



RIDUNAJ
Repositorio Institucional
Digital UNAJ



Universidad Nacional
ARTURO JAURETCHE

Tesinas de Grado

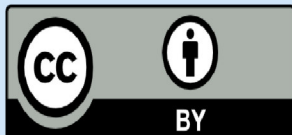
Cappai, Geraldine Wendy

El rol de la documentación abocada en el área de producción de la industria farmacéutica:
Abordada desde una pasantía profesionalizante bioquímica

2023

Instituto: Ciencias de la Salud

Carrera: Bioquímica



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons.
Atribución 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Documento descargado de RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital de la Universidad Nacional Arturo Jauretche

Cita recomendada:

Cappai, G. W. (2023). *El rol de la documentación abocada en el área de producción de la industria farmacéutica: Abordada desde una pasantía profesionalizante bioquímica* [trabajo final de grado, Universidad Nacional Arturo Jauretche]. Disponible en RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital UNAJ

<https://biblioteca.unaj.edu.ar/rid-unaj-repositorio-institucional-digital-unaj>



Universidad Nacional
ARTURO JAURETCHE

Instituto: Ciencias de la Salud

Carrera: Bioquímica

EL ROL DE LA DOCUMENTACIÓN ABOCADA EN EL ÁREA DE PRODUCCIÓN DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

**Abordada desde una pasantía profesionalizante
bioquímica**

Autora: Cappai, Geraldine Wendy

Directora del trabajo: Dra. Villagra Andrea

Agradecimientos

Quisiera agradecer en primer lugar a mi familia, en especial a mi mamá y papá, se que sin ustedes esto nunca podría suceder. Gracias por todo el apoyo incondicional, por todos esos té s en la madrugada para poder seguir estudiando, esas cenas listas en cada llegada de cursada nocturna. Espero que sepan que cada ustedes fueron siempre mi primer llamado luego de finalizar parciales y finales para contarles cómo me fue.

También quiero agradecer a mi directora Andrea por poder acompañarme en este camino final, demostrarme su pasión por su trabajo y motivarme a seguir por el mismo sendero. Realmente muchas gracias por todos esos mensajes de aliento.

A la universidad nacional Arturo Jauretche por formarme en esta hermosa profesión y brindar educación pública a todos aquellos que soñamos dedicarnos al ámbito de la salud.

A Biosidus por brindarme el espacio de la pasantía y también formarme en este nuevo mundo que es la industria farmacéutica y demostrarme que nuestra carrera siempre tendrá un lugar vital allí.

A mis hermanas por acompañar, apoyar y alentar a nunca dejar y seguir adelante.

También deseo agradecer a mis amigos por entender todas las veces que no pude compartir momentos pero aun así confiaba que todo iba a salir bien. A Sofía, por contenerme desde secundaria, sin vos amiga no sería yo.

A aquellos amigos que la facultad me pudo dar, por acompañarnos en todo momento durante la carrera y tener el privilegio de poder tenerlos en mi vida transitando el mismo sueño; sin ustedes no habría llegado a esta instancia. A Matias, Gisela y Fabiana que siempre estuvieron en todo momento, cuando más los necesitaba. Este trabajo final es de ustedes también.

A mi compañero de vida por entenderme siempre y fomentar la confianza que hoy tengo, por alentarme a dedicarme a lo que verdaderamente es mi vocación.

Sé que debo mencionar a muchas personas más y espero poder agradecerles cuando los vea.

Nuevamente muchas gracias a todos.

Resumen.

Los documentos en cualquier ámbito laboral son de vital importancia y por la cual debe estar regulada bajo normas propias del país fabricante, y/o por normas internacionales.

Los documentos son las directrices esenciales de todas las operaciones de la institución. Generalmente, las normas formales exigen que las políticas y los procedimientos se encuentren disponibles por escrito. A su vez las actividades de inspección incluyen análisis de documentación, por lo que se puede alegar que una buena documental de calidad, constituye un elemento importante de evaluación en un laboratorio; no sólo como parte de la inspección, sino también como un pilar de la calidad de cualquier institución.

El objetivo principal del sistema de documentación se basa en controlar, monitorear y registrar todas las actividades con impacto directo o indirecto en cualquiera de los aspectos de la calidad de los medicamentos, y es por este motivo, que preponderan diversos y extensos tipos de documentos en las instituciones para todas las personas, tanto para aquellas que pertenecen a la misma, como a terceros. Por consiguiente, todas las directrices deben ponerse por escrito para que estén disponibles y sean accesibles para aquellos que lo precisen.

Para llevar a cabo este objetivo, el sistema de gestión de la calidad debe otorgar normas detalladas para un fácil entendimiento de los requisitos, como así también disponer de registros de los procesos involucrados, entrenamientos y evaluaciones para que la aplicación de todo el conjunto sea continua y comprobable

Un factor relevante es el total conocimiento de los distintos procesos productivos que competen al documento por redactar, para poder realizarlo de manera correcta, clara y de buena calidad. Cuando hablamos de calidad, podemos referirnos a la relación entre las exigencias de los consumidores con respecto a la satisfacción de las necesidades que ellos ameriten (Deming, 1989).

Para fomentar una buena calidad, existen las llamadas normas ISO (Internacional Organization for Standardization), cuya principal actividad es la elaboración de normas de técnicas internacionales. En particular, la norma 9000 es de obligado cumplimiento en grandes sectores industriales, y aparecen como nuevos modelos de gestión.

Para la comercialización de los diversos productos farmacéuticos no solo basta con el cumplimiento de distintas normas ISO, sino que además, se debe regularizar dos de los documentos más importantes: MBR Y CTD. Los documentos CTD (Documento Técnico Común) son aquellos documentos que surgen con el fin de reunir toda la información de Calidad, Seguridad y Eficacia en un formato común.

Los Master Batch Records (MBR) son instrucciones de fabricación específicas para cada uno de los diversos productos con sus respectivas presentaciones. Son trascendentales para poder realizar la producción adecuada y cumplir con las normas GMP (Good Manufacturing Practice), o buenas Prácticas de Fabricación.

Índice.

- Abreviaturas	5
1- Introducción.....	6
1.1 Documentación	6
1.2 Importancia de la documentación.....	7
1.3 Historia de la calidad	9
1.4 Normas ISO	10
1.5 CTD.....	11
1.5.1 Definición	11
1.5.2 Alcance de la calidad de la directriz del módulo 3	13
1.5.3 MBR y BR.....	15
2- Objetivos	17
3- Materiales y métodos	18
3.1 Flujo de proceso en planta Bernal.....	18
3.2 Procesos productivos.....	20
3.3 Documentación de producción	28
3.4 Documentos CTD.....	30
4- Resultados	33
5- Conclusión.....	34
6- Bibliografía.....	37

Abreviaturas.

SOP: Procedimiento operativo estándar

VMP: Plan maestro de validaciones

GMP: Buenas prácticas de manufactura

FDA: Administración de alimentos y medicamentos

MBR: Registro maestro de lote

BR: Registro de lote

CTD: Documento Técnico Común

ICH: Consejo Internacional de Armonización de Requisitos técnicos para productos farmacéuticos de uso humano

PQS: Sistema de Calidad Farmacéutica

NCA: Niveles de calidad aceptable

CAPA: Acciones correctivas y preventivas

WFI: Agua para inyectables

PW: Agua purificada

SFG: Solución formulada a granel

COAs: Certificados de análisis

API: Ingrediente farmacéutico activo

GCP: Buenas Prácticas Clínicas

MedDRA: Diccionario Médico para Actividades Regulatorias

ISO: Organización Internacional de Normalización

1- Introducción.

