

J. Ignacio Vilà. Doctor en Farmacia. Director
Industrial Grupo Reig Jofre

La fabricación de medicamentos por laboratorios especializados (CMOs, "Contract Manufacturing Organizations") diferentes a los comercializadores, es un hecho cada vez más habitual en el sector farmacéutico. Se entiende como tal la relación contractual que se establece entre dos laboratorios y por la cual **el laboratorio contratado asume la responsabilidad de la fabricación y/o control de una o más especialidades** del laboratorio contratante. En España surge como actividad regulada dentro de la industria farmacéutica tras la promulgación de la Ley del Medicamento a principios de la década de los noventa.

Fabricación para terceros: causas más frecuentes y etapas del proceso

Este sector industrial ha desarrollado un notable crecimiento, calculándose que el mercado a nivel mundial es de unos 78 billones de USD al año en operaciones de fabricación y acondicionamiento.

Los motivos que llevan a un laboratorio a decidir externalizar la fabricación de una especialidad farmacéutica pueden ser diversos, aunque de un modo general se pueden agrupar en los siguientes apartados:

• Aspectos normativos

El incremento en los niveles de exigencia de cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación (NCF) que regulan la fabricación de especialidades farmacéuticas en sus diferentes formas (sólidos, semisólidos, líquidos orales, inyectables, etc.) y determinados principios activos (hormonales, penicilánicos, cefalosporinas, etc.) y la consiguiente presión inspectora de las Autoridades Sanita-

rias, ha favorecido el flujo de subcontratación en la fabricación de medicamentos hacia laboratorios especializados por parte de los laboratorios titulares/comercializadores de dichas especialidades, ante la dificultad de cumplir dichos aspectos normativos. Un ejemplo representativo es la subcontratación de especialidades conteniendo principios activos beta-lactámicos que requieren instalaciones de fabricación completamente segregadas.

• Racionalización industrial

El descenso en los precios de venta de muchos medicamentos como consecuencia de la aparición de sus correspondientes genéricos y la consiguiente disminución de los márgenes, ha incrementado la importancia del coste industrial de los medicamentos. Ello ha provocado, junto con otros factores tales como el aumento en la competencia,

que muchos laboratorios se hayan replanteado su estrategia industrial, considerando la posibilidad de subcontratar la fabricación de determinadas especialidades de su vademécum con el fin de intentar mantener sus niveles de rentabilidad al tener un menor coste con respecto a si son fabricados internamente.

• Fusiones/adquisiciones entre laboratorios

Los procesos de concentración entre laboratorios –tan frecuente en los últimos veinte años– han favorecido los procesos de transferencia de plantas de producción de medicamentos a antiguos directivos por procesos de M.B.O. ("Management By Out") o de venta a grupos especializados en la fabricación para terceros, manteniéndose generalmente la fabricación de las especialidades en la planta transferida por un cierto número de años con el fin de favorecer su viabilidad y el

consiguiente mantenimiento de los puestos de trabajo.

• Capacidades

El incremento en las necesidades de fabricación para un determinado producto o la necesidad de cubrir posibles riesgos en la cadena de suministro son factores que pueden incidir en la decisión de subcontratar la fabricación de una especialidad farmacéutica.

• Necesidades tecnológicas

La falta de ciertos equipos/maquinaria o la necesidad de una determinada tecnología de fabricación (por ej. comprimidos de liberación retardada, parches transdérmicos, viales liofilizados, productos biotecnológicos, etc.) han hecho imprescindible la subcontratación de laboratorios especializados en esas tecnologías para poder cubrir dichas necesidades de fabricación.

• Estratégicos

En la última década ha sido muy frecuente la aparición de laboratorios dedicados únicamente al desarrollo o a la comercialización de medicamentos y que han optado estratégicamente por la subcontratación para el resto de operaciones, entre ellas la fabricación. Un ejemplo representativo son los laboratorios especializados en medicamentos genéricos en los que muchas de sus especialidades son fabricadas por otros laboratorios.

Fases de un proceso de subcontratación

En el momento en que un laboratorio decide subcontratar la fabricación de una o varias de sus especialidades farmacéuticas, se suceden una serie de etapas con un orden más o menos preestablecido, aunque ello no signifique que, en algunos casos, se puedan solapar. Estas son:

• Evaluación previa del posible fabricante

En este proceso se tiene en cuenta una serie de requisitos, tales como:

- Calidad adecuada: Tanto en lo referente al cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación (NCF) frente a las auditorías de las Autoridades Sanitarias ("Certificado de NCF") del país donde esté registrada la especialidad como en lo que respecta a las exigencias del Manual de Calidad del laboratorio titular que desea subcontratar la fabricación.
- Precios competitivos: La actual presión de los gobiernos europeos sobre el gasto sanitario y, en consecuencia, sobre los precios de los medicamentos, ha provocado

una exigencia a nivel de precio a los laboratorios fabricantes que, en muchos casos, son difíciles de cumplir. La colaboración de todas las partes implicadas, incluidas las Autoridades Sanitarias, junto con procesos de mejora continua e innovación, es la única solución viable para que los fabricantes puedan hacer frente a estas exigencias de precio del mercado que hagan viable la comercialización de los productos por los laboratorios titulares.

