

APLICACIÓN DEL SISTEMA DE CALIDAD IMPLANTADO EN BIOCEN A LOS LOTES DERIVADO DE LA ETAPA INVESTIGACIÓN – DESARROLLO DE PROTOTIPO

**Ing Vivian San Germán Rodríguez
Lic Celia Rosa Feito Novo**

Resumen :

El Centro Nacional de Biopreparados es una Institución que se dedica a la Investigación – producción de Alergenos , Medios de Cultivo y Trofin , además de la producción de Ingredientes Farmacéuticos Activo de Estreptoquinasa Recombinante , Cuerpos de Inclusión de Factor Estimulador de Colonias Granulosíticas y realiza las operaciones de Formulación , llenado y envase a una gran cantidad de productos parenterales como son :Vacuna Antihepatitis B Recombinante, Hebervital , Interferon Líquido , Trivac HB,Vacuna Hib , Interferon α Recombinante , Factor de Transferencia y Estreptoquinasa Recombinante.

Una vez trazada su política y registrada en el Manual de Calidad , todos los trabajadores aportan sus conocimientos y esfuerzos en la obtención de los objetivos por los que trabajan , así funciona todo un sistema que vincula a todos los procesos como un único proceso .

El objetivo de este trabajo es explicar la aplicación del Sistema de Calidad implantado en BioCen a los lotes derivados de la etapa de Investigación – Desarrollo de Prototipos

El sistema de calidad basado en las normas ISO 9001-2000 certificado por la empresa acreditada en Cuba LLOYD'S REGISTER que se encuentra implantado en BioCen, funciona para todos sus productos

Los lotes de productos que se encuentran en la etapa de Investigación - Desarrollo según las regulaciones nacionales deben ser liberados por Aseguramiento de la Calidad por lo que nos dimos a la tarea de realizar un procedimiento que establezca cuales son los documentos dentro de nuestro sistema de calidad con que deben contar esos lotes, como deben codificarse las especificaciones en esa etapa en que todavía el producto no se encuentra a escala industrial, quien establece la denominación de lotes en desarrollo y finalmente como se liberan.

Después de todo un trabajo de coordinación y ajustes de criterios la función de liberación de lotes se dio a la tarea de establecer el proceder en las diferentes etapas de un producto en Investigación - desarrollo ya sea a escala de laboratorio, piloto o industrial y con cualquiera de sus objetivos ya sea para ensayos clínicos, estudio de estabilidad o preclínica, creando toda la documentación necesaria que permita la trazabilidad y transparencia en la documentación del prototipo desde sus inicios , relacionándolo como un proceso único con el resto de las funciones como registro de medicamentos , Licencia de Producción, validación de proceso , Metrología , Compra y Venta , Mantenimiento , Evaluación de Proveedores , Proceso de No Conformidad , Control de Cambios , Inspección , Auditorías , Capacitación y entrenamiento , de forma tal que se vea reflejado en su conjunto la forma de mejorar continuamente la calidad de nuestros productos

Se recopilaron los datos en cuanto a todo el trabajo realizados con los lotes en estas etapas, pero además se realizó un balance de los lotes en la etapa productiva del último año , en el que se evidenció el funcionamiento del sistema con una eficacia elevada .

Introducción

El Centro Nacional de Biopreparados es una Institución que se dedica a la Investigación – producción de Alergenos , Medios de Cultivo y Trofin , además de la producción de Ingredientes Farmacéuticos Activo de Estreptoquinasa Recombinante , Cuerpos de Inclusión de Factor Estimulador de Colonias Granulosíticas y realiza las operaciones de Formulación , llenado y envase a una gran cantidad de productos parenterales como son :Vacuna Antihepatitis B Recombinante, Hebevital , Interferon Líquido , Trivac HB,Vacuna Hib , Interferon α Recombinante , Factor de Transferencia y Estreptoquinasa Recombinante.