1.1 Documentación.

La documental en cualquier ámbito laboral es de suma importancia y por la cual debe estar regulada bajo normas, ya sea por normas propias del país fabricante, o aquellas que puedan regirse bajo normas internacionales.

Una documental satisfactoria forma parte del sistema de garantía de la calidad y es fundamental para el trabajo cotidiano, cumpliendo los requerimientos de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) las cuales son el aseguramiento de calidad que garantizan que los productos son elaborados y controlados siguiendo los estándares de calidad adecuados para el uso y ajustándose a los requisitos reglamentarios establecidos por las autoridades de salud.

El objetivo principal del sistema de documentación utilizado tiene que basarse en controlar, monitorear y registrar todas las actividades con impacto directo o indirecto en cualquiera de los aspectos de la calidad de los medicamentos, y es por este motivo, que preponderan diversos y extensos tipos de documental en las instituciones para todas las personas, tanto para aquellas que pertenecen a la misma, como a terceros. Todas las personas deben saber exactamente lo que se realiza y qué se debe hacer en cada uno de los pasos. Por consiguiente, todas las directrices deben ponerse por escrito para que estén disponibles y sean accesibles para aquellos que lo requieran.

Para llevar a cabo este objetivo, el sistema de gestión de la calidad debe otorgar normas detalladas para un fácil entendimiento de los requisitos, como así también disponer de registros de los procesos involucrados, entrenamientos y evaluaciones para que la aplicación de todo el conjunto sea continua y comprobable.

El mantenimiento de documentos y registros tienen como finalidad encontrar la información que sea necesaria. Ahora bien, la documentación proporciona información por escrito sobre las políticas, los procesos y los procedimientos. Dichos documentos tienen como característica:

- Comunicar información a todas las personas que la necesitan, incluidos el personal del laboratorio, los clientes y la dirección del laboratorio.
- Se actualiza o modifica, cuando una política, proceso o procedimiento se modifica.

- Presentan formatos para registrar y notificar la información mediante el uso de formularios estandarizados: cuando los formularios se utilizan para registrar información, se convierten en registros.

En cuanto a la descripción general de la documentación, podemos mencionar que la misma incluye todas las políticas, procesos y procedimientos de la institución. Para elaborar una documentación, es importante entender cada uno de esos elementos y cómo se relacionan entre sí.

Una política es un testimonio documentado de los propósitos generales y las directivas definidas por el personal involucrado en la organización y respaldada por la dirección.

Las políticas son aquellas que facilitan diversas directrices para el sistema de la calidad. Así mismo, las políticas engloban una declaración de la misión, las metas y el propósito de la organización o institución.

Los procesos son los pasos de la realización de las políticas de la calidad.

1.2 Importancia de la Documentación.

Los documentos son las directrices esenciales de todas las operaciones de la institución.

Generalmente, las normas formales exigen que las políticas y los procedimientos se encuentren disponibles por escrito; y si se tiene en cuenta que las actividades de inspección incluyen análisis de documentación, podemos alegar que una buena documental de calidad, constituye un elemento importante de evaluación en un laboratorio; no sólo como parte de la inspección, sino también como un pilar de la calidad de cualquier institución.

Cuando hablamos de calidad, podemos referirnos a esta como la relación que existe entre las exigencias de los consumidores respecto a la satisfacción alcanzada con la cobertura de sus necesidades.

En la actualidad ya no podemos hablar sólo de calidad del producto o servicio, sino que la nueva visión ha evolucionado hacia el concepto de la calidad total. Existen múltiples definiciones del concepto calidad. Dos de ellas son las más aceptadas por la literatura. En primer lugar, aquella que define la calidad como conformidad con las especificaciones, en segundo lugar corresponde a la relación de la calidad con la satisfacción del usuario con el servicio o producto.

La estructura documental del sistema de calidad es un mecanismo que permite organizar los documentos de manera tal de poder ordenar de manera orgánica, la implementación de tareas específicas a partir de conceptos teóricos y normativos.

Dicha organización documental es una herramienta fundamental para poder demostrar testimonios concretos, en el cumplimiento de todas las actividades relacionadas con la calidad empleada durante la fabricación de medicamentos para el uso humano.

Para dar jerarquía al sistema documental, se presenta el siguiente esquema piramidal (Figura 1) donde los documentos de mayor importancia se esquematizan en la cima de dicho esquema. En ese nivel se ubica la política de calidad. En un segundo escalón se encuentran aquellos documentos que derivan del primer escalón, como por ejemplo , los programas de garantía de calidad y así sucesivamente, hasta llegar a los de nivel inferior. En este nivel se agrupa un número importante de documental que detallan en forma específica diferentes actividades (operaciones específicas) derivadas de niveles superiores, tales como SOP (procedimientos operativos standard) y VMP (plan maestro de validaciones).

A partir de estos documentos se genera un conjunto muy significativo que permiten documentar, mediante planillas, anexos, etc, cada una de dichas actividades, cumpliendo de está forma con los requisitos GMP.



Figura 1. Esquema piramidal de importancia documental. Autoría propia.

1.3 Historia de la calidad.

En cuanto a la historia de la calidad, se puede mencionar diversos sucesos:

Frederick W. Taylor (1856-1915), desarrolló una serie de métodos destinados a aumentar la eficiencia en la producción. Esta forma de gestión fue una primera aproximación a la mejora del proceso productivo. En 1931, Walter E. Shewart (1891-1967), publica su trabajo relacionado a la aplicación de la estadística a la calidad, el cual fue aprovechado por otras personas de dicha época como base para posteriores desarrollos en el mundo de la gestión de la calidad.

Como consecuencia del final de la segunda guerra mundial, estudiosos japoneses toman como base las ideas de Shewart, Deming, Juran y otros, para promover los primeros pasos de la gestión de la calidad moderna.

Hacia finales de los años 70 se empieza a mencionar el concepto de aseguramiento de la calidad en las empresas, y es cuando surgen las primeras normas que regulan la gestión de la calidad. (Herrera, 2002).

Entre los nuevos modelos o paradigmas relacionados con la gestión de la calidad cabe destacar el trabajo aportado por Garvin quien 1987, incitó a que la calidad puede tener cinco diferentes definiciones:

- **Transcendental:** Define a la calidad como sinónimo de superioridad o excelencia, pero en este caso no sería definible de forma precisa, ya que el significado de los estándares de excelencia, pueden variar entre los individuos y en el tiempo; por este motivo, este enfoque puede ser poco útil, debido a la dificultad que se puede presentar al evaluar lo que es o lo que no es calidad.
- **Basada en el producto:** La calidad está relacionada con la cantidad de un atributo presente en el servicio. Se da por entendido que cuanto más costoso es el producto, más cantidad de atributo está presente. Este enfoque tiene como complicación que la definición del atributo al que refiere, puede no depender de un estándar externo, y por lo tanto, difiere la valoración.
- **Basado en el usuario:** La calidad viene dada por lo que el consumidor desea. El dilema de esta definición radica en que diferentes individuos o grupos sociales pueden tener diferentes deseos y necesidades por lo tanto coexisten entonces distintos estándares de calidad.

- **Basado en el valor:** La calidad como relación entre la utilidad o satisfacción con el producto o servicio y su precio. Bajo esta perspectiva, un producto es de más calidad con respecto a sus competidores, si tiene un precio más bajo, o si por el mismo precio nos ofrece mayor utilidad o satisfacción. Este enfoque de la calidad determina que el gestor establezca un equilibrio entre las características del producto o servicio y el coste de su producción.
- **Basado en la producción:** La calidad se define como conformidad a las especificaciones determinadas para la manufactura o de un producto y/o servicio. Existe una dificultad con este concepto, y es que las especificaciones pueden no tener un significado evidente para el consumidor. (Garbin, 1987)

1.4 Normas ISO.

Se define como ISO a la Organización Internacional de Normalización, la cual es una federación mundial de organismos nacionales de normalización.

