciones que se deben tener en cuenta para el establecimiento de las especificaciones de calidad con un enfoque multidisciplinario.

El CIGB es una institución científica donde se combinan actividades de investigación, desarrollo y producción, y que abarca líneas tan disímiles de productos como proteínas de origen recombinante destinadas a la salud humana y animal, con fines y aplicaciones muy variadas; hemoderivados y juegos de reactivos de diagnóstico, entre otros, de ahí que la organización de las especificaciones de calidad sea una tarea bien compleja y en la que participan áreas como Aseguramiento de la Calidad, Control Analítico, Producción, Compras, Almacén y Registros y Regulaciones.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio de los procesos de producción en el CIGB para identificar cada uno de los elementos que debían tener definidas sus especificaciones de calidad, por su implicación directa o indirecta sobre la calidad, seguridad y eficacia de los productos finales de esos procesos, o por la necesidad de que se controlen y garanticen sus atributos o características de calidad. Se analizaron tanto los procesos de producción y de control analítico como los procesos auxiliares.

Se precisó la forma más adecuada de agrupación o clasificación de esos elementos en diferentes categorías, algunas de las cuales fueron definidas por el área de Aseguramiento de la Calidad para garantizar la homogeneidad del criterio de clasificación en las áreas del CIGB. Se incluyó el concepto de crítico y no crítico, según el efecto potencial de estos elementos sobre el producto y el proceso [7]. Se definió un sistema de codificación para la identificación inequívoca de cada elemento en cada categoría.

Para regular el manejo y organización de este sistema se elaboró y aprobó un procedimiento patrón de operación (PPO), que se distribuyó a todas las áreas del Centro relacionadas con esta actividad.

Se definieron las áreas responsables de la elaboración de las especificaciones como documento, en los formatos establecidos, considerando la incidencia de cada área en el uso del elemento en cuestión.

Para el manejo automatizado de toda la información se crearon bases de datos en Microsoft Access. Se desarrolló un software de búsqueda en *active server pages* (ASP) para recuperar dicha información y se empleó la

red de automatización (Intranet) existente en el CIGB para hacer llegar a todas las áreas la información necesaria sobre las especificaciones de calidad.

Resultados y Discusión

El sistema de codificación seleccionado estableció que cada especificación de calidad se identificaría por un código compuesto de dos letras: NP, que significa número de parte, y un conjunto de hasta cinco dígitos. Esta codificación sería de aplicación general para todas las áreas del CIGB.

Los nombres y códigos asociados de las 13 categorías resultantes, fueron los siguientes:

001	-	999	→	Materias primas y reactivos críticos
1000	-	1999	→	Componentes críticos
2000	-	3999	→	Cepas y bancos microbianos
4000	-	4999	→	Productos intermedios
5000	-	5999	→	Productos finales
6000	-	7999	→	Soluciones y medios de cultivo críticos
8000	-	8999	→	Materias primas y reactivos no críticos
9000	-	9999	→	Componentes no críticos
10000	-	11999	→	Material de envase secundario y empaque
12000	-	13999	→	Soluciones y medios de cultivo no críticos
14000	-	14999	→	Animales de ensayo
15000	-	15999	→	Líneas y bancos celulares
17000	-	17999	→	Áreas limpias

El área de Aseguramiento de la Calidad, definió las siguientes categorías:

Componentes: aquellos materiales que están en contacto directo con el producto, pero no se encuentran incluidos dentro del equipamiento principal y/o se compran al mismo fabricante. En esta categoría se incluyen los materiales de envase primarios (bulbos, tapas, etc), como componentes críticos.

Productos intermedios: cualquier material fabricado, mezclado, combinado o derivado de una reacción, que se genera durante el proceso de producción y tiene un período de almacenamiento definido, o que debe reunir ciertas características de calidad para poder seguir el proceso. Cada producto intermedio lleva un número de parte que lo identifica. Aquí se incluye la materia prima activa (MPA) de los diferentes productos.

Material de envase secundario y empaque: aquel material (incluyendo material impreso) empleado en el envasado de un producto farmacéutico; dentro de ellos se incluyen las etiquetas, los estuches individuales y múltiples, los prospectos, así como los materiales empleados para proteger al producto durante la transportación.

El código asignado a cada elemento lo identifica de manera inequívoca en cada categoría sobre la base de los criterios definidos para ello, como se muestra en los siguientes ejemplos:

Para la categoría de materias primas y reactivos se tomaron como criterios las diferentes calidades y grado de hidratación, a cada una le corresponde un código específico entre los asociados a cada categoría, igualmente se procede con los ejemplos que se describen a continuación:

Componentes: diferente tamaño, capacidad o característica

Soluciones y medios de cultivo: diferente composición, pH u otra característica.