Desde 1996 comienza a implantarse en BioCen el Sistema de Calidad que va madurando y a partir de 1998 se Certifica por la agencia acreditadora Lloyd'Register y que en el año 2002 se recertifica por la norma ISO 9001:2000.Para lograr esta certificación todos los miembros de la Institución desde la Alta gerencia hasta el trabajador más simple concretaron un equipo de trabajo en el que su principal objetivo es la Calidad de sus productos .

Una vez trazada su política y registrada en el Manual de Calidad , todos los trabajadores aportan sus conocimientos y esfuerzos en la obtención de los objetivos por los que trabajan , así funciona toda un sistema que vincula a todos los procesos como un único proceso .

El objetivo de este trabajo es explicar la aplicación del Sistema de Calidad implantado en BioCen a los lotes derivados de la etapa de Investigación – Desarrollo de Prototipos

El sistema de calidad basado en las normas ISO 9001-2000 que se encuentra implantado en BioCen, funciona para todas las actividades productivas e investigativas que se realizan en el centro, pero después de implantado se aprueba un nuevo organigrama de la institución en el que comienza a funcionar un nuevo departamento “Desarrollo” que se dedicará a desarrollar nuevos proyectos, los que devengaran lotes de prototipos en desarrollo, los mismos serán parte de diferentes etapas de desarrollo: laboratorio, piloto o industrial y dependiendo de la etapa en que se encuentre prototipo será el objetivo con que se realice el lote , que puede ser dedicados a ensayos clínicos, preclínica, estudio de estabilidad o introducción al sistema productivo.

Para que todas estas actividades estuvieran autorizadas por el sistema de calidad implantado, está aprobado el procedimiento de investigación desarrollo, este procedimiento es aplicable a la fase de diseño y desarrollo de los nuevos productos y que están incluidos en los proyectos de investigación y/o desarrollo : los derivados de contratos de clientes y de las modificaciones a prototipos existentes . Igualmente , se aplica a investigaciones más básicas o estratégicas y a otras tareas de investigación – desarrollo no ligadas a proyectos . Abarca la revisión de los diseños en todas sus etapas incluyendo la verificación y validación, una vez aprobado este procedimiento nos dimos a la tarea de establecer el proceder de aquellos lotes que no se encuentran amparados por el procedimiento I+D por lo que daremos a conocer a grandes rasgos los pasos a seguir para lograr una documentación de lotes segura en la etapa de desarrollo.

Este trabajo se realizó con la coordinación y ajustes de criterios conformado por compañeros de calidad, producción y desarrollo con los que decidimos cuales son los documentos con que deben contar los lotes, como deben codificarse las especificaciones en esa etapa en que todavía son especificaciones en proyecto, quien establece la denominación de los lotes y finalmente como se liberan los lotes.