Las normas ISO tienen como principal actividad la elaboración de normas de técnicas internacionales; y en particular, la norma 9000 son de obligado cumplimiento en grandes sectores industriales, y aparecen como nuevos modelos de gestión.

A su vez también, existe la norma 9001, la cual enfatiza en el Sistema de Gestión de la Calidad.

La incorporación de un sistema de gestión de la calidad es una decisión determinante para ayudar a un ente a mejorar el desempeño global y otorgar una base sólida para las iniciativas de desarrollo sostenible.

Los beneficios potenciales para una organización de implementar un sistema de gestión de la calidad basado en esta norma internacional son:

- La capacidad para proporcionar regularmente productos y servicios que satisfagan los requisitos; del cliente, legales y reglamentarios.
- Facilitar oportunidades de aumentar la satisfacción del cliente.
- Abordar los riesgos y oportunidades asociadas con su contexto y objetivos.
- Demostrar la conformidad con requisitos del sistema de gestión de la calidad especificados.

La gestión de la calidad ha evolucionado con el paso del tiempo y ha ido incorporando nuevas ideas y rechazando aquellas obsoletas. Se puede decir que la filosofía sobre la calidad ha pasado por cuatro fases distintas correspondientes a un paso más en el camino hacia la gestión de la calidad actual. Estas cuatro fases abarcan:

- Control de la calidad.
- Aseguramiento de la calidad.
- Calidad Total.
- Excelencia empresarial.

Estas cuatro fases no solo muestran el camino hacia la gestión de la calidad, sino que también se verán reflejados en los documentos de la institución en sí (Organización Internacional de Normalización [ISO], 2015).

1.5 CTD.

1.5.1 Definición.

Los documentos CTD (Documento Técnico Común) son los documentos en los cuales ahondará el presente proyecto. Dicha documental surge con el fin de reunir toda la información de Calidad, Seguridad y Eficacia en un formato común. Ha tenido gran impacto en los procesos de revisión regulatoria, como así también ha permitido la implementación de buenas prácticas de revisión. El hecho de poder presentarse en formato electrónico, permite que no sea necesario reformatear la información para mostrar la misma a las diferentes autoridades reguladoras del ICH (International Conference on Harmonization, ICH tripartite guidelines, 2002).

El CTD está organizado en cinco módulos: el módulo 1 es específico para la región Europea, Japonesa, y Estadounidense la cual contiene dentro de la región Europea a Argentina, y los módulos 2, 3, 4 y 5 están destinados a ser comunes para todas las regiones.

En junio del año 2003, el CTD se convirtió en el formato obligatorio para todas las solicitudes de nuevos medicamentos en la Unión Europea (UE), Japón y formato de elección para normas presentadas a la FDA (Administración de alimentos y medicamentos), Estados Unidos.

Teniendo en cuenta que la fabricación de productos estériles es una actividad compleja que requiere controles y medidas específicas para garantizar la calidad de los productos fabricados, el PQS (Sistema de Calidad Farmacéutica) del fabricante debe abarcar y abordar los requisitos específicos de la fabricación de productos estériles y garantizar que todas las actividades se controlen de manera eficaz para que el riesgo de contaminación por microorganismos, partículas y endotoxinas/pirógenos se reduzca al mínimo en los productos estériles. Las NCA (niveles de calidad aceptable) para la fabricación de productos estériles deben garantizar:

- La existencia de un sistema eficaz de gestión de riesgos integrado en todas las áreas del ciclo de vida del producto con el objetivo de minimizar la contaminación microbiana y garantizar la calidad de los productos estériles fabricados.
- El fabricante debe tener suficiente conocimiento y experiencia en relación con los productos fabricados y los equipos, la ingeniería y los métodos de fabricación empleados que tienen un impacto en la calidad del producto.
- Ante cualquier falla del procedimiento, proceso o equipo se realiza un análisis de la causa raíz, con el objetivo de identificar y comprender el riesgo para el producto y así confeccionar e implementar las CAPAs (Acciones Correctivas y Preventivas) adecuadas.
- La gestión de riesgos además, son de importancia para identificar, evaluar, reducir/eliminar (cuando corresponda) y controlar los riesgos de contaminación. La gestión del riesgo debe documentarse e incluir la justificación de las decisiones adoptadas en relación con la reducción del riesgo y la aceptación del riesgo residual.
- El personal directivo debe supervisar eficazmente el estado de control a lo largo del ciclo de vida del producto. Los resultados de la gestión de riesgos deben revisarse regularmente como parte de la gestión de la calidad y modificar los mismos en caso de existir problemas emergentes significativos durante la revisión periódica de la calidad del producto.
- Los procesos asociados con el acabado, almacenamiento y transporte de productos estériles no deben comprometer al producto estéril. Los aspectos relevantes a considerar son: integridad del contenedor, riesgos de contaminación y evasión ante la degradación, asegurando que los productos se almacenen y mantengan de acuerdo con las condiciones de almacenamiento registradas.

- El personal responsable de la certificación/liberación de productos estériles deben tener acceso adecuado a la información sobre fabricación y calidad y poseer conocimientos y experiencia adecuados en la fabricación de productos estériles y los atributos críticos de calidad asociados. Estos requisitos se dan con el fin de determinar si los productos estériles han sido fabricados de acuerdo con las especificaciones registradas y el proceso aprobado y son de la calidad requerida (International Conference on Harmonization, ICH tripartite guidelines, 2002).

Debe tenerse en cuenta que todas las no conformidades, como fallos en las pruebas de esterilidad, monitoreo ambiental o desviaciones de los procedimientos establecidos, deben investigarse adecuadamente antes de la liberación del lote. Dicha investigación debe determinar el impacto potencial sobre la calidad del proceso y del producto y si otros procesos o lotes se ven potencialmente afectados. La razón para incluir o excluir un producto o lote del ámbito de la investigación debe justificarse y registrarse claramente.

Como se mencionara, el módulo 3 refiere a calidad PQS y en dicho módulo, se puede observar una serie de condiciones a respetar.

1.5.2 Alcance de la calidad de la directriz del módulo 3.

Este documento tiene por objeto proporcionar orientación sobre el formato de una solicitud de registro de sustancias farmacéuticas y sus correspondientes productos farmacéuticos. Para determinar la aplicabilidad de este formato para un tipo particular de producto, los solicitantes deben consultar con las autoridades regulatorias apropiadas.

El contenido de las distintas secciones debe incluir información pertinente descrita en las directrices existentes del ICH.

El texto que sigue a los títulos de las secciones pretende ser explicativo e ilustrativo únicamente:

2.3.P: PRODUCTO FARMACÉUTICO (NOMBRE, FORMA DE DOSIFICACIÓN)

23P1 Descripción y composición del medicamento (nombre, forma de dosificación).

23P2 Desarrollo farmacéutico (nombre, forma de dosificación).

23P3 Fabricación (nombre, forma farmacéutica).

23P4 Control de excipientes (nombre, forma farmacéutica).

23P5 Control del producto farmacéutico (nombre, forma de dosificación).

23P6 Normas o materiales de referencia (nombre, forma farmacéutica).

23P7 Sistema de cierre de contenedores (nombre, forma de dosificación).

23P8 Estabilidad (nombre, forma farmacéutica).

Ahora bien, la sección **3.2.P.3.** debe incluir:

- Información sobre el fabricante.
- Una breve descripción del proceso de fabricación y los controles que se pretenden dar como resultado la producción rutinaria y consistente de productos de calidad adecuada.
- Un diagrama de flujo, según lo dispuesto en 3.2.P.3.3. el cual se menciona posteriormente.