4. Davis GC, Murphy JR, Weisman DA, Andersen SW, Hofer JD. Rational approaches to specifications setting: an opportunity for harmonization. *Pharmaceutical Technology* 1996;September:110-8.

5. Pérez G, Peña C, Quintana M, Rodríguez P, Cinza AM, Rosales I. Establecimiento de un sistema de documentación para el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación y de laboratorio en el CIGB y su control automatizado. *Biotecnología Aplicada* 1994;11(1):91-4.

6. Vasilevsky M, Cherry CW. Documentation requirements in the biotechnology industry. *BioPharm* 1990;3(9):32-5.

7. DeSain C. Documentation basics: part numbers. *BioPharm* 1991;4(6):28-35.

Cepas y bancos de células o microorganismos: en dependencia del tipo, suministrador, fuente de obtención o sus características específicas.

Productos intermedios y finales: de acuerdo a la proteína o principio activo y a la presentación.

Material de envase secundario y empaque: según el producto a envasar o empacar y sus presentaciones, el idioma de la etiqueta, el color y la forma de envase.

Animales: según el tipo, peso corporal, edad u otras particularidades.

Áreas limpias: según la clasificación y los parámetros relacionados así como el tipo específico de operación que se realiza.

La emisión del PPO permitió definir, entre otros aspectos:

- Las responsabilidades de las áreas involucradas.
- La clasificación de los elementos en las diferentes categorías y las normas para su codificación.
- Las particularidades de cada categoría así como la información que debe contener la especificación de calidad como tal.
- Los mecanismos para la asignación de códigos por Aseguramiento de la Calidad y su control como documento básico del Sistema de Documentación.
- Los modelos, con un formato relativamente homogéneo, pero diseñados para registrar la información referente a la especificación de calidad de manera apropiada y específica para cada categoría.
- Instrucciones generales para la elaboración de las especificaciones de calidad para cada grupo de elementos.

Se aprobaron por Aseguramiento de la Calidad 2 703 especificaciones de calidad, distribuidas en las 13 categorías (Tabla).

En la Figura 1 se muestra el modelo diseñado para registrar la información correspondiente a las especificaciones de calidad de los productos finales de los procesos que se llevan a cabo en el CIGB.

Los usuarios en las diferentes áreas y mediante el acceso a la Intranet pueden visualizar la información actualizada sobre las especificaciones de calidad vigentes, que incluye para cada una de ellas: el código o número de parte, el nombre del elemento en cuestión,

la edición vigente, la calidad, las áreas de responsabilidad o usuarios, y la fecha de aprobación.

El sistema diseñado para el manejo automatizado de la información ofrece varias opciones de búsquedas en dependencia del interés y necesidades del usuario, y permite la impresión de la información actualizada sobre las especificaciones de calidad. Esto agiliza los trámites en el manejo de dichas especificaciones, además de garantizar que el usuario pueda acceder a la información de manera inmediata.

En el desarrollo de esta actividad se han confrontado situaciones de diversa índole que indican la conveniencia del análisis multidisciplinario para su solución. Con esta forma de trabajo se ha adquirido experiencia en los aspectos siguientes:

- La definición de las especificaciones de calidad conlleva la participación de diferentes áreas: Aseguramiento de la Calidad, Control de Calidad (área analítica), Producción, Compras, Almacén y Registros y Regulaciones, cada una con sus intereses y puntos de vista particulares. Es necesario que el análisis se haga con un enfoque lógico y objetivo, para no correr el riesgo de subestimar o sobreestimar los requerimientos de calidad, lo cual tiene consecuencias desfavorables. En el caso de los materiales o insumos que se adquieren de proveedores externos a la empresa, se debe lograr la armonización de los intereses particulares de los usuarios (entiéndase productor del medicamento y comprador de insumos), los proveedores de esos insumos y las funciones de Control de la Calidad y Aseguramiento de la Calidad, tanto del proveedor como del comprador [8].

En la Figura 2 se representan de forma esquemática los intereses fundamentales de esas áreas o entidades.

