

UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS



IMPLEMENTACIÓN DE UN SISTEMA DE
TRANSFERENCIA DE CONOCIMIENTOS DESDE EL ÁREA
DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO A LAS ÁREAS DE
PRODUCCIÓN DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO
**Tesis de Grado para optar al título de Químico Farmacéutico y
al grado de Magíster en Ciencias Farmacéuticas**

JAVIER EDUARDO BARRIENTOS ALFARO

Director de Tesis

Dr. Q.F. Cristian Tapia

Co-Directora de Tesis

MSc. Q.F. Susana Valenzuela

Santiago – Chile

Septiembre 2022

UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS

INFORME DE APROBACIÓN DE TESIS DE MAGÍSTER

Se informa a la Dirección de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas que la Tesis de Magíster presentada por el candidato

JAVIER EDUARDO BARRIENTOS ALFARO

Ha sido aprobada por la Comisión de Evaluadora de Tesis como requisito para optar al grado de Magíster en Ciencias Farmacéuticas, Área de Especialización: Industria, en el examen público rendido el día.

Director de Tesis:

Dr. Cristian Tapia

Co-Directora de Tesis:

MSc. Q.F. Susana Valenzuela

Comisión Evaluadora de Tesis:

Dr. Nelson Ibarra

Dr. Andrónico Neira

Q.F. Germán Pinilla

CONTENIDO

GLOSARIO	5
RESUMEN	8
INTRODUCCIÓN	9
OBJETIVO GENERAL	16
OBJETIVOS ESPECÍFICOS (O.E.)	16
Actividades asociadas (A.A.) a cada O.E.	17
1. Actividades asociadas al O.E.1	17
2. Actividades asociadas al O.E.2	17
3. Actividades asociadas al O.E.3	17
METODOLOGÍA	18
1. Metodología del O.E. 1	18
1.1. Metodología de la A.A.1.1	19
1.2. Metodología de la A.A.1.2	19
1.3. Metodología de la A.A.1.3	20
2. Metodología del O.E.2	20
2.1. Metodología de la A.A.2.1	20
2.2. Metodología de la A.A.2.2	21
3. Metodología del O.E.3	21
3.1. Metodología de la A.A.3.1	21
3.2. Metodología de la A.A.3.2	22
PROBLEMA A RESOLVER	23
RESULTADOS	24
1. Creación de la herramienta de transferencia de conocimientos	24
1.1. Fases de desarrollo de un medicamento en Laboratorios Synthon	24
1.2. Operaciones unitarias implicadas en la fabricación del PF	25
1.3. Herramienta de transferencia de conocimientos	25
2. Elaboración de la guía de transferencia de conocimientos.....	32
2.1. Departamentos involucrados en la transferencia de conocimientos en las sedes de SCL y SHIS.....	32
2.2. Guía para la transferencia de conocimientos	32
3. Ejecución del piloto de sistema de transferencia de conocimientos	39

3.1.	Socialización el sistema de transferencia de conocimientos	39
3.2.	Implementación del sistema de transferencia de conocimientos ..	40
DISCUSIÓN	41
	Guía 1: <i>WHO Guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing</i>	41
	Guía 2: <i>ICH Pharmaceutical Development Q8(R2)</i>	47
	Guía 3: <i>ICH Quality Risk Management Q9</i>	52
	Guía 4: <i>ICH Pharmaceutical Quality System Q10</i>	56
	Limitaciones del trabajo	62
	Proyecciones del trabajo	63
CONCLUSIONES	64
ABREVIATURAS	66
REFERENCIAS	68

GLOSARIO

Atributo crítico de calidad (CQA): Es “una propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que debe estar dentro de un límite, rango o distribución apropiados para asegurar la calidad deseada del producto” (1).

Alta contención: Zona de Producción (MNF) donde se elaboran “medicamentos altamente activos, tales como oncológicos e inmuno-moduladores” (2).

Buenas prácticas de manufactura (GMP): Son directrices que garantizan “que los productos farmacéuticos se produzcan y controlen de manera constante según los estándares de calidad apropiados para su uso previsto y según lo exige la autorización de comercialización” (3).

Buenas prácticas de documentación (GDP): “Son las pautas que se siguen para registrar entradas de datos sin procesar de manera legible, rastreable y reproducible” (4).

Calidad: Es “la idoneidad de una sustancia farmacéutica o de un producto farmacéutico para su uso previsto” (1).

Calidad por diseño (QbD): Es “un enfoque sistemático para el desarrollo que comienza con objetivos predefinidos y enfatiza la comprensión del producto, el proceso y el control del proceso, con sólida base científica y gestión de riesgos de calidad” (1).

Ciclo de vida de un producto: Corresponde a “todas las fases en la vida de un producto desde el desarrollo inicial a través de la comercialización hasta la discontinuación del producto” (1). Comprende al desarrollo farmacéutico, transferencia tecnológica, fabricación comercial y discontinuación del producto.

Controles en proceso (IPC): Son “comprobaciones realizadas durante la producción con el fin de controlar y, si es necesario, ajustar el proceso para garantizar que el producto se ajusta a sus especificaciones” (3).

Desarrollo farmacéutico: Parte del ciclo de vida de un producto. Está conformado por las fases prototipo, escalado y validación.

Espacio de diseño: Es “la combinación multidimensional y la interacción de las variables de entrada y los parámetros del proceso que se ha demostrado que brindan garantía de calidad” (1).

Estado de control: “Condición en la que el conjunto de controles brinda de manera consistente la garantía del desempeño continuo del proceso y la calidad del producto” (5).

Estrategia de control: Es “un conjunto planificado de controles, derivados de la comprensión actual del producto y del proceso que garantiza el rendimiento del proceso y la calidad del producto” (1).

Gestión de riesgo de calidad: Es “un proceso sistemático para la evaluación, control, comunicación y revisión de los riesgos para la calidad del producto farmacéutico a lo largo del ciclo de vida del producto” (3).

Objetivo de calidad del perfil del producto (QTPP): Corresponde a “un resumen prospectivo de las características de calidad de un producto farmacéutico que idealmente se logrará para garantizar la calidad deseada, teniendo en cuenta la seguridad y la eficacia del producto farmacéutico” (1).