A continuación se detallarán las subsecciones trabajadas en la pasantía:

32P32 Fórmula de lote (nombre, forma farmacéutica): Se debe proporcionar una fórmula por lotes que incluya una lista de todos los componentes de la forma farmacéutica que se utilizarán en el proceso de fabricación, sus cantidades por lote y una referencia a sus normas de calidad.

32P33 Descripción del proceso de fabricación y controles del proceso (nombre, forma de dosificación): Se debe presentar un diagrama de flujo que indique los pasos del proceso e identifique los pasos críticos y los puntos en los que se llevan a cabo los controles del proceso, las pruebas intermedias o los controles del producto final.

También debe haber una descripción del proceso de fabricación, incluido el envasado, que represente la secuencia de pasos realizados y la escala de producción.

Los pasos del proceso deben tener identificados los parámetros de proceso apropiados, como el tiempo, la temperatura o el pH. Los valores numéricos asociados se pueden presentar como un rango esperado. Los intervalos numéricos para las etapas críticas deben justificarse en la sección 3.2.P.3.4.

3.2.P.3.4. Controles de pasos críticos e intermedios (nombre, forma de dosificación): Se deben proporcionar pruebas y criterios de aceptación realizados en los pasos críticos

identificados en **3.2.P.3.3.** del proceso de fabricación, para garantizar que el proceso esté controlado. En cuanto a los productos intermedios, se debe proporcionar información sobre la calidad y el control de los productos intermedios aislados durante el proceso.

1.5.3 MBR Y BR.

Los MBR o Registro maestro de lote son aquellas instrucciones oficiales escritas o recetas de fabricación de cada lote del producto en particular utilizando un proceso de fabricación específico.

El registro maestro de lotes está destinado a garantizar que se produzca de manera adecuada y que cada paso del proceso se complete y documente. Es importante enfatizar que los MBR son instrucciones de fabricación específicas, donde cada formulación única y tamaño de lote debe tener su propio MBR, de esta manera se asegura la estandarización y repetibilidad del proceso en todo momento. Dado que el MBR es el formato original del cual se toman copias, no se completa durante el proceso de fabricación. Está asociado con un número de producción, pero no está relacionado con ningún número de lote en particular.

Los BR o registros de lote son las copias de un registro maestro de lote el cual se asociará con un número de lote en particular, se completará y contendrá la evidencia de que se realizó siguiendo las instrucciones correspondientes.

El propósito de un registro de lote es mostrar que cada lote específico de producto fue creado de acuerdo con el registro maestro de lote y también explicar todas las desviaciones que pudieron haber ocurrido durante la producción. A su vez también, el registro de lotes sirve como un registro controlado del proceso para mantener la trazabilidad de los materiales, materias primas y las prácticas de fabricación.

Tanto los MBR como los BR son un requisito de la FDA (U.S. Food and Drug Administration, 2017) para cada compañía farmacéutica para cumplir con las regulaciones GMP.

Existen las órdenes de producción, las cuales solicitan el registro de lote, para producir una cantidad específica del producto terminado dentro de un cierto período de tiempo.

Si los componentes de la lista de materiales están en stock, se generan reservas para esos artículos; Si no están en stock, se pueden generar órdenes de solicitud para comprarlos. También se pueden generar órdenes de requisición para la producción que ocurre

externamente a la empresa. También se generan los costos planificados para el pedido y los requisitos de capacidad para los centros de piso de trabajo.

El registro de lote es donde los operadores escriben la información y registran los números de lote específicos, así como los pesos específicos, la medida o el recuento de ingredientes y componentes realmente utilizados para producir ese lote específico.

2- Objetivos.

2.2 Objetivo General.

- Exponer la experiencia adquirida durante la pasantía en la compañía Biosidus (mayo 2022 - enero 2023)

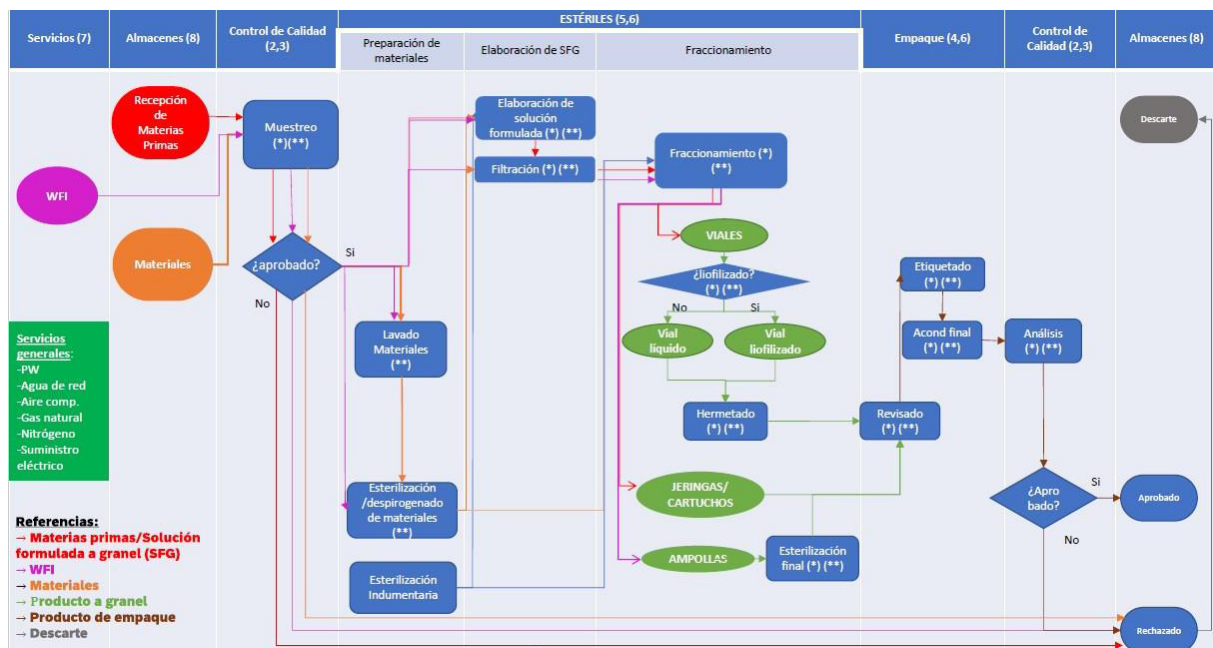
2.2 Objetivos Específicos.

- Explicar CTD (Common Technical Document), el cual abre las puertas a la posibilidad de registrar distintos productos farmacéuticos en otros países diferentes al de la manufacturación.
- Explicar MBR y BR como buena práctica de fabricación.
- Evidenciar el rol del bioquímico involucrado en los procesos documentales.

3 - Materiales y métodos.

3.1 Flujo de proceso en planta Bernal.

Se entiende como flujo de procesos a aquella secuencia e interacción de las actividades del proceso, en el mismo se pueden incluir símbolos que proporcionan una mejor visualización del proceso.



(*) En todas las etapas del proceso se realizan controles de proceso y/o análisis por Producción o Control de Calidad.
 (**) Etapas con descarte del proceso

Figura 2. Flujo de procesos en planta Bernal. Imagen extraída de Share point Biosidus, con modificaciones.

En cuanto al flujo de procesos en la planta Bernal de la compañía Biosidus (Figura 2), el sector de Servicios ⁽⁷⁾ provee: agua calidad WFI (agua para inyectables), PW (agua purificada), como así también agua de red, aire comprimido, gas natural, nitrógeno y suministro eléctrico.