- Complejidad de los procesos biotecnológicos, donde se emplean tecnologías de ADN recombinante que involucran a organismos vivos. Esto introduce la necesidad de métodos no tradicionales para cuantificar contaminantes, productos de degradación y otros compuestos [3]. La caracterización de este tipo de productos incluye la determinación de propiedades físico-químicas e inmunológicas, actividad biológica, pureza e impurezas. Los criterios de aceptación deben establecerse en base a los datos obtenidos de la caracterización de los lotes que se fabricaron para los estudios preclínicos y clínicos y para demostrar la consistencia del proceso productivo, así como datos derivados de la etapa de investigación y desarrollo (I + D), como son los referidos a los estudios de estabilidad de la proteína o producto en su presentación final, y al desarrollo de los métodos analíticos necesarios. De aquí la importancia de conservar en la forma adecuada toda la información que se genera a lo largo del ciclo de vida de estos productos, ya que ésta servirá de base para la correcta definición de las especificaciones de calidad correspondientes.
- Las especificaciones o atributos de calidad están directamente relacionadas con los métodos analíticos empleados para su medición. Hay que tener en cuenta la correspondencia entre la capacidad o variabilidad del método analítico y los límites de aceptación que se definen en las especificaciones: los límites no pueden ser más estrechos que el rango de

Tabla. Estado actual del sistema de números de parte en el cigb.

Categoría	Nombre	NP aprobados
1	Materias primas y reactivos críticos	257
2	Componentes críticos	94
3	Cepas y bancos microbianos	18
4	Productos intermedios.	181
5	Productos finales	41
6	Soluciones y medios de cultivo críticos	372
7	Reactivos no críticos	576
8	Componentes no críticos	13
9	Material de envase secundario y empaque	350
10	Soluciones y medios de cultivo no críticos	738
11	Animales de ensayo	14
12	Líneas y bancos celulares	8
13	Áreas limpias	41
Total		2703

NP, número de parte

8. Del Tito BJ, Tremblay MA, Shadle PJ. Qualification of raw materials for clinical biopharmaceutical manufacturing. *Pharmaceutical Technology Europe* 1997; February: 44-8.


 Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología		SIC*-034	PPO [†] 4.10.046.92
		Edición 04	Pág __ de __
Especificación de producto final			
Nombre:		NP 000	
Calidad:		Edición 00	
Firma comercial	Suministrador	No. catálogo	Unidad
Datos generales			
Apariencia física:			
Dosificación por unidad de presentación:			
Condiciones de almacenamiento:			
Tiempo de vencimiento:			
Tamaño de la muestra:			
Tamaño de la muestra de retención:			
Precauciones en la manipulación:			
Composición			
Presentación			
Envase primario		Envase secundario	
Pruebas que se realizan	Referencia	Límites de aceptación	
Observaciones:			
Realizado por: _____		Firma: _____	
Departamento: _____		Firma: _____	
Aprobado por: _____		Fecha: ____ / ____ / ____	
Cargo: _____			

Figura 1. Modelo para la especificación de calidad de los productos finales. *, sistema informativo de calidad; †, procedimiento patrón de operación.

variación del método de ensayo. Esto está relacionado directamente con la necesidad de validación de dichos métodos [2, 4], donde se deben tener en cuenta todos los factores que puedan aportar variabilidad al método analítico.

También puede ocurrir que el método analítico empleado para obtener un dato en específico sobre la proteína analizada cambie (por ejemplo, de una cuantificación de proteína total a un ensayo cromatográfico) como resultado de la evolución constante de las herramientas analíticas existentes, lo cual requiere un análisis cuidadoso para garantizar que las especificaciones que se hayan establecido se mantengan en concordancia con el método en vigor; sobre todo con respecto a la variabilidad permisible y a los límites de aceptación. Ocurre con frecuencia que a medida que el producto va atravesando las diferentes etapas en su desarrollo y concepción, las técnicas analíticas empleadas para su caracterización también evolucionan, y esto conlleva la necesidad de comprobar la correlación de los datos obtenidos con esas técnicas, a través de todas esas etapas del ciclo de vida del producto.

- El establecimiento adecuado y racional de las especificaciones de calidad depende del nivel de conocimiento y dominio que exista sobre el proceso productivo (desde su etapa de diseño) y su capacidad para ofrecer un producto de

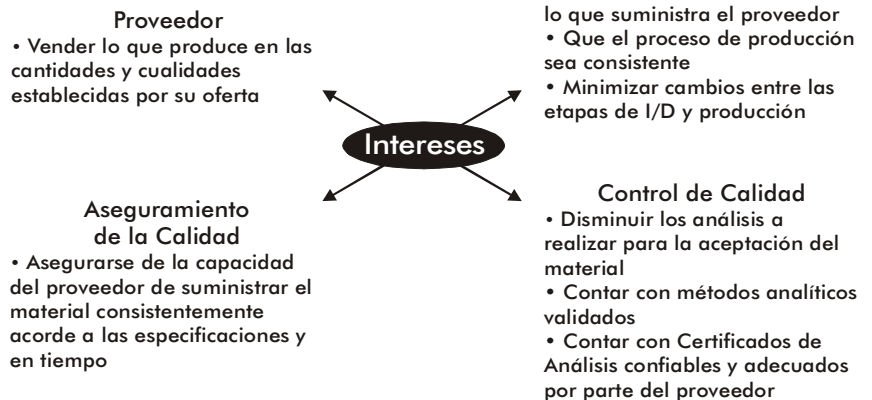


Figura 2. Intereses principales del usuario, proveedor y funciones del área de Aseguramiento y Control de la Calidad, con respecto a las especificaciones de calidad de los insumos del proceso productivo.