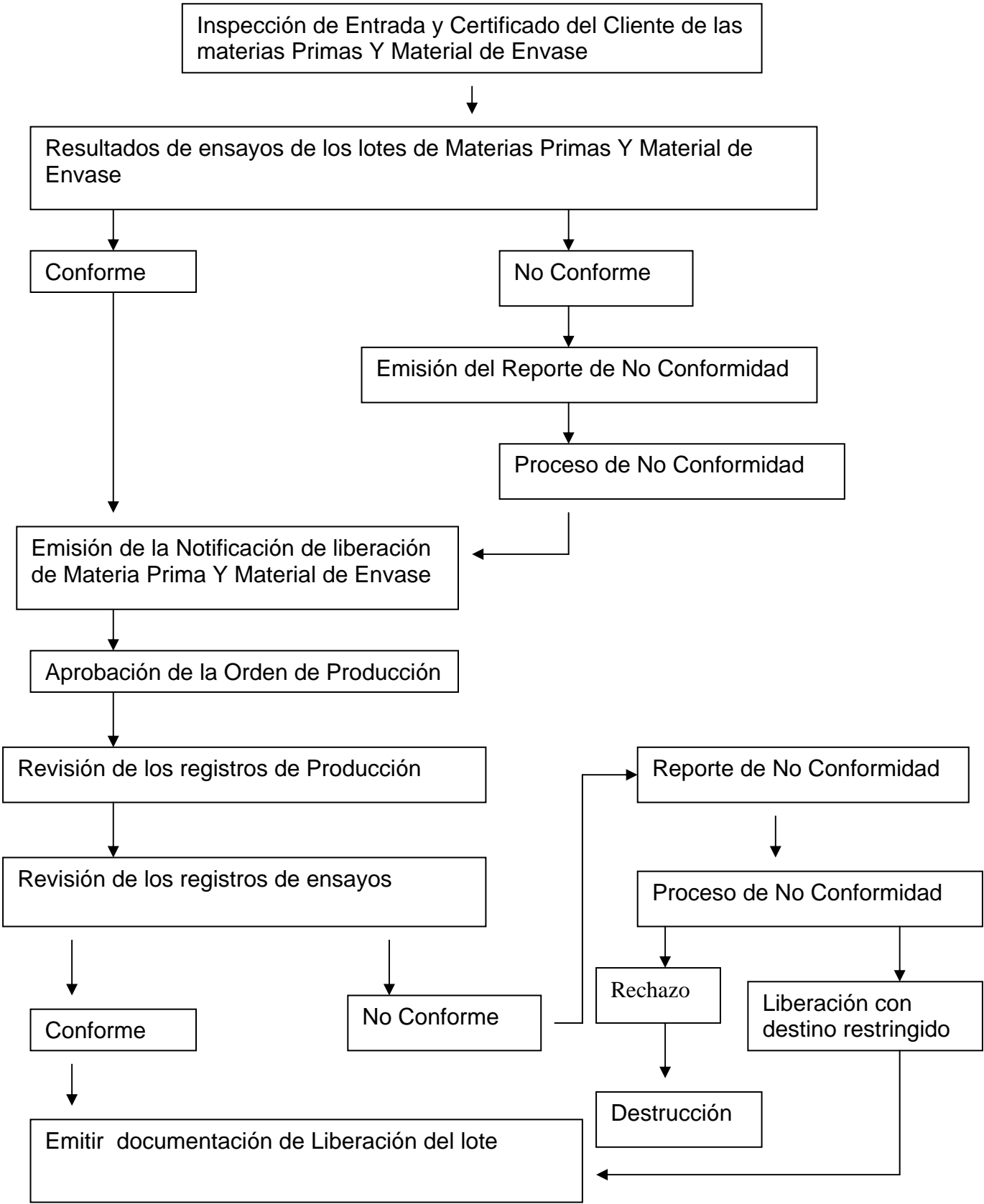
De esta forma se establecieron las responsabilidades en la realización de la documentación de los lotes de que cada función o departamento, del Jefe de Proyecto y del centro portador de la tecnología

Liberación de Lotes

Liberación de Lotes es la función dentro de Aseguración de la Calidad de BioCen que se dedica a la Revisión de toda la documentación generada en todos los procesos dentro del centro desde que entra la Materia prima hasta que se distribuye el Producto Terminado, además conforma los expedientes de Lotes y emite el Certificado de Conformidad generando seguidamente la documentación que se le entrega a los clientes .

Para realizar sus funciones cuenta con un equipo multidisciplinario formado por Ingenieros, Farmacéutico, Químicos, Biólogos y Bioquímicos que se encuentra debidamente entrenado ,el cual se mantiene capacitándose continuamente de forma tal que se mantiene actualizado .Además cuenta con un vínculo muy estrecho con el resto de los procesos , formando parte de toda la cadena productiva .