El área de Almacenes ⁽⁸⁾ recepciona, controla materiales y materias primas provenientes de la planta de Almagro. Dichos insumos pasan por Control de Calidad ^(2,3), los cuales proceden a un muestreo ^(*) y análisis, y en base a su resultado se determina su aprobación o rechazo. En caso de no aprobarse alguno de ellos, pasará al sector de Almacenes en carácter de rechazado.

Frente a un análisis satisfactorio, las materias primas, materiales y WFI estarán a disposición de producción.

Los materiales a utilizar en los procesos de producción, según cual sea el destino del material a utilizar, serán lavados (*), esterilizados (*) y/o despirogenados (*). A su vez la indumentaria a utilizar en las áreas de producción estéril se someterán a un proceso de lavado y esterilización para cada uso. Estas instancias corresponden al preparado de materiales.

Seguida a esta etapa, se inicia la elaboración de solución formulada a granel (*) (SFG). La misma consiste en la formulación de una solución compuesta por materias primas, WFI y principio activo, según la fórmula maestra de cada producto.

Inmediatamente luego de la formulación, se inicia el proceso de filtración (*) aséptica con la cual se obtiene una solución de carácter estéril. La misma debe almacenarse en bolsas o botellones estériles hasta su llenado aséptico.

Biosidus comercializa productos biotecnológicos en distintos envases primarios (Figura 3):

- Vial
- Carpul
- Ampolla
- Jeringa



Figura 3. Productos biotecnológicos Biosidus. Autoría propia basada en Biosidus.

El fraccionamiento (*) aséptico consiste en la dosificación de la solución formulada a granel en los envases primarios dando origen al producto a granel.

Los viales, pueden presentarse como vial liofilizado o vial líquido. Inmediatamente luego del fraccionamiento, se procede al taponado / pretaponado, según requiera el proceso.

La liofilización (*) es un proceso mediante el cual se extrae agua de la solución para obtener así un producto sólido. Ambas presentaciones se someten al proceso de hermetado (*), mediante el cual se asegura la hermeticidad del producto durante el transcurso de su vida útil. El fraccionamiento de jeringas y cartuchos consiste en el llenado y taponamiento asépticamente.

El fraccionado de ampollas consiste en el llenado de agua para inyectables y sellado del vidrio. Las mismas se someten a un proceso de esterilización final (*) por vapor húmedo

Tanto las etapas de: preparación de materiales, elaboración de SFG y fraccionamiento se realizan en el Área de Estériles (5,6).

Los viales hermetados, jeringas, cartuchos y ampollas, continúan su procesamiento en el Área de Empaque (4,6), donde se revisan (*), etiquetan (*) y se acondicionan en su envase final según destinatario (*).

En todas las etapas del proceso, el sector de Control de Calidad realiza los controles del proceso y los análisis (*) correspondientes. Frente a un resultado satisfactorio del producto terminado, se dictamina su aprobación para luego finalizar en el sector de Almacenes con posterior distribución. En caso de no aprobarse, se procederá al rechazo con consecuente descarte.

(*) Etapas con descartes del proceso.

3.2 Procesos productivos.

En el apartado anterior se dio a conocer el flujo de los distintos procesos de la planta ubicada en zona Bernal, ya que Biosidus cuenta con distintas plantas. En particular, la planta Bernal se identifica como aquella en la cual se obtiene el producto terminado; Se transportan hacia allí las materias primas que junto con materiales adicionales, se utilizan para elaborar lo que se conoce como la “Solución Formulada a Granel” (SFG). Esta solución se almacena en recipientes estériles y aguardan a ser fraccionadas en condiciones óptimas, previamente validadas. El proceso de fraccionado se basa en el dispensado de la SFG en los distintas presentaciones las cuales pueden ser: viales, jeringas o carpules. Para esta actividad, se disponen de distintos equipos acordes para el dispensado del producto.

Cabe mencionar que existen materiales listos para su uso (ready to use) los cuales sus distintos proveedores aseguran su esterilidad mediante COAs (certificados de análisis). Estos

materiales son jeringas y carpules. En cuanto a las ampollas y viales, Biosidus asegura esterilidad mediante los procesos automatizados de lavado en lavadora de viales y despirogenado en túnel de despirogenización (Figura 4). El proceso de lavado consta en lavado con agua WFI (agua para inyección) y administración de aire oil free. La instancia de despirogenado consta en secar, esterilizar y eliminar pirógenos con protección de flujo laminar libre de bacterias y polvos, mediante rampas de calor que se programan de la siguiente manera:

- Zona de precalentamiento.
- Zona de alto calentamiento (despirogenización).
- Zona de enfriamiento.

Cada uno tiene su propio sistema de purificación de aire por separado, con ajuste particular de velocidad.

Una vez transcurridas estas etapas, se procederá al fraccionamiento de las distintas SFG en sus recipientes. En cuanto a los viales, la SFG puede estar en presentación líquida como liofilizada (la liofilización es el proceso de deshidratación sin retirar las moléculas de agua estructural, para que la SFG se encuentre en estado sólido). Para dicho proceso, se consta de liofilizadores que trabajan a vacío y taponan los viales de forma automática. El proceso de liofilización consiste en las siguientes etapas:

- Esterilización de cámara y condensador vacíos.
- Congelación.
- Secado primario.
- Secado secundario.
- Rotura de vacío con nitrógeno.
- Taponado de frascos.

Los frascos viales a la salida del liofilizado se hermetan y codifican. El proceso se realiza bajo flujo laminar. Este último corresponde a un equipo de flujo laminar el cual constituye un espacio, que mediante un tratamiento específico del aire, permite trabajar en una zona con un control de partículas.

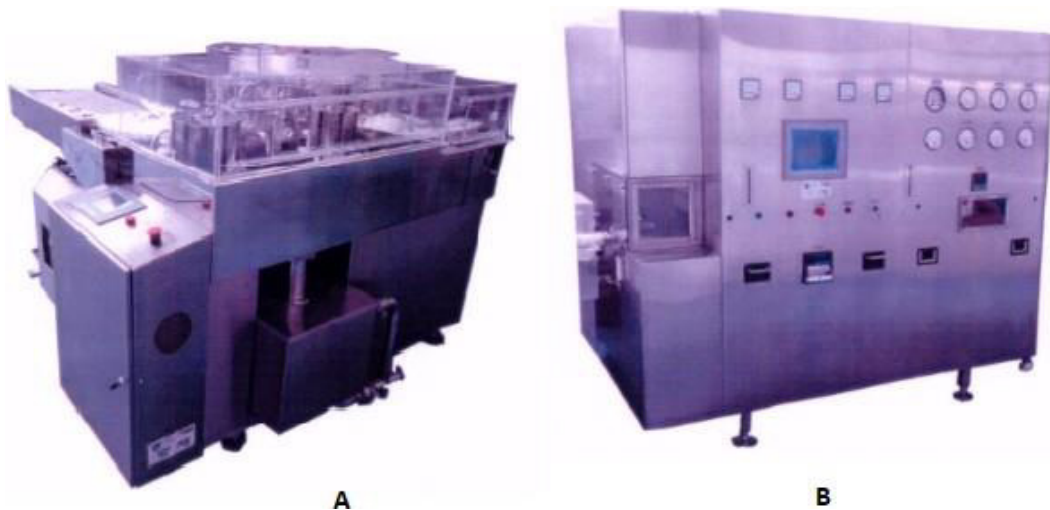


Figura 4. A. Lavadora de viales **B.** Túnel de despirogenado. Imagen extraída de Share point Biosidus.