manera consistente y reproducible, que cumpla con dichas especificaciones. Los controles realizados en etapas críticas intermedias del proceso de producción pueden llevar a la eliminación de ensayos al producto final, racionalizando los recursos analíticos necesarios. Por otra parte, los estudios de remoción de impurezas a lo largo del proceso productivo (como parte de su validación) pueden justificar la no inclusión de ensayos al producto final para cuantificar el nivel residual de esas impurezas en dicho producto. Por tanto, toda la información que se obtenga sobre el proceso productivo, desde la etapa de I + D hasta la comercialización del producto final debe tomarse como base para establecer de manera lógica y adecuada las especificaciones de calidad de todos los elementos que lo requieran, como parte o resultado de ese proceso.

- Las especificaciones de calidad pueden sufrir variaciones, por diversas causas como la necesidad de cumplir con las regulaciones vigentes o cambios por parte de los proveedores. Por otra parte, en la etapa de I + D las especificaciones tienen, por lo general, un carácter provisional, y al pasar a la etapa productiva se llega a una definición más precisa de los criterios de aceptación reflejadas en las mismas, sobre la base de la información acumulada. Además, al introducir cambios en el proceso pro-

ductivo es necesario reanalizar las especificaciones de calidad de los productos intermedios y finales; es decir, si se siguen cumpliendo o si se introducen otros elementos a evaluar, como, por ejemplo, nuevos aditivos.

Hemos comprobado que en el proceso de establecimiento de las especificaciones de calidad es necesario considerar el conjunto de factores mencionados con anterioridad, a los que se debe dar una solución adecuada y práctica, ya que se ha demostrado que errores en el manejo de este sistema pueden tener consecuencias significativas de tipo técnico o reglamentario, incluso a largo plazo.

Conclusiones

Los fabricantes de productos biofarmacéuticos deben enfrentar con un enfoque científico, el reto que representa la definición y manejo adecuados de las especificaciones de calidad en general, como parte de una estrategia global dirigida al cumplimiento de las buenas prácticas aplicables y al establecimiento de un sistema de la calidad, como vía para garantizar la calidad y consistencia de los productos ofertados.

En el CIGB se logró implementar un procedimiento general para el establecimiento de las especificaciones de calidad teniendo en cuenta el alto nivel de complejidad y la diversidad de líneas de trabajo.

Recibido en mayo del 2001. Aprobado en mayo del 2001.

Cultivos transgénicos: hechos y desafíos

Albert Sasson

ISBN 959-235-019-1

Precio: \$18.00 USD

¡Próximamente!

Los productos agrícolas constituyen la base de la alimentación del hombre y los animales que éste emplea en beneficio propio. El surgimiento de la ingeniería genética introdujo la posibilidad de manipular cualidades de las plantas de una manera más asequible para todos los países y con un potencial realmente insospechable. La obtención de plantas transgénicas con nuevas propiedades, aunque es factible económicamente, presenta diversos riesgos y tiene implicaciones éticas y de regulación que deben ser analizadas con cautela.

Albert Sasson aborda ampliamente, con información actualizada, las especies de plantas que han sido modificadas genéticamente y las tendencias en este campo, su contribución al mercado internacional y los aspectos de percepción pública de los productos agrícolas transgénicos, en un libro de lenguaje claro y sencillo que trata un tema de amplio debate internacional en la actualidad. Sin dudas, esta monografía será de gran utilidad a todos los profesionales que trabajan en el sector agropecuario y a aquellos que laboran en las entidades reguladoras que velan por la conservación de la diversidad biológica existente.

Entre otros temas...

- ❖ Especies de cultivo transformadas
- ❖ Iniciativas sobre el genoma de las plantas
- ❖ Las tierras de cultivo y los valores del mercado
- ❖ La aceptación del público
- ❖ Aspectos regulatorios de la liberación de cultivos transgénicos
- ❖ Tendencias globales en las investigaciones sobre cultivos transgénicos