Procedimiento Operativo Estándar (SOP): Es “un procedimiento escrito autorizado que da instrucciones para realizar operaciones no necesariamente específicas para un producto o material determinado” (3).

Riesgo: Se define como “la combinación de la probabilidad de que ocurra un daño y la gravedad de este” (6).

Sistema de calidad farmacéutico: Es un “sistema de gestión para dirigir y controlar una empresa farmacéutica en materia de calidad” (5).

Transferencia de conocimientos: Procedimiento que involucra el traspaso de información empírica recolectada y de documentación relacionada, las que no implican, necesariamente, la transferencia de un proceso en particular.

Transferencia de tecnología: “Procedimiento lógico que controla la transferencia de cualquier proceso junto con sus documentos y pericia profesional entre departamentos y producción o entre los sitios de producción” (3).

Validación: Es la “acción de probar y documentar que cualquier proceso, procedimiento o método conduce real y consistentemente a los resultados esperados” (3).

RESUMEN

Laboratorios Synthon es una empresa con origen en Países Bajos, la cual tiene sedes en diferentes países, entre ellos Chile. En forma frecuente ocurre la transferencia de proyectos de una sede a otra, por lo que resulta fundamental asegurar el correcto traspaso de información para la fabricación de productos de calidad. El objetivo de este trabajo fue establecer un sistema formal de transferencia de conocimientos conformado por una guía y una herramienta para este proceso. El sistema de transferencia de conocimientos se basó en las guías internacionales de la Organización Mundial de la Salud y de la Conferencia Internacional para la Armonización. Para ello se elaboró una plantilla de trabajo usando el software Microsoft Excel® versión 2016, en donde se indica la información recolectada en las fases de desarrollo de un producto farmacéutico, y una guía elaborada usando el software Microsoft Word® versión 2016 que establece las directrices para realizar la transferencia de conocimientos. Finalmente, se implementó el piloto del sistema en un producto farmacéutico y se socializó con los departamentos involucrados.

INTRODUCCIÓN

Laboratorios Synthon es una farmacéutica multinacional que opera en diferentes países, por lo que debe cumplir con la reglamentación exigida por diversas entidades regulatorias para comercializar sus productos. Estas son principalmente la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) y el Instituto de Salud Pública (ISP) en Chile (7).

En el contexto regulatorio, las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) y las Buenas Prácticas de Documentación (GDP), son las principales directrices aplicables a la elaboración de medicamentos.

Las GMP son un “conjunto de regulaciones, códigos y guías para la fabricación de fármacos y medicamentos, dispositivos médicos, productos de diagnóstico *in vivo* e *in vitro* y alimentos” (9).

Las GDP, por otro lado, “son las pautas que se siguen para registrar entradas de datos sin procesar de manera legible, rastreable y reproducible” (4). Estas son fundamentales para la integridad de recolección de datos y para el apoyo del desarrollo, registros, comercialización y manejo del ciclo de vida de un producto farmacéutico, asegurando la prevención de errores en el entorno de fabricación y durante el análisis. (10)

En la industria farmacéutica es esencial el correcto traspaso de información entre diferentes áreas o departamentos de un laboratorio, para así fabricar productos de calidad, seguros y eficaces. Esto permite optimizar procesos y establecer parámetros para implementar y desarrollar nuevos proyectos farmacéuticos.

En este contexto, la Organización Mundial de la Salud (WHO) establece el concepto de transferencia tecnológica, que se define como “un procedimiento lógico que controla la transferencia de cualquier proceso junto con sus documentos y pericia profesional entre departamentos y producción o entre los sitios de producción” (3).

Dentro de la transferencia tecnológica de un proceso existe información y experiencias asociadas, cuyo traspaso de un área a otra resulta relevante para el desarrollo de un producto farmacéutico. El traspaso de esta información empírica del proceso y sus documentos asociados corresponde a la transferencia de conocimientos.

Esta transferencia de información, documentos y experiencia debe ser llevada a cabo de manera formal y ordenada. De este modo, todos los conocimientos adquiridos en una etapa o fase serán traspasados en forma documentada a la siguiente involucrada y, así, asegurar que el proceso de desarrollo y fabricación sea realizado de forma consistente.

Esto permitiría minimizar los errores humanos que, dentro de todo sistema de calidad, corresponden a un número importante de las “causas raíz” de diferentes desviaciones, reflejándose así en la elaboración de productos farmacéuticos de calidad y contribuyendo a la resiliencia del sistema (5,8).

En Laboratorios Synthon, el trabajo interdepartamental y entre sedes es esencial, por lo que un correcto traspaso de la información resulta fundamental. Synthon Chile (SCL) complementa a la sede ubicada en España, Synthon Hispania (SHIS), en labores de Producción (MNF) e Investigación y Desarrollo (R&D) (7).

En concreto, el desarrollo de fórmulas farmacéuticas se realiza principalmente en SHIS y, con menor frecuencia, en SCL. Debido a esto, SCL se ve involucrado mayoritariamente en el escalamiento y validación de las fórmulas generadas por SHIS.

Los principales departamentos involucrados en el desarrollo, escalamiento y validación de un producto farmacéutico son parte de las áreas de R&D y MNF de SHIS y SCL. Estos corresponden específicamente a:

➤ En Synthon Hispania

Investigación de Formulación y Proceso (FPR): Es parte de R&D. Se encarga de desarrollar las fórmulas y diseñar los procesos. Se generan los productos a una escala piloto.

Desarrollo de Tecnología y Proceso (TPD): Es parte de R&D. Se encarga de escalar y validar las fórmulas junto con los procesos desarrollados por el departamento FPR.

➤ En Synthon Chile

Departamento de Formulación y Proceso (FPD): Es parte de R&D. Se encarga de desarrollar fórmulas, escalarlas y validarlas. Trabaja en conjunto con el departamento de R&D de SHIS.