Una vez finalizada la instancia de hermetado y codificado, sigue el proceso de revisado, el cual comienza con los frascos viales, los cuales pasarán en primer lugar por una revisadora automática (Figura 5) la cual se rige por 8 cámaras que descartan por defectos **CRÍTICOS**: que impactan directamente en la salud (vial rajado, sin tapón o sin cierre hermético pueden causar falla en esterilidad del vial), **MAYORES**: partículas, pelusas dentro del vial o en el seno del producto y **MENORES**: estéticos, como por ejemplo leve suciedad superficial del vial. Los viales finalizarán en canales de aceptación en caso no presentar ningún tipo de defecto, mientras que aquellos que sí lo presentan, terminarán en el canal de rechazo (Figura 6). (Posset y col., 2014)



Figura 5. Revisadora automática. Autoría propia.

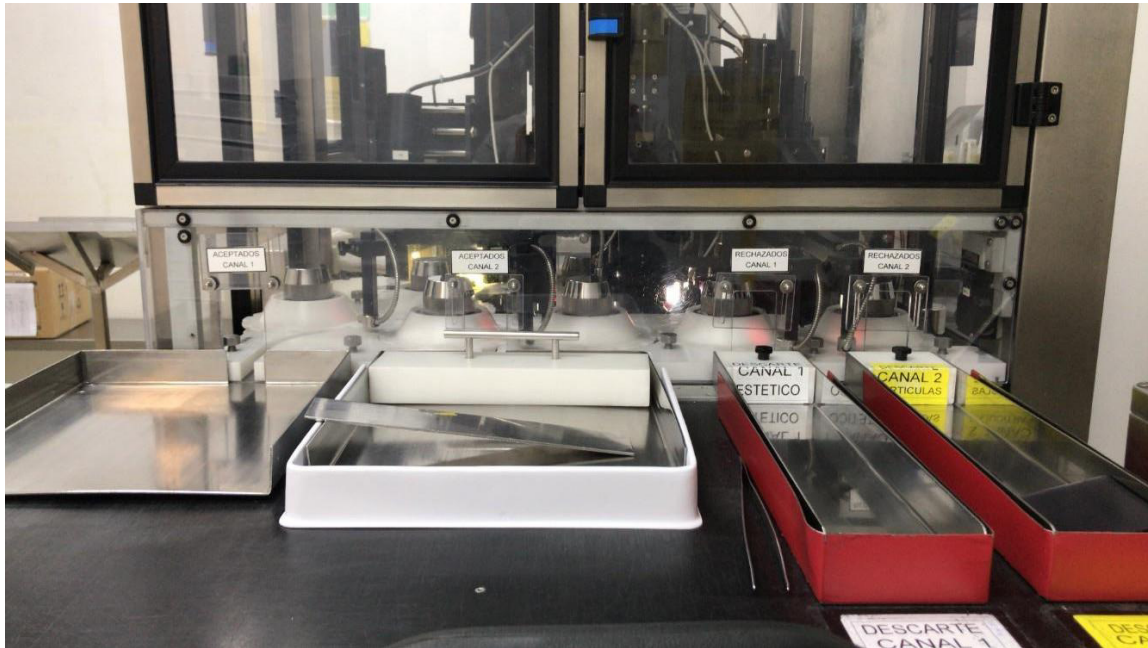


Figura 6. Canales de aceptación y rechazo de revisadora automática. Autoría propia.

Los viales que fueron descartados por defectos estéticos, seguirán su camino por el revisado semiautomático mediante la revisadora semiautomática (Figura 7) donde luego, el personal capacitado determinará el impacto de aquellos viales con defectos estéticos, y decir si deben descartarse o no.



Figura 7. Revisadora semiautomática. Autoría propia.

Por última instancia, se proseguirá con la etapa de revisado donde el personal determinará bajo pantallas con fondo negro y blanco (Figura 8) la viabilidad de los viales e inspeccionaran el 100% determinando aquellos que formarán parte del lote productivo y aquellos que irán a descarte final.

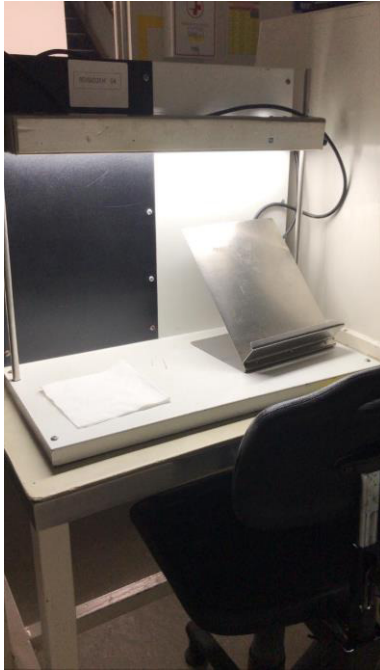


Figura 8. Cabina de revisado manual. Autoría propia.

Cabe mencionar que estas instancias de revisado aplican para viales liofilizados y líquidos. En cuanto a las jeringas y carpules, se revisarán directamente en el sector de revisado manual, ya que en la actualidad no se poseen revisadoras automáticas para este tipo de presentación. Una vez revisados los distintos formatos, la etiquetadora y codificadora automática de viales y la etiquetadora y codificadora automática de carpules (Figuras 9 y 10 respectivamente) prosiguen con la aplicación de la etiqueta, luego se corrobora que la información obtenida de la etiqueta coincide con el producto final. Los datos más relevantes serán: N° de lote, fecha de vencimiento, nombre y potencia del producto.



Figura 9. Etiquetadora y codificadora automática de viales. Autoría propia.

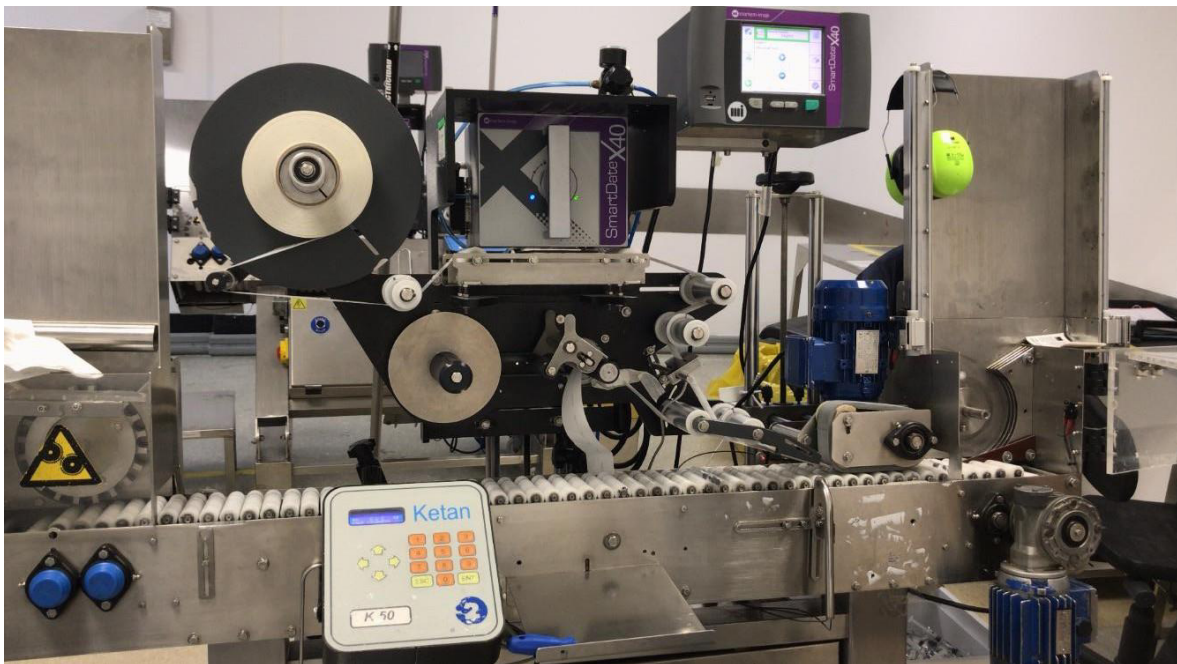


Figura 10. Etiquetadora y codificadora de Jeringas y Carpules. Autoría propia.