Proceso de Liberación de Lotes



PROCESO DE LIBERACION MATERIA PRIMA , MATERIAL DE ENVASE Y PRODUCTO TERMINADO

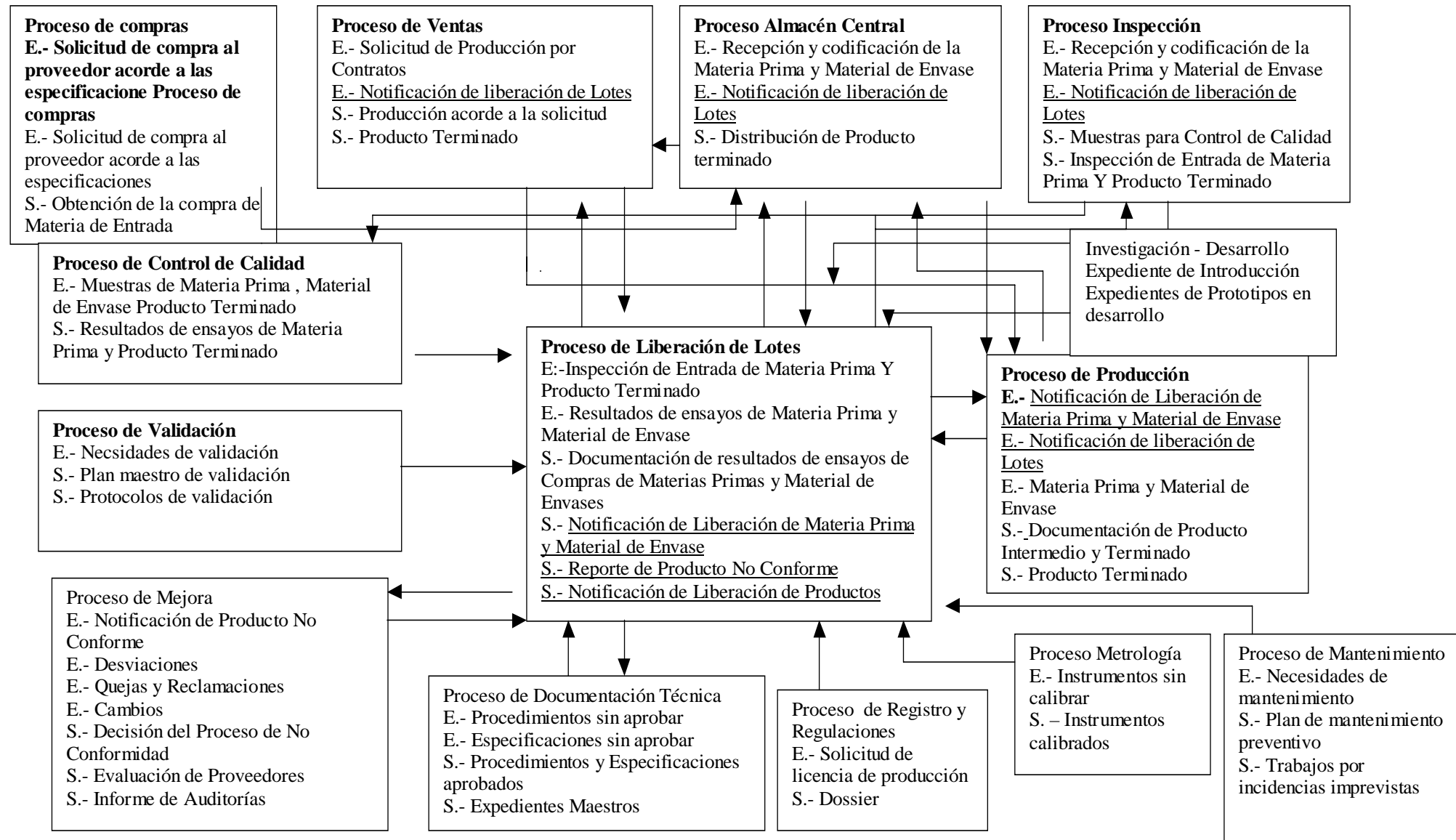


Tabla 1.- Documentación que relaciona a liberación de lotes con el resto de las funciones del centro