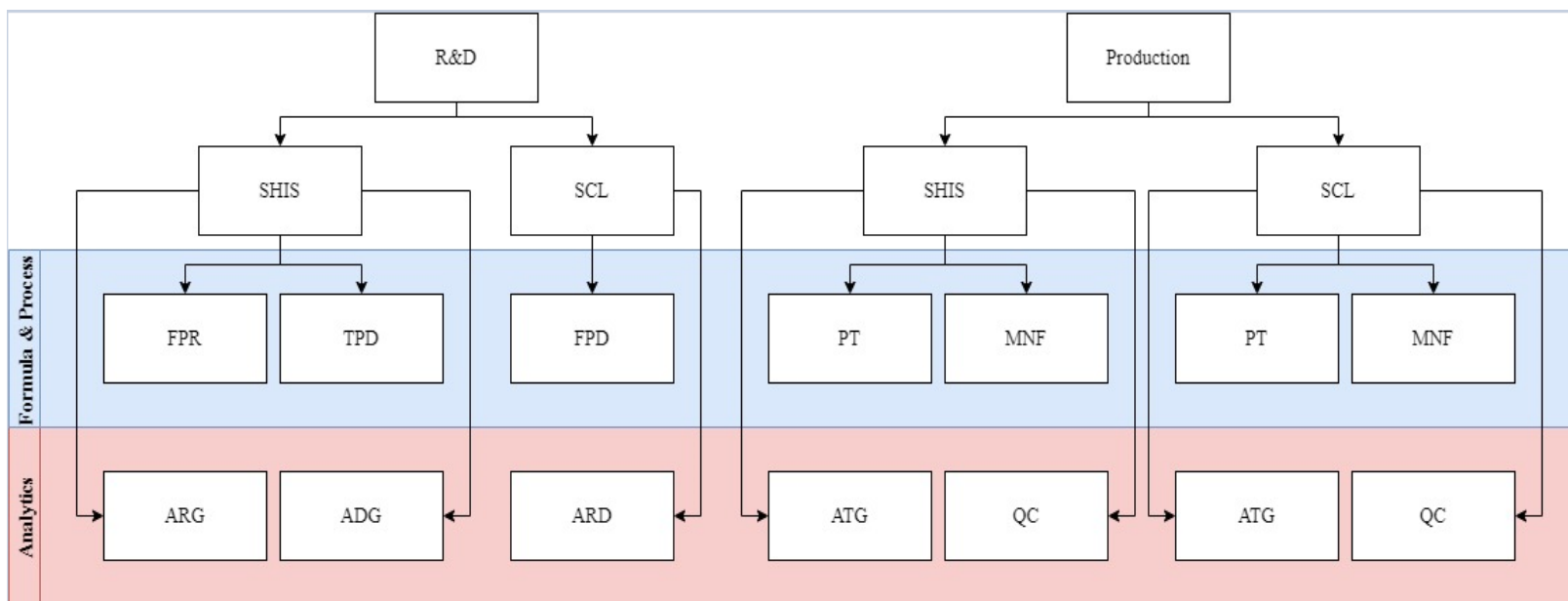
➤ Departamentos presentes en ambas sedes

Tecnología Farmacéutica (PT): Es parte de MNF. Se encarga del lanzamiento y de entregar apoyo técnico al producto en su fase comercial. También es conocida como *Tech-Ops* en SCL.

MNF: Se encarga de la producción de los medicamentos. Supervisa que se cumplan las GMP y de notificar desvíos dentro de la fabricación.

La Figura 1 esquematiza la organización de los departamentos involucrados en las áreas de R&D y MNF en SCL y SHIS. Existen más departamentos que son parte de R&D, sin embargo, son parte del grupo analítico, por lo que solo se mencionan de forma general en este trabajo.

Figura 1: Departamentos de R&D y MNF en SCL-SHIS



ARG: Analytical Research Group; ADG: Analytical Development Group; ARD: Analytical Research & Development;
 ATG: Analytical Technology Group; FPD: Formulation and Process Development; FPR: Formulation and Process
 Research; MNF: Manufacturing; PT: Pharmaceutical Technology; QC: Quality Control; TPD: Technology and Process
 Development; SCL: Synthon Chile; SHIS: Synthon Hispania

En cuanto a las prácticas relacionadas a la calidad, Laboratorios Synthon está fuertemente orientado a asegurar la correcta implementación de las GMP y GDP.

En SCL se encuentra implementado un Procedimiento Operativo Estándar (SOP) que establece un sistema documental de elaboración, actualización, revisión, aprobación, distribución, manejo, almacenamiento, vigencia, obsolescencia, formatos y control de los documentos para el sistema de Gestión de Calidad existente en SCL (11).

La documentación formal de SCL se encuentra en una plataforma online de uso interno llamada *MyQumas* y, aunque la principal fuente de información es digital, se ocupa documentación en formato físico en caso de que la primera falle y su uso y gestión están descritos en el SOP “Gestión de Documentos” de SCL.

La transferencia de conocimientos toma un rol fundamental en Laboratorios Synthon para apoyar el desarrollo y fabricación de medicamentos genéricos de calidad. Dada su realidad corporativa, sus sedes trabajan en conjunto, desarrollando proyectos en una sede que posteriormente pueden ser transferidos a otra para ser escalados y validados.

Dentro de la documentación existente en SCL relacionada al traspaso de información, existe un SOP de transferencia tecnológica. Sin embargo, este tiene por alcance solo a los productos en etapa comercial e involucra, por tanto, solo al área de MNF (12).

Puntualmente, en SCL no se cuenta con algún documento que especifique de manera formal cómo se realiza la transferencia de conocimientos de un producto en fases previas a la etapa comercial, ni a qué áreas o departamentos comprende.

Dada la relevancia de la transferencia de conocimientos para el desarrollo de un producto farmacéutico y a que actualmente no se ha definido formalmente la manera de realizarla, el propósito central de este proyecto implica la sistematización de este proceso a través de (i) la creación de una guía que entregue los lineamientos necesarios para la transferencia de conocimientos y (ii) el desarrollo de una herramienta, en formato de planilla electrónica, que permita estructurar este proceso.