Cuando se finaliza con la instancia de etiquetado, se procede al empaque del producto, esto concierne a: viales, jeringas, carpules, prospectos, blisters, estuches. Para ello se dispone de 2 líneas de blisteado automático (Figuras 11 y 12) donde mediante cargadores, de manera

automática se colocan los insumos del producto en placas de PVC con el formato deseado, como así también de línea de blisteadado semiautomático (Figura 13) exclusivo de jeringas. Generalmente los cargadores colocan ampollas de diluyente, jeringas, agujas, viales, que luego en la misma línea serán blisteadados y estuchadas junto con el respectivo prospecto. Se debe tener en cuenta que en cada instancia de la línea se tomarán puntos de control, como por ejemplo cámaras que determinan presencia o ausencia de insumos, buen codificado de estuche, presencia de prospecto y buena lectura del mismo, entre otros.



Figura 11. Primera instancia de blisteadado automático. Autoría propia.



Figura 12. Segunda instancia de estuchado, codificado y acondicionado final. Autoría propia.



Figura 13. Blistera semi automática para jeringas. Autoría propia.

De esta manera se asegura que el producto final se encuentre en buenas condiciones para ser exportado o para venta local.

3.3 Documentación de producción.

Todos los pasos mencionados estarán volcados en lo que se conoce como Batch Record, en donde se puede tener información de cada proceso y cómo proceder en cada instancia, como así también todos los datos de lo que hace el personal en cada lote productivo.

El formato de batch record que debe completarse debe ser:

- Título (nombre del producto y potencia del mismo)
- n° MBR
- Aprobación y vigencia
- n° de lote
- Código del artículo
- n° de orden de producción
- Cantidad teórica
- Descripción
- Firmas

En el mismo se presentan las formas de cómo proceder y todos los datos volcados durante la elaboración de los APIs (European Medicines Agency, 2000), soluciones formuladas a granel, graneles y empaque (International Conference on Harmonization, ICH tripartite guidelines, 2002).

Cabe mencionar la diferencia entre MBR y BR, la cual radica en que el primero es “la base del documento a completar”, mientras que el segundo es aquel que se imprime lote a lote y es donde se completará con los datos de los operarios en la producción.

El registro maestro de lotes está destinado a garantizar que se agreguen todos los elementos adecuados y que cada paso del proceso se complete y documente.

Los MBR son instrucciones de fabricación específicas, es por este motivo que cada formulación tiene su propio MBR.

Los MBRs correspondientes a soluciones formuladas a granel los cuales poseen el siguiente cuerpo:

- Carátula (con formato que se comentó al inicio).
- Documentos relacionados y SOPs (procedimientos operativos estándar).
- Materias primas, materiales, equipos y áreas.

- Seguridad y precauciones.
- Registro de datos y documentación adjunta.
- Operaciones preliminares.
- Procedimiento:
 - Acondicionamiento de materiales.
 - Preparación de solución formulada a granel / proceso de fraccionamiento / proceso de liofilización / hermetado y codificado .
 - Filtración esterilizante de la solución formulada a granel.
 - Ensayo de integridad del filtro esterilizante.
- Revisado.
- Muestras de controles de procesos.
- Listado de desviaciones del proceso.
- Rendimiento del proceso.
- Documentación adjunta.
- Registro de cálculos.
- Observaciones.
- Firmas.
- Anexos.

Ahora bien, la documental completa para que se pueda liberar el producto no basta con los BR completos, sino que también es necesario que “el paquete documental” incluya a los controles de procesos, registro de equipos automáticos / semiautomáticos y muestras de prospectos y estuches.

Estas normas documentadas son necesarias para cada formulación de los distintos productos para garantizar la estandarización y repetibilidad del proceso en todo momento pero debe tenerse en cuenta que el MBR es la plantilla original de la que se toman copias, no se rellena durante el proceso de fabricación. Está asociado con un número de producción, pero no está relacionado con ningún número de lote en particular.

En cuanto a los BR (registro de lote), es aquel documento donde los operadores escriben la información y registran los números de lote específicos, así como los pesos específicos, instancia del proceso y parámetros utilizados para producir ese lote específico.

En conclusión, el MBR sirve como plantilla para el proceso de fabricación, mientras que el propósito de BR es mostrar que cada lote específico del producto fue creado de acuerdo con el MBR.

3.4 Documentos CTD.

Además de la existencia de MBR y BR, también están los documentos CTD bajo las normas ICH (International Conference on Harmonization, ICH tripartite guidelines, 2002) son de importancia en las compañías farmacéuticas.

Las normas ICH tienen como propósito la promoción de la salud pública a través de la armonización que contribuya a:

- Prevención de la duplicación innecesaria de ensayos clínicos y evaluaciones clínicas posteriores a la comercialización.
- Desarrollo y fabricación de nuevos medicamentos.
- Registro y supervisión de nuevos medicamentos.
- Reducción de pruebas innecesarias con animales, sin comprometer la seguridad y la eficacia.

Todo esto a través de Directrices Técnicas que son implementados por las autoridades reguladoras ICH.

A raíz de la creación de las normas ICH, se obtuvieron como innovación:

- Las Buenas Prácticas Clínicas (GCP) donde los ensayos clínicos que se realizan en determinada región ICH, pueden ser usadas en otras regiones (Figura 14).



Figura 14. Ilustración de equivalencia regional de GCP. Imagen extraída de International council for Harmonisation, 2022.

- El Documento Técnico Común (CTD) el cual reúne toda la información de Calidad, Seguridad y Eficacia en un formato común, armonizado y aceptado por entes reguladores de las regiones ICH (Figura 15).

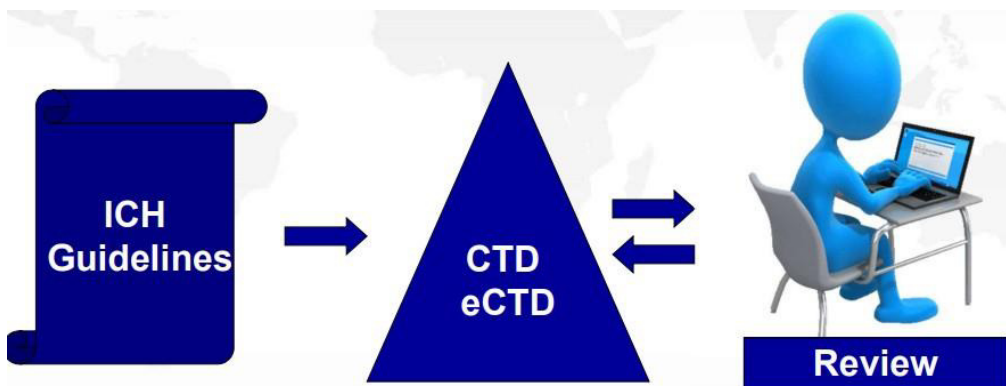


Figura 15. Ilustración de armonización de guías ICH y CTD. Imagen extraída de International council for Harmonisation, 2022.

- Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA): terminología médica específica y estandarizada desarrollada por ICH para facilitar el intercambio de información regulatoria. Se utiliza para el registro, la documentación y el monitoreo de seguridad de productos médicos antes y después de la comercialización.