Diferentes Procesos	Proceso de Liberación de lotes
Investigación – Desarrollo Generan proyectos de investigación Expedientes de Introducción	<ul style="list-style-type: none"> - Realiza procedimientos - Revisa la documentación - Emite liberación de los lotes
1.- Compras de Materias Primas y Material de Envases	<ul style="list-style-type: none"> - Revisa la documentación de los ensayos de evaluación de proveedores - Revisa la documentación de los ensayos de Materias Primas y Material de Envases - Genera la No Conformidad que puede conllevar a Queja o Reclamación
2.- Ventas de Productos Terminados y producción por contratos	<ul style="list-style-type: none"> - Revisa la documentación generada por estos procesos - Emite la Notificación de liberación de los lotes documento que permite el cierre del proceso de venta
3.- Recepción y Almacenamiento de Materias Primas y Material de Envases Distribución de Producto terminado	<ul style="list-style-type: none"> - Recibe el registro de distribución de producto - Emite la notificación de liberación de lotes documento a partir del cual se realiza la distribución del producto
4.- Inspección de entrada de Materias Primas y Material de Envases Muestreo de Materias Primas y Material de Envases Identificación del estado de conformidad	<ul style="list-style-type: none"> - Recibe y revisa la documentación de entrada - Emite la notificación de liberación de lotes a partir del cual se actualiza el estado de conformidad
5.- Control de la Calidad de Materias Primas , Material de Envases y Producto Terminado , emisión de los resultados de ensayos	<ul style="list-style-type: none"> - Revisa la documentación de ensayos y si se cumple con las especificaciones
6.- Orden de Producción , Realización de la producción y emisión de la documentación	<ul style="list-style-type: none"> - Notificación de liberación de Materias Primas y Material de Envase - Aprobación de la Orden de Producción - Revisión de la documentación de producción de lotes

	- Emisión de la notificación de liberación de los lotes
7.- Según regulaciones solicitud de Licencias de Producción	<ul style="list-style-type: none"> - Revisa la documentación que se presenta a la solicitud - Presenta los expedientes de lotes a la auditoría
8.- Registro de Medicamentos	- Revisa la documentación y exige que se cumpla lo registrado
9.- Documentación Técnica, elabora y aprueba el expediente Maestro , los procedimientos y las especificaciones	<ul style="list-style-type: none"> - Verifica que se cumpla el sistema documental lote a lote - Verifica el cumplimiento de los parámetros especificados - Verifica el cumplimiento de los procedimientos
10.- Calibración de los instrumentos	- Verifica que los instrumentos utilizados en los lotes estén calibrados
11.- Proceso de Mantenimiento	- Revisa las interrupciones de la producción sus causas y su incidencia en la producción del lote
12.- Proceso de Mejoramiento Continuo	<ul style="list-style-type: none"> - Emite el reporte de Producto No Conforme - Recibe el resumen de las desviaciones ocurridas en el lote - Recibe el Reporte de No Conformidad - Participamos en el equipo de no Conformidad - Participamos en el equipo que analiza las quejas y reclamaciones - Participamos en la auditorías internas y externas - Verificamos en los lotes el cumplimiento de proceso de cambios -
13.- Selección de Recursos Humanos y capacitación del personal	- Participamos en los cursos de capacitación y en el entrenamiento en el puesto de trabajo
14.- Facturación de Producto Terminado y Producción por Contratos	- Emite la Notificación de Liberación de cada lote de Producción por Contrato y Producto Terminado

En el caso de los lotes que provienen de la etapa de Investigación –Desarrollo se insertan en el Sistema de Calidad desde estas etapas tempranas; en las que se realiza toda una gama de tareas que van haciendo que al culminar los ensayos clínicos ya el producto pueda ser introducido en la producción, estas tareas son entre otra: Asignación de código de referencia, Confección de especificaciones y Confección del Expediente Maestro. Paralelo esto los compañeros de investigación van desarrollando su prototipo y pasándolo por las diferentes etapas primero a escala de laboratorio, después a escala piloto y finalmente a escala productiva donde se registra el producto y se realiza la solicitud de Licencia de producción instancias superiores, durante todo este proceso de Liberación de Lotes está insertado desde sus inicios ya que entra desde la liberación de las Materias Primas a utilizar y en la aprobación de la orden de producción de los lotes. Además que el departamento de Desarrollo emite a Liberación de Lotes la información de desarrollo a Liberación de lotes una vez que esto ocurre se va confeccionando el procedimiento de Denominación de los lotes al igual que el resto de los procedimientos que se van a utilizar en el proceso productivo .