- Suministro fiable: Es decir, el aprovisionamiento de los productos en las cantidades y en el tiempo solicitado por el contratante.
- Servicio orientado al cliente: La consideración de que el laboratorio fabricante tenga la estructura adecuada para cubrir las necesidades del contratante en cualquiera de las fases (inicial, transferencia, fabricación continuada) que se suceden dentro de un proceso de cambio de lugar de fabricación, es un factor cada vez más importante en el proceso de decisión.

• Contacto inicial: Acuerdo de confidencialidad

Por regla general, los primeros contactos entre los laboratorios fabricante y contratante se establecen telefónicamente o vía e-mail. A través de los mismos, se comenta de una forma general las características del producto a fabricar: características del principio activo, forma farmacéutica, operaciones a realizar (producción y/o acondicionamiento, etc.), tamaño de lote, etc. El posible laboratorio fabricante confirma o desestima el trabajo planteado. En caso afirmativo, se procede a la firma de un "Acuerdo de Confidencialidad" entre los dos laboratorios y que permite el intercambio de información más o menos detallada, salvaguardándose con ellos los intereses ("Know how") del laboratorio titular de la especialidad.

- Requerimientos para el laboratorio contratante. Oferta

Una vez firmado el Acuerdo de Confidencialidad, el laboratorio contratante procede a enviar información más detallada, tal como:

- Tipo de proceso a contratar (fabricación y/o acondicionamiento y/o control).
- Nombre del principio activo de la especialidad. Requerimientos de Seguridad.
- Presentación o presentación y características de los mismos (por ej. n° comprimidos por blister y n° blisters por estuche).

- Muestras de producto, si las hubiera.
- N° unidades al año a fabricar.
- Tamaño de lote.
- Parte II del Expediente de Registro de la especialidad, que incluye la descripción de la metódica de fabricación y control así como las especificaciones de materia prima, excipientes, materiales de acondicionamiento y producto acabado.
- Requerimientos de validación (analíticos, proceso, etc.) y de estudios de estabilidad.

El laboratorio fabricante, en base a la información recibida, evalúa internamente las



posibilidades y limitaciones que pudiera tener asumir la fabricación solicitada. En base a ello, envía una oferta al laboratorio contratante con los condicionantes que considere oportunos (por ej. inversiones a realizar en formatos de maquinaria, materiales a suministrar, etc.).

• Decisión final: Auditoría técnica

El laboratorio contratante toma una decisión acerca de cuál va a ser el fabricante de su especialidad en función de una serie de factores: precio, experiencia/especialización, referencias de otros laboratorios sobre el nivel de servicio, tamaño del laboratorio, situación geográfica y cualquier otro que se pudiera considerar relevante.

Una vez tomada dicha decisión, el siguiente paso es la realización de una Auditoría técnica por parte del laboratorio contratante al fabricante, con una doble:

- Evaluar la disponibilidad real del auditado para llevar a cabo la actividad contratada.
- Conocer el sistema de calidad del fabricante y su nivel de cumplimiento de las NCF frente a sus propias exigencias de calidad.

Por regla general, toda auditoría conlleva un informe con las deficiencias encontradas por parte del equipo auditor y el establecimiento calendarizado de las medidas correctoras por el fabricante. Si estas medidas son aceptadas, el proceso no se interrumpe y se continúa con la siguiente fase.

• *Acuerdos técnicos: Contrato*

Los acuerdos que se establecen entre el laboratorio contratante y el fabricante deben quedar reflejados en un contrato que define las responsabilidades de cada una de las partes para las diferentes operaciones. Asimismo, tal como queda definido en el Capítulo 7 de las Normas de Correcta Fabricación de la CEE, el contrato debe especificar cómo la persona cualificada libera el lote, la obligatoriedad de permitir el acceso del contratante y de las Autoridades Sanitarias a las instalaciones del contratante, la imposibilidad de ceder el trabajo contratado a otro sin acuerdo previo y todas aquellas cláusulas que se acuerden entre las partes.

Normalmente, para fabricaciones estándares, existen unos contratos tipo que son los que se presentan a las Autoridades Sanitarias al solicitar la variación correspondiente al cambio de fabricante. En este contrato tipo existe un Anexo en el que mediante un sistema de cruces, se definen perfectamente las responsabilidades de cada parte.