De este modo, este proyecto busca crear una cultura que establezca una comprensión real del proceso y de sus riesgos, y que este sea traspasado entre grupos de trabajo de manera sistemática y fluida dentro del ciclo de vida del producto. Todo esto enmarcado en la filosofía Calidad por Diseño (QbD), práctica que reduce el potencial de ocurrencia de no conformidades a través del conocimiento de las variables del producto y de su proceso productivo, no limitando la calidad a la ausencia de desviaciones (9).

Este proyecto fue desarrollado en el departamento de FPD del área de R&D y comprende la transferencia de conocimientos de procesos de producción entre las áreas de R&D y MNF con alcance en el proceso. Esto quiere decir que la transferencia de conocimiento analítico no está involucrada.

OBJETIVO GENERAL

Implementar un sistema formal de transferencia de conocimientos entre las áreas de Investigación y Desarrollo (R&D) y Producción (MNF) en Synthon Chile (SCL) dentro del proceso de transferencia de tecnología con alcance en el proceso.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS (O.E.)

1. Crear una herramienta que funcione como plantilla de trabajo para registrar los parámetros involucrados en el desarrollo de un medicamento.
2. Elaborar una guía que establezca el procedimiento formal para la transferencia de conocimientos.
3. Establecer y ejecutar el piloto del sistema de transferencia de conocimientos para su implementación en otros proyectos.

Actividades asociadas (A.A.) a cada O.E.

1. Actividades asociadas al O.E.1

1.1. Identificar las diferentes fases de desarrollo de un medicamento en Laboratorios Synthon.

1.2. Reconocer las operaciones unitarias implicadas en la fabricación del medicamento.

1.3. Recolectar experiencia asociada al desarrollo del medicamento.

2. Actividades asociadas al O.E.2

2.1. Establecer los departamentos involucrados en la transferencia de conocimientos en las sedes de SCL y SHIS.

2.2. Revisar procedimientos relacionados con la transferencia de conocimientos en Synthon.

3. Actividades asociadas al O.E.3

3.1. Socializar el sistema de transferencia de conocimientos en los departamentos asociados al desarrollo y producción de medicamentos.

3.2. Reproducir la implementación del sistema de transferencia de conocimientos en otros proyectos.

METODOLOGÍA

Synthon cuenta con un sistema de gestión de documentos conformado por las plataformas *MyQumas* y *DocCompliance*. Este sistema tiene por finalidad asegurar la coherencia entre los documentos de uso interno en Synthon (10).

Para este proyecto se tuvo acceso a *MyQumas*, que permite visualizar y descargar archivos, informar el estado de los documentos (aprobado, válido, obsoleto, etc.) dentro de su ciclo de vida y observar los flujos de trabajo para el seguimiento de los documentos (creación, actualización o dar de baja). Sumado a esto, informa quién aprobó o rechazó las acciones anteriormente mencionadas, sus respectivas justificaciones y la fecha en que se realizó.

Este proyecto utilizó como referencia los procesos involucrados en la fabricación de dos productos farmacéuticos (PF). Para facilitar la lectura de este trabajo y salvaguardar la integridad de datos potencialmente sensibles, estos productos se presentan como PF-1 y PF-2.

La metodología para cada objetivo específico y sus acciones asociadas se presentan a continuación:

1. Metodología del O.E. 1

La plantilla de trabajo fue diseñada en Microsoft Excel® versión 2016. Un archivo preliminar de SHIS, que incluía solo la fase de prototipo, fue utilizado como referencia. Este proceso fue asesorado por la jefe de FPD.

1.1. Metodología de la A.A.1.1

La recolección de información sobre las fases de desarrollo de un medicamento se obtuvo del SOP “Escalamiento de productos nuevos en Synthon Chile” y “Transferencia tecnológica”. Además, se reunió información relacionada con estas fases a través del apoyo al departamento de FPD en labores asociadas al escalamiento y validación en un producto que se encontraba en preparación para obtener el registro sanitario.

Opiniones y oportunidades de mejoras relacionadas a la elaboración de la plantilla fueron reunidas a través de la participación en teleconferencias de equipo a nivel local y con la sede SHIS a través de la plataforma Microsoft Teams® versión 2016.

1.2. Metodología de la A.A.1.2

La información general relacionada con las operaciones unitarias utilizadas en Synthon fue adquirida a través del apoyo al departamento de FPD en labores asociadas a proyectos que aún estaban en fase de preparación para obtención del registro sanitario.

La información más detallada de las operaciones unitarias fue recopilada través del análisis de documentos relacionados con el prototipo, escalado y validación de los productos PF-1 y PF-2 en Synthon, tales como reportes de escalamiento (SUR), validación (MVR), guías maestras de fabricación (MBMR) y análisis de riesgos.

1.3. Metodología de la A.A.1.3

La información de los productos PF-1 y PF-2 fue recolectada mediante la revisión de los reportes SUR, MVR y MBMR.

La información empírica de los procesos fue reunida a través de teleconferencias con los *Project Leader* (líderes de proyecto, PL) de los productos PF-1 y PF-2, utilizando la plataforma Microsoft Teams® versión 2016.

La exposición de los avances de la herramienta y la recolección de opiniones y experiencias de las áreas involucradas fue por medio de la organización de reuniones mensuales.

2. Metodología del O.E.2

La guía para la transferencia de conocimientos que contiene los fundamentos y lineamientos generales asociados a este proceso fue elaborada utilizando el software Microsoft Word® versión 2016, utilizando el formato de Synthon.

2.1. Metodología de la A.A.2.1

La determinación de los departamentos involucrados se realizó a través de reuniones con personal del área de R&D, en las cuales se revisó la estructura interna de Synthon.

La comprensión de los departamentos involucrados fue a través de organigramas corporativos disponibles en la plataforma Microsoft Teams®

versión 2016, la revisión del SOP “Gestión de documentos” y la realización de entrenamientos a través de la plataforma interna de Synthon “ISOtrain”.

2.2. Metodología de la A.A.2.2

Para la identificación de los procedimientos asociados a la transferencia de conocimientos, se utilizó como referencia el documento “*Procedure for transfer of a project/knowledge among various departments during the project life cycle*”, elaborado en SHIS.