Durante la etapa de Investigación - Desarrollo se van realizando movimientos en los parámetros de ensayos como es típico en este proceso , pero una vez que esta etapa culmina y se fijan los parámetros y ajustes de los procesos productivos , se aprueban las especificaciones y entramos en la etapa de Introducción a la Producción , para esto se producen como mínimo tres lotes cuyos resultados deben ser conformes pero además tienen la característica que deben ser consecutivos , los mismos contarán con :

- Condiciones del proceso productivo aptos para ser reproducibles
- Expediente Maestro en Fase de Aprobación
- Especificaciones en Fase de Aprobación
- Procedimientos de operación en fase de Aprobación
- Documentación de los lotes completa
- Resultados de ensayos conformes acorde a la especificación que se está aprobando

Para los lotes en la etapa de Desarrollo se establecieron los siguientes pasos :

- 1.- Liberación de Lotes recibe la Información de Prototipo del Departamento de Desarrollo
- 2.- Confecciona el Procedimiento de Denominación de lotes al prototipo solicitado antes de la fecha en que tiene prevista la planificación de su producción
- 3.- Se circula dicho procedimiento para que sea revisado por los departamentos de desarrollo y producción
- 4.- Se entrega el Procedimiento de Denominación de lotes a la función de Documentación Técnica para su revisión y edición
- 5.- Se recibe del departamento de desarrollo o jefe del proyecto la especificación en proyecto o el número de especificación si ya está aprobada
- 6.- Se recibe la orden de producción para ser revisada
- 7.- Se recibe la documentación de los lotes

8.- Se revisan los documentos de los lotes, chequeando y verificando tanto los aspectos técnicos, como los relacionados con el cumplimiento de Buenas Prácticas en cuanto al llenado de la documentación

Revisión de los registros de Producción y Control del Prototipo en Desarrollo

- Nombre del producto que le corresponde según la Especificación.
- Código de Referencia
- Denominación de lote correcta (según PNO de denominación de producto).
- Tamaño de lote.
- Revisar que todas las materias primas y/o material de envase utilizadas en el proceso sean las aprobadas en la Orden de Producción
- Fecha de vencimiento establecida para cada producto en la especificación y aprobada en la orden de producción.
- Comprobar que las firmas que están en los registros aparecen en el libro de firmas autorizadas.
- Comprobar que los códigos de los equipos e instrumentos utilizadas se reporten en los registros.
- Verificar que se cumplan los programas de esterilización
- Verificar los cálculos para comprobar si son correctos.
- Conciliación de cantidades.
- Liberación microbiológica de las áreas y agua utilizada que cumpla con la especificación establecida.
- Comprobación de los resultados de ensayo, contra especificación.
- Comprobación de los resultados de los registros de inspección de la operación.
- Comprobar que las páginas resumen concuerdan con los registros
- Análisis de las desviaciones

9.- Emita la Documentación de Aprobación del Lote de Prototipo en Desarrollo en el caso que cumpla con todos los parámetros especificados

10.- De No Cumplir emita la documentación de No cumplimiento para que se establezca el análisis de las causas y se proceda a tomar las medidas correctivas o preventivas necesarias para solucionar la situación

El paso de un prototipo de la etapa de desarrollo a la etapa de escalado industrial conlleva el ajuste del proceso tecnológico del producto al equipamiento existente en la industria, para esto los investigadores desarrollan una serie de pasos de escalado que les permite conocer la factibilidad del producto en la industria, asegurar la calidad en este paso es el objetivo fundamental de este trabajo