• *Transferencia tecnológica*

Paralelamente a la redacción de los contratos, se empieza a trabajar en el proceso de transferencia tecnológica. Este proceso se puede definir como la metodología utilizada para conseguir fabricar la especialidad objeto del contrato conforme a las especificaciones aprobadas en su autorización de comercialización.

Generalmente se crea un equipo de transferencia de una manera más o menos formal, liderado por un técnico del Departamento de Transferencias del laboratorio fabricante y que incluye a personas de otros Departamentos (Planificación, Control, Producción, Gestión de Materiales) así como a personal técnico del laboratorio contratante.

Entre las responsabilidades de este equipo de transferencia se puede incluir:

- Establecimiento de un calendario de ejecución para las diferentes fases.
- Determinación de las especificaciones a cumplir por el principio activo de la especialidad, sus proveedores aprobados, metodologías de análisis a utilizar y validaciones a realizar.
- Definición de las especificaciones aprobadas del producto acabado, metodologías de análisis y posibles validaciones.
- Diseño y aprobación de las materiales de acondicionamiento impreso.
- Redacción de los procedimientos de fabricación y análisis. Aprobación por los

diferentes Departamentos y por el laboratorio contratante.

- Aprobación de los protocolos de validación y coordinación de su realización con los Departamentos implicados.
- Lanzamiento de los órdenes de fabricación con el tamaño de lote preestablecido. Coordinación de su planificación y ejecución.
- Recepción de parte de los diferentes Departamentos de la documentación necesaria para la solicitud de la variación a las Autoridades Sanitarias del cambio de fabricante. Entrega al laboratorio contratante.

Estos puntos están normalmente recogidos en un Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) que sistematiza la manera de operar en esta fase.

• *Solicitud de Autorización Sanitaria*

Las condiciones para la modificación de las condiciones de autorización de las especialidades farmacéuticas están recogidas en la Circular nº 05/2004 de la Agencia Española



del Medicamento (AEM).

En su Anexo 2 y en el Apartado 7, se habla de la "Subcontratación o adición de un lugar de fabricación de parte o de todo el proceso de fabricación del producto terminado". Se hace referencia al tipo de modificación (IA para formas sólidas, IB para formas semisólidas y líquidos, II para estériles), condiciones a cumplir (instalaciones autorizadas, Certificado GMP, etc.) y documentación a aportar en el impreso de solicitud, principalmente la descripción de los lotes a validar y el resultado de análisis de un lote de producción y dos piloto o dos de producción realizados por el nuevo fabricante junto con una comparación de los resultados obtenidos con lotes del fabricante anterior.

• *Fabricación continuada*

Una vez recibida la autorización del cambio de fabricante por parte de las Autoridades

Sanitarias en el plazo estipulado, se procede a la producción continuada de la especialidad contratada de acuerdo con la planificación de pedidos recibida.

En esta fase puede establecerse una comisión de seguimiento, más o menos formal en función del número de especialidades y/o unidades a fabricar contratadas. Esta comisión se puede reunir periódicamente para evaluar los niveles de calidad y servicio así como para pactar los aumentos de precio anuales correspondientes a los incrementos habidos en los costes de materiales y operaciones.

El grado de satisfacción de las relaciones existentes entre fabricante y contratante, así como los niveles de cumplimiento de unidades comprometidas a fabricar, calidad, precio y servicio, son factores determinantes para considerar una posible renovación del contrato establecido entre las partes, una vez finalizada su duración inicial.

Conclusiones

La fabricación para terceros en la industria farmacéutica es una tendencia generalizada que ha ido evolucionando hacia la existencia de laboratorios especializados en dicha actividad. La decisión de subcontratar por parte del laboratorio contratante puede estar fundamentada en varias razones, pero en cualquier caso, tiene como finalidad intentar mejorar su propia competitividad. La adecuada planificación de cada una de las fases que se producen al efectuar un cambio de fabricante y la definición conjunta de las responsabilidades de cada parte, recogidas en el correspondiente contrato, asegurarán la fabricación del medicamento con la calidad requerida y en el tiempo solicitado, que es el objetivo final a conseguir en toda fabricación para terceros.

Bibliografía

- "Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario" CEE (2002).
- Circular Nº 05/2004. AEM (2004).
- "The future look outsourced". Faiz Kermani. Contract Services Europe, Nov. p. 19-24, (2004)
- "Outsourcing biomanufacturing". Clifford S. Mintz. Contract Services Europe, Feb-March 2004, p. 26-31 (2004).
- "Acords Tècnics de Fabricació i Control". J. Ignacio Vilà. Ponencia II Jornada NCF de Medicaments. Barcelona (2004).
- "Outsourcing High Containment Operations". Hans-D. Heiz et al. Contract Pharm. Dec 2004, p. 34-41 (2004).