La información de los fundamentos de la transferencia de conocimientos fue recolectada a partir de una revisión bibliográfica de las principales guías internacionales Q8, Q9 y Q10 de la Conferencia Internacional para la Armonización (ICH) y “*Anex 7. WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing*”.

3. Metodología del O.E.3

El sistema de transferencia de conocimientos fue aplicado para el producto PF-1 en su desarrollo. Se socializó el sistema con los miembros de las áreas R&D-MNF, definiendo las partes que lo componen. Posteriormente, este trabajo fue reproducido para el producto PF-2.

3.1. Metodología de la A.A.3.1

La socialización del sistema de transferencia de conocimientos se realizó a través de la organización de reuniones mensuales mediante la plataforma Microsoft Teams® versión 2016. Para estas reuniones, se elaboró una

presentación en formato Microsoft PowerPoint® versión 2016 para mostrar los aspectos fundamentales de la guía elaborada, el uso del GTS, su utilidad y los resultados esperados posterior a la implementación.

3.2. Metodología de la A.A.3.2

La implementación del sistema de transferencia de conocimientos fue replicada para el producto PF-2.

Se participó en la elaboración del MBMR y el análisis del SUR y MVR del producto PF-2 y se estableció comunicación con el PL responsable para adaptar el sistema a las características particulares del PF-2, ajustando las adaptaciones a las operaciones unitarias y notas asociadas al desarrollo y fabricación del producto.

PROBLEMA A RESOLVER

En SCL se desarrollan fórmulas de medicamentos genéricos, sin embargo, las fórmulas y procesos de nuevos productos generalmente son transferidas desde SHIS para su fabricación en la planta de Chile. A pesar de esta frecuente situación, no existe un procedimiento formal que establezca la transferencia de conocimientos de un proyecto desde SHIS a SCL.

Si bien existe un documento interno de Synthon que habla sobre la transferencia de tecnología, este está enfocado en la transferencia dentro del área de producción (11) y, actualmente, no existe documento que reúna la información de las fases de desarrollo de un medicamento genérico que se encuentre en proceso de transferencia.

Entre cada fase de desarrollo es esencial la transferencia de conocimientos, por lo que es necesario formalizarla a través de un documento que muestre un panorama general. Además, entre una fase y otra pueden pasar meses e incluso años, por lo que tener información clara y accesible facilitaría la toma de decisiones a medida que el proyecto llega a la etapa de comercialización.

Dada esta situación, este proyecto pretende formalizar un sistema de transferencia de conocimientos a través de la elaboración de una guía que especifique cómo debe realizarse la transferencia y una herramienta que apoye este procedimiento.

RESULTADOS

1. Creación de la herramienta de transferencia de conocimientos

1.1. Fases de desarrollo de un medicamento en Laboratorios Synthon

En primer lugar, se identifican cuatro etapas del ciclo de vida de un producto, las que corresponden a desarrollo farmacéutico, transferencia tecnológica, fabricación comercial y discontinuación del producto (5).

En particular, el desarrollo farmacéutico tiene por objetivo “diseñar un producto y su proceso de fabricación para entregar de forma consistente el rendimiento previsto y satisfacer las necesidades de los pacientes, los profesionales sanitarios, las autoridades reguladoras y los requisitos de los clientes internos” (5).

Se identificó que las fases dentro de la etapa de desarrollo farmacéutico de un medicamento en Laboratorios Synthon son prototipo, escalado y validación. Luego de la etapa de desarrollo sigue la etapa comercial (Figura 2).

La Figura 2 muestra un esquema de las fases del desarrollo farmacéutico y la posterior etapa comercial.

Figura 2: Fases del desarrollo farmacéutico de un PF en SCL



1.2. Operaciones unitarias implicadas en la fabricación del PF

Las operaciones unitarias son determinadas en base al MBMR, que depende de cada PF. En el caso del producto PF-1, estas correspondían a tamizado, mezclado, lubricación, granulación, molienda, compresión y recubrimiento.

1.3. Herramienta de transferencia de conocimientos

La herramienta de transferencia de conocimientos fue conformada como una plantilla de trabajo en una hoja de cálculo de Microsoft Excel® versión 2016, que será completada y adaptada para cada PF. Esta plantilla también se conocerá como *template*. La versión completa y adaptada a cada PF llevará por nombre Resumen de Transferencia Galénico (GTS, por sus siglas en inglés)

Su principal función es mostrar un panorama general de las fases de desarrollo de un PF con la información y experiencias recopiladas en estas.

El diseño de esta herramienta utilizó como base el documento Evaluación de Riesgos Farmacéuticos (PRA) entregado por SHIS, donde se detalla las características del principio activo (p.a.), operaciones unitarias y experiencia recopilada durante la fase de prototipo del proyecto del PF-1.

El GTS se elaboró a partir de la información del proceso de desarrollo del PF-1, la cual se obtuvo de los documentos generados en las diferentes fases de desarrollo, como el MBMR, SUR, MVR, análisis de riesgos, entre otros.

Estructura de la plantilla

Columnas

Se establecieron seis columnas agrupadas en el siguiente orden:

1. Factor (*factor*)
2. Atributos o parámetros (*attributes or parameters*)

Las columnas “factor” y “atributos o parámetros” indican las características por evaluar en el proyecto farmacéutico, siendo el factor lo que se controla y los atributos o parámetros responden a cómo se controla el factor (Figura 3). Un ejemplo de factor sería un excipiente y su parámetro sería la distribución del tamaño de partícula.

3. Prototipo (*prototyping*)
4. Escalado (*scale-up*)
5. Validación (*validation*)

Las columnas “prototipo”, “escalado” y “validación” componen las diferentes fases de desarrollo por las que debe pasar el PF. Dentro de cada columna se encuentran subdivisiones dependiendo de la presentación del PF respecto a sus dosis a fabricar (Figura 3).

6. Propósito del control (*purpose of control*)

La columna “propósito de control” corresponde a la explicación del porqué se está evaluando dicho factor, contribuyendo a dar sustento a los datos y su medición (Figura 3).

Filas

Las filas corresponden al conjunto de factores, atributos, parámetros o datos que responden a todas las columnas anteriormente detalladas.

La primera fila “referencias documentales” corresponde a los registros consultados para la recolección de información, donde se detalla el código de cada documento consultado (Figura 3).

El contenido de las filas posteriores está agrupado en las siguientes secciones:

1. Caracterización de la fórmula

Contiene los factores asociados del p.a.(s) involucrado(s) y sus excipientes (Figura 3). Se exponen parámetros determinantes para la fabricación y rangos de aceptación de estas características, cuando aplique.

2. Operaciones unitarias

Define cuáles son las operaciones unitarias necesarias para la fabricación del PF (Figura 3).

Además, dentro de cada una se describe cual fue el equipo utilizado, velocidad y tiempo del proceso, entre otros factores dependientes de cada operación. También se muestran datos concretos y rangos de trabajos estudiados (dependiendo de la fase de desarrollo). Puede incluirse datos de los controles en proceso (IPC) realizados.

3. Controles finales

Engloba todos aquellos controles necesarios para determinar que el producto fabricado cumple con los atributos críticos de calidad (CQA) (Figura 3) y, en consecuencia, determinar que la fabricación del producto fue reproducida correctamente (también son conocidos como *release data*). Estos controles dependerán de la forma farmacéutica y de los parámetros establecidos por las autoridades sanitarias respectivas.

Finalmente, se agregó una fila llamada “desviaciones” (Figura 3). Una desviación se define como “una diferencia medida entre un valor normal o esperado y un valor observado en un producto farmacéutico o proceso” (12). En esta sección se informan los códigos de las desviaciones que ocurrieron en el transcurso de la fabricación. Estos códigos son asignados internamente, debido a que cada desviación debe ser investigada y resuelta.

La fila “desviaciones” fue agregada en la elaboración del GTS del PF-2, debido a que, durante la implementación de la herramienta, se encontró que era de gran utilidad examinar las desviaciones ocurridas para minimizar errores futuros.

Entre cada sección se agregó una fila llamada “notas” (Figura 3), donde se especifica toda experiencia de utilidad para la siguiente fase de desarrollo de un PF o relevante para la contribución a la mejora continua para el proceso de desarrollo y para el proceso de fabricación.

Las filas “referencias documentales” y “desviaciones” no poseen asociadas una fila de “notas”, ya que no es necesario agregar información adicional, dado que todo el contenido relacionado se encuentra en la misma.

En la sección “operaciones unitarias” se encuentran filas de notas entre cada operación unitaria. Esto debido a que en cada operación unitaria se recopila información empírica que puede ser utilizada para mejorar el proceso.

La estructura general de la plantilla de trabajo está compuesta por la distribución mencionada anteriormente en “Columnas” y “Filas”, sin embargo, deberá ser adaptada dependiendo de las características de cada PF (fórmula, forma farmacéutica y el método de fabricación).

En la elaboración del GTS se utilizó colores distintivos dependiendo de la sección. Esto ayuda al lector a diferenciar visualmente el tipo de información presentada y los encabezados de las columnas y filas.

En color beige oscuro (■) están los encabezados de las columnas. En celeste (■) se encuentran las filas de “referencias documentales”, los IPC de la sección “operaciones unitarias” y la sección de “controles finales”. En beige claro (■) están los encabezados de las secciones de “caracterización de la fórmula” y la de “operaciones unitarias”. Las filas de notas aparecen en anaranjado (■). La fila de desviaciones está en color rojo (■). Los datos están en color blanco () (Figura 3).

La figura 3 muestra un esquema de la plantilla de trabajo elaborada.

Figura 3: Plantilla del GTS

		Fases de desarrollo						Propósito de control
		Prototipo		Escalado		Validación		
Factor	Atributo o parámetro	Dosis x	Dosis y	Dosis x	Dosis y	Dosis x	Dosis y	
Referencias documentales								
Sección caracterización de la fórmula								
Notas								
Sección operaciones unitarias								
Notas								
Sección controles finales								
Notas								
Desviaciones								

La figura 4 muestra una imagen real del GTS aplicado al PF-1.

Figura 4: Imagen real del GTS

139									Censored								
B		C		D		E		F		G		H		I		J	
Factor		Attributes or parameters		Proportional formulations		Non proportional formulation		Proportional formulations		Non proportional formulation		Proportional formulations		Non proportional formulation		Purpose of control	
Reference documents																	
Raw material attributes																	
API-1 particle size		d_{50}	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	To ensure in vitro dissolution, in vivo performance and batch-to-batch consistency
API-1 polymorphic form		XFPD	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	To ensure polymorphic Form 1
API-2 particle size		d_{50}	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	To ensure in vitro dissolution, in vivo performance and batch-to-batch consistency
API-2 polymorphic form		XFPD	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	To ensure polymorphic Form 2
Microcrystalline cellulose, grade 102		Particle size distribution d_{50}	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	To ensure flow properties
Low substituted hydroxypropyl cellulose		Particle identification	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	To ensure sufficient lubrication
		Hydroxypropion level	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	To ensure disintegration and anti-capping effect.
Crospovidone (Poliglasdone XL-10)		Particle size distribution d_{50}	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	To ensure disintegration and good flow properties.
Crospovidone (Poliglasdone XL)		Particle size distribution d_{50}	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	To ensure disintegration and good flow properties.
Colloidal silicon dioxide (Aerosil 200 YV)		Specific surface area	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	To ensure good flow properties
Talc			Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	To ensure sufficient lubrication
Magnesium stearate		Specific surface area	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	To ensure sufficient lubrication and to reduce the risk of retarded disintegration and dissolution
Notes																	
Intragranular raw materials sieving																	
Humidity conditions		(40%RH)	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored
Sieving intragranular excipients and APIs		Equipment	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored
		Screen size	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored
		Screen size (L-HPC, Crosp XL-10, talc, Aerosil)	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored
		Sieving speed	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored
Sieving Mg stearate		Equipment	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored
		Screen size	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored
Notes																	
Mixing intragranular excipients (Blend I)																	
Humidity conditions		(40%RH)	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored
Mixing intragranular excipients		Equipment	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored
		Blender fill level	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored
		Mixing speed	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored
		Mixing time	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored
Notes																	
Lubrication in-process controls (Blend I)																	
Humidity conditions		(40%RH)	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored
Lubrication (Mg stearate)		Equipment	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored
		Blender fill level	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored
		Mixing speed	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored	Censored

2. Elaboración de la guía de transferencia de conocimientos

2.1. Departamentos involucrados en la transferencia de conocimientos en las sedes de SCL y SHIS

Los departamentos involucrados en la transferencia de conocimientos de un proyecto en particular son FPR-SHIS, FPD-SCL, *Tech-Ops*, MNF (alta contención y planta de sólidos, dependiendo del PF), ARD, ATG y área de Control de Calidad.

Los tres departamentos principales involucrados para la transferencia de un proyecto en SCL desde SHIS son FPD, *Tech-Ops* y MNF.

2.2. Guía para la transferencia de conocimientos

La guía para la transferencia de conocimientos fue elaborada en un documento Microsoft Word® versión 2016, usando el formato interno de Synthon.

La guía tiene por función establecer el flujo de la información implicada en la transferencia de conocimientos de un PF en etapa de desarrollo, indicando el personal involucrado y sus funciones en este proceso. Además, presenta la herramienta de transferencia de conocimientos e indica cómo debe ser codificada.

El propósito principal de esta guía es ayudar a planear los lanzamientos comerciales con un mejor entendimiento de la fórmula, proceso, método y los potenciales riesgos asociados, además de buscar un mejor alineamiento y comunicación entre los departamentos involucrados.

El alcance de este documento es en la transferencia de conocimientos enfocado en los procesos de producción. La transferencia analítica es mencionada de forma general, debido a que ya existe una herramienta específica para los procesos relacionados al área analítica.

En la guía, se establece que se debe realizar una reunión antes de la fase de escalado entre los PL del departamento FPR (de SHIS), *Tech-Ops* y FPD (en SCL) con el objetivo de entregar una visión general de los puntos clave del proyecto.

La guía fija una reunión de lanzamiento luego de la producción y liberación de los lotes de validación del PF. Se establecen dos grupos de trabajo con el objetivo de discutir los puntos críticos durante el proceso de producción: el grupo farmacéutico, que estará enfocado en la fórmula y proceso, y el grupo analítico, enfocado en los métodos.

El grupo farmacéutico estará liderado por los PL de FPR y FPD, además debe estar integrado por un PL de *Tech-Ops* y de MNF, este último debe ser un cabecilla o coordinador.

Este grupo es el encargado de recolectar y discutir cualquier dato que fuese considerado relevante durante el desarrollo farmacéutico de un producto con la finalidad de crear una herramienta de transferencia de conocimientos.

Para la elaboración de esta herramienta se convocarán las reuniones que sean necesarias para completar la visión general de los aspectos críticos de la fórmula y proceso propuestos.

Una vez completada la herramienta, los PL de FPD y ARD (parte del grupo analítico) deben convocar a una reunión de cierre para presentar los hallazgos y comenzar el lanzamiento comercial.

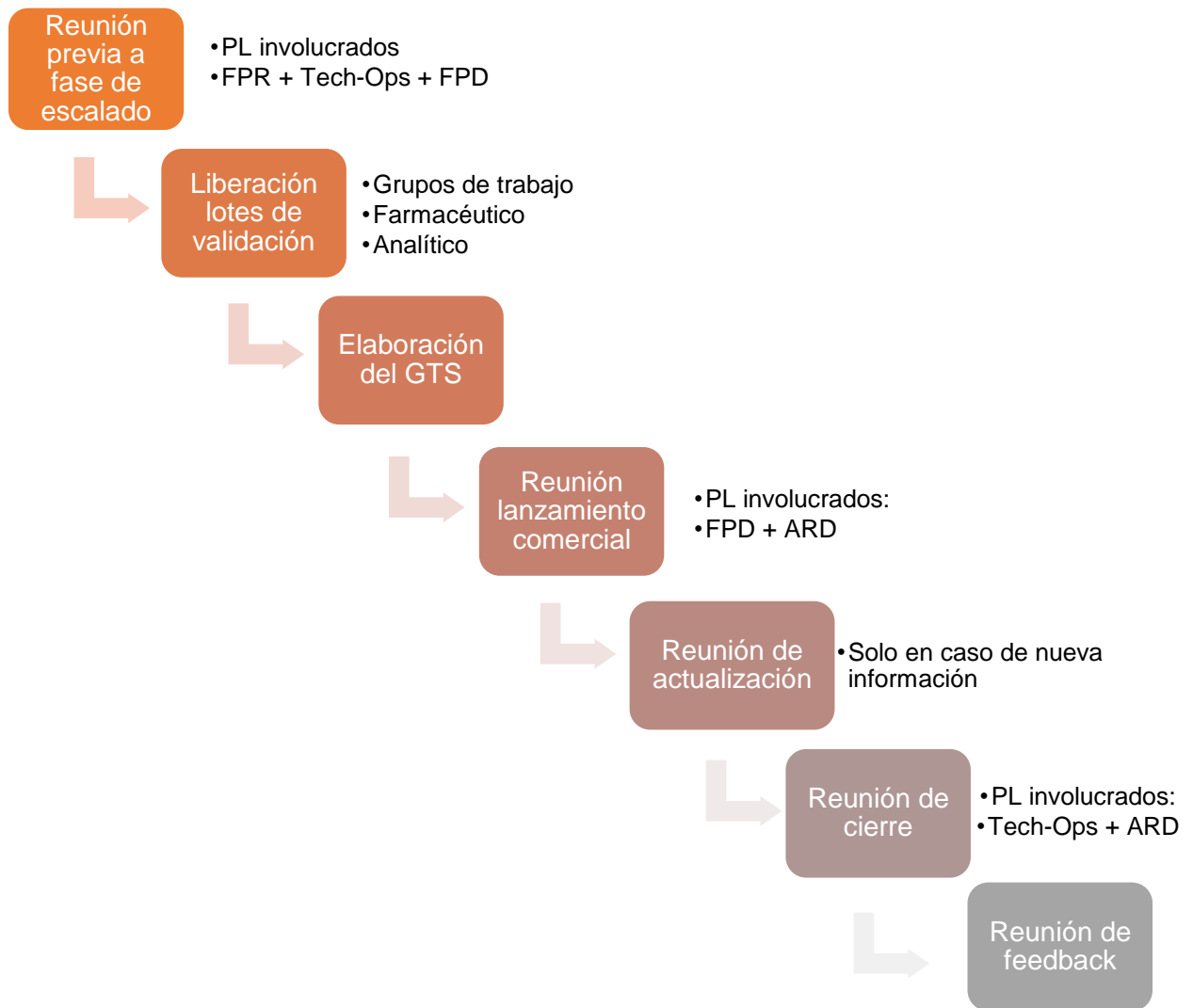
Si nueva información es generada entre la reunión de cierre y el lanzamiento comercial, se debe realizar una reunión para comunicar al equipo y actualizar los documentos.

Ya en la etapa comercial, los PL de *Tech-Ops* y ARD lideran las reuniones para discutir los puntos críticos en esta etapa.

Finalmente, los PL de *Tech-Ops* y ARD deben reunir y retroalimentar al resto de PL involucrados previamente a lo largo de la transferencia de conocimientos.

La figura 5 esquematiza lo anteriormente expuesto.

Figura 5: Flujo de reuniones de la guía de transferencia de conocimientos



Además, la guía muestra cómo se debe crear y codificar el GTS. El contenido de esta sección indica:

1. El archivo inicial del GTS debe ser creado por el PL de FPR-SHIS o FPD-SCL, dependiendo donde comenzó la formulación, con los datos relevantes recolectados durante la fase de prototipo, resumidos en una columna. Esta es la primera versión del GTS, codificado como versión (01).

2. Una segunda y tercera columna es completada por el PL de FPD-SCL con los datos relevantes recolectados durante las fases de escalado y validación. Esta debe ser la segunda versión del GTS, codificado como versión (02).
3. En caso de que la versión (01) venga desde SHIS, el GTS vendrá con el acrónimo SHIS. Asimismo, si este documento es actualizado con datos del escalado y/o validación en SCL, corresponde a una versión (02), donde el acrónimo del GTS cambiará a SCL.
4. El formato de codificación de la herramienta depende de diferentes componentes, siendo la estructura base la siguiente:

GTS.XXX.YYY.NN

Donde:

XXX= Lugar de creación o actualización;

YYY= Abreviación del proyecto;

NN= Versión.

Ejemplo: GTS.CL01.PF-1.02; Indica que el GTS del PF-1 contiene la información del escalado y/o validación recopilada en SCL (CL01 código país asignado por Synthon).

Los procedimientos para la transferencia de conocimientos quedaron establecidos en la guía de la siguiente manera:

1. Propósito
2. Alcance
3. Términos y definiciones
4. Organización interna
5. Procedimientos en la fase de R&D
 - 5.1. Acciones preliminares
 - 5.2. Reunión de lanzamiento para la transferencia de conocimientos
 - 5.3. Grupo farmacéutico: Discusión de fórmula y proceso. Documento GTS
 - 5.4. Grupo analítico: métodos, discusiones y documento ATS
 - 5.5. Reunión de cierre
6. Procedimiento en la fase comercial
7. Referencias

La Figura 6 esquematiza el diagrama de flujo de la transferencia de conocimientos.

Figura 6: Panorama general de transferencia de conocimientos



3. Ejecución del piloto de sistema de transferencia de conocimientos

Se definió el sistema formal de transferencia de conocimientos como el ingreso de los datos requeridos en la herramienta GTS, siguiendo los lineamientos de la guía para la transferencia de conocimientos, ambas elaboradas en este proyecto.

La implementación del sistema de transferencia de conocimientos fue llevada a cabo a través de la aplicación del GTS al producto PF-1, de acuerdo con la guía elaborada en este trabajo.

3.1. Socialización el sistema de transferencia de conocimientos

La socialización del sistema de transferencia de conocimientos fue realizada a los departamentos asociados al desarrollo y producción de medicamentos, que corresponden a FPD y *Tech-Ops*, y al gerente del área de R&D.

Se programaron reuniones mensuales a través de la plataforma Microsoft Teams® versión 2016. Para estas reuniones, se elaboró una presentación en formato Microsoft PowerPoint® versión 2016 que mostraba los aspectos fundamentales de la guía elaborada, el uso del GTS, su utilidad y los resultados esperados posterior a la implementación.

3.2. Implementación del sistema de transferencia de conocimientos

Se replicó el sistema de transferencia de conocimientos para el producto PF-2, entrenando al personal de FPD y *Tech-Ops* para realizar la transferencia de conocimientos, siguiendo los lineamientos entregados por la guía elaborada.

Se incorporó una nueva sección al GTS llamada “desviaciones” ya que se determinó que era de gran utilidad examinar las desviaciones ocurridas para minimizar errores futuros.

La aplicación del GTS al producto PF-2 permitió visualizar rápidamente información relevante de las fases previas a la fabricación y, así, identificar aspectos a mejorar a la hora de la toma de decisiones, considerando que el PF se encontraba en la etapa comercial (fase de lanzamiento comercial).

DISCUSIÓN

Este proyecto tuvo como uno de sus principales propósitos formalizar la transferencia de conocimientos a través de la elaboración de una herramienta y guía, las cuales buscan agilizar y mejorar este proceso.

Por ello, es que su elaboración se basó en diferentes guías internacionales para tener un sustento bibliográfico sólido y que aporten consistentemente a las GDP, además de adaptarse fácilmente a la realidad actual de la compañía.

Guía 1: WHO Guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing

➤ Apartado 4.12 y 4.13: Organización y administración

En estos apartados, la guía 1 establece que “cualquier cambio y adaptación hecho