Se estableció que se deben producir como mínimo tres lotes conformes consecutivamente, según nos exige nuestra entidad regulatoria para el caso de lotes en etapa de Introducción, una vez que se realizan estos lotes producidos conjuntamente investigadores y productores se confecciona el expediente de introducción del prototipo el cual cuenta con las siguientes información

- 1.- Acta de reunión de la comisión técnica para la Introducción
- 2.- Descripción detallada del proceso productivo

- 3.- Diagrama Otida del proceso
- 4.- Listado de Especificaciones de Materias Primas y Material de envase utilizado
- 5.- Especificación del Producto Terminado
- 6.- Listado de procedimientos utilizados en el proceso tecnológico
- 7.- Listado de procedimientos de los métodos analíticos
- 8.- Documentación de los lotes que conforman la Introducción reflejada en los Registros de Diseño de prototipos en las Areas de producción y en los Registros de Calidad donde se reportan los resultados de ensayos de laboratorio
- 9.- Acta de Aprobación de la Operación

Con todos estos requisitos entra a liberación de lotes toda esta documentación , la misma se revisa y si esta todo en orden se realiza la coordinación con cada función para que proceda la aprobación de todos los documentos y se aprueba también el expediente de Introducción .

Aspectos técnicos a Revisar en Liberación de Lotes

- Nombre del producto correcto y que tenga el código de referencia que le corresponde según la Especificación.
- Denominación de lote correcta (según PNO de denominación de producto vigente).
- Tamaño de lote.
- Revisar que todas las materias primas y/o material de envase utilizadas en el proceso sean las aprobadas en la Orden de Producción
- Fecha de vencimiento establecida para cada producto en la especificación y aprobada en la orden de producción.
- Comprobar que las firmas que están en los registros aparecen en el libro de firmas autorizadas.
- Comprobar que los códigos de los equipos e instrumentos utilizadas se reporten en los registros.
- Verificar que se cumplan los programas de esterilización
- Verificar los cálculos para comprobar si son correctos.
- Conciliación de cantidades.
- Liberación microbiológica de las áreas y agua utilizada que cumpla con la especificación establecida.
- Rendimientos por etapas.
- Comprobación de los resultados de ensayo, contra especificación.
- Comprobación de los resultados de los registros de inspección de la operación.
- Comprobar que las páginas resumen concuerdan con los registros

Es a partir de esta etapa que se realiza la solicitud a la autoridad regulatoria de la licencia de producción , para lo cual planifica una auditoría con este objetivo

Se ha logrado la Introducción de un total de 104 productos de ellos 66 Medios de Cultivo para un 63 % , en el caso de los productos parenterales se han introducido 22 para un 21 % , 2 han sido los surtidos de Trofín para un 1,2 % y 4 vacunas alergénicas que representan un 3,8 % .

Aprobada la Introducción del producto se realiza un ajuste en el Plan Maestro de Validación incorporandose al mismo la validación de los procesos introducidos que lo requieran , se procede a verificar el estado de calibración de los instrumentos de medición que se utilizaron en el proceso , además se incorpora al plan de mantenimiento preventivo el mantenimiento de los equipos que entraran en uso .

Cada proceso de Introducción de producto lleva consigo el adiestramiento del personal en las funciones que va a realizar , tanto desde el punto de vista de proceso tecnológico , como de uso de equipos , como en Buenas Prácticas de Producción y Buenas Prácticas de Documentación , Buenas prácticas de laboratorio atendiendo al montaje de nuevos ensayos , culminado los adiestramientos y terminada la Introducción del Prototipo queda activado el resto del sistema

BioCen es un Centro que además de la Investigación – Desarrollo de productos biofarmacéuticos se dedica a la producción , por lo que cumple cada año con las cifras contratadas , para cumplir los compromisos productivos se realizan las coordinaciones necesarias de forma tal que cada elemento del sistema trabaje sincronizadamente , demostraremos como se comportó el año 2004 en cuanto a número de lotes por surtidos liberados .

Conclusiones

Se cumple el objetivo del trabajo al realizar una explicación detallada del proceso de Liberación de los lotes en la etapa de Investigación – Desarrollo