En cuanto a lo referido a CTD, podemos mencionar que en lo que concierne a la pasantía, se trabajó sobre el módulo 3, específicamente los siguientes documentos:

- **3.2.P.3.2**, el cual incluye:
 - Forma farmacéutica
 - Tamaño del lote
 - Potencia
 - Tabla de formulación del producto terminado (Figura 16)

Material	Referencia	Fórmula por 1000 mL de solución	Cantidad por lote 1

Figura 16. Imagen ilustrativa de tabla de formulación del producto terminado. Autoría propia

Este inciso busca proporcionar una fórmula por lotes que incluya una lista de todos los componentes de la forma de dosificación, con el objetivo de ser utilizados en el proceso de fabricación, sus cantidades por lote, incluyendo excedentes, y referencia a sus estándares de calidad.

- **3.2.P.3.3**, el cual incluye:
 - Proceso de manufactura
 - Flujo del proceso de manufactura
 - Descripción del proceso de manufactura de la solución formulada a granel
 - Flujo de proceso de llenado aséptico
 - Descripción del proceso de llenado aséptico
 - Flujo del proceso de revisado
 - Descripción del proceso de revisado, etiquetado, codificado - inspección

Este inciso busca proporcionar los pasos críticos y materiales que entran en el proceso. También otorga descripción narrativa del proceso de fabricación. Los pasos en el proceso deben tener los parámetros de proceso apropiados identificados tales como tiempo, temperaturas, pH, etc.

- **3.2.P.3.4**, el cual incluye:

- Proceso de manufactura
- Flujo del proceso de manufactura
- Descripción del proceso de manufactura de la solución formulada a granel
- Flujo de proceso de llenado aséptico
- Descripción del proceso de llenado aséptico
- Flujo del proceso de revisado
- Descripción del proceso de revisado, etiquetado, codificado - inspección

A diferencia del **3.2.P.3.3**, se debe justificar los pasos críticos en base a datos experimentales con el fin de garantizar que el proceso es controlado.

4- Resultados.

Durante la pasantía en Biosidus se redactaron 18 documentos, de los cuales 11 fueron creaciones nuevas, mientras que los 7 restantes fueron reversiones de documentos ya creados.

Se listan a continuación:

- Redacción de flujo de procesos en compañía Biosidus (planta Bernal)
- Redacción de flujo de proceso del sector EMPAQUE
- Redacción de MBR correspondiente a producto NEUTROMAX (Filgrastim 300 UI y 600 UI)
- Redacción de MBR correspondiente producto HHT pen (Somatropina - solución en cartuchos multidosis).
- Redacción de MBR correspondiente producto HHT liofilizado (Somatropina 4UI y 16 UI).
- Modificación y revisión de CTD correspondiente a producto HEMAX (Eritropoyetina 1.000 UI y 10.000 UI) debido a corte de plazo emitido por autoridad sanitaria de Perú, en relación al trámite de reinscripción del producto.
- Revisado y modificación de CTD correspondiente a Diluyentes en Jeringas.
- Redacción de CTD para Teriparatida.
- Revisión y redacción de CTD perteneciente a Eritropoyetina 2.000 UI para presentaciones en jeringas y vial.

- Colaboración en la elaboración de la SOP referida a “Ingreso aséptico de materiales a zonas clasificadas”
- Diseño de estrategia con garantía de calidad, para determinar densidades de soluciones formuladas a graneles y de APIs de productos elaborados, con el fin de establecer un valor medio de las mismas y así poder obtener control estadístico a lo largo del tiempo.
- Redacción CTD de Teriparatida en carpule.
- Redacción y soporte de desvío de proceso.
- Modificación y revisión de CTD correspondiente a producto Blastoferon (Interferón beta 1a) debido a corte de plazo emitido por autoridad sanitaria de Perú, en relación al trámite de reinscripción del producto.
- Revisión y redacción de CTD (documento P350 - correspondiente al sector de Validaciones) perteneciente a Eritropoyetina para actualización de dossier.
- Creación de diagrama de diagramas de flujo correspondiente a pasos críticos de procesos para: Eritropoyetina, Filgrastim, Teriparatida, Interferón alfa, Interferón beta y somatropina.
- Organización, relevamiento y gestión de paquete documental relevante para el registro de EPO 20.000 UI y 40.000 UI frente a autoridad sanitaria de México.
- Ejecución y diseño de estrategia para lotes Eritropoyetina 40.000 UI y 20.000 UI junto con los departamentos de Asuntos Regulatorios y Garantía de Calidad.

5- Conclusión.

Mediante el presente trabajo se puede concluir que respecto a la documental perteneciente a industria farmacéutica, tal como MBRs y BRs, el rol de un bioquímico a la hora de crear dichos documentos, se basa en poder controlar de manera minuciosa que los parámetros de elaboración sean los correctos. Para este fin, debe existir una alineación con distintos departamentos, tales como desarrollo cuando se trate de un producto nuevo, o validaciones, los cuales ratificarán que los procesos sean los correctos y que no afecten la estabilidad del producto tanto en las instancias iniciales como finales (producto terminado). En cuanto a los BR de los distintos productos: si bien todos se basarán en sus respectivos MBR, el control para la liberación del lote también debe tener un control meticuloso de cada procedimiento productivo.

El rol del bioquímico en cuanto a los documentos CTD interviene en la verificación con distintos sectores de que la información esté unificada y sea la correcta, por ejemplo, con sectores de microbiología, validaciones, desarrollo, control de calidad, entre otros. En cuanto a la redacción se busca demostrar los controles de procesos (exceptuando aquellos valores o datos confidenciales) y también la justificación de los mismos. En esta instancia es cuando interviene la interpretación de las distintas guías de buenas prácticas, ya que la justificación de los controles de procesos deben ser adecuadas y competentes a los mismos, por lo tanto no solo es importante la redacción con el conocimiento de los procesos de manufactura sino también toda la teoría correspondiente, como así también la redacción estratégica para futuros registros o renovaciones de los mismos.

6- Bibliografía.

Biosidus. *Productos*. Recuperado el 10 de febrero de 2023 de

<https://www.biosidus.com.ar/productos/>

Deming, E. (1989). Calidad, Productividad y Competitividad la salida de la crisis. *Reacción en cadena: calidad, productividad, reducción de costes, conquista del mercado* (pp 1-13). Díaz de Santos.

European Medicines Agency (2000). *ICH Topic Q 7 Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients*.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-7-good-manufacturing-practice-active-pharmaceutical-ingredients-step-5_en.pdf

GARVIN, D. A. (1987). Coming on the Eight Dimensions of Quality. *Harvard Business Review*, Vol.65, 101-109.

Herrera, J. N. (2002). Introducción a la calidad. *Curso de calidad por internet-CCI, 1*.

International Conference on Harmonization, ICH tripartite guidelines (2002). *The Common Technical document for registration of pharmaceuticals for human use: quality. M4Q (R1). Quality overall summary of Module 2. Module 3: Quality*.

https://database.ich.org/sites/default/files/M4Q_R1_Guideline.pdf

International council for Harmonisation (2022). *Overview of ICH*.

https://admin.ich.org/sites/default/files/2022-11/OverviewOfICH_2022_1129.pdf

Organización Internacional de Normalización (2005). *Sistema de gestión de la calidad: Fundamentos y vocabulario (ISO 9000)*.

http://www.unc.edu.ve/pdf/calidad/normasISO/Norma_ISO_9000_2005.pdf

Organización Internacional de Normalización (2015). *Sistemas de gestión de la calidad (ISO 9001)*. <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/doc20.pdf>

Posset, T., Gaus, H., Dearde, M. and Eicher, R. (2014). *Visual Inspection of Medicinal Products for Parenteral Use*. ECA Visual Inspection Working Group.

https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2015/09/article_regulatory_2015_Best_Practice_Paper_Visual_Inspection_Vs_1.0.pdf

U.S. Food and Drug Administration (2017). *Drug Master Files: Guidelines*.

<https://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/drug-master-files-guidelines>



CAPPAI GERALDINE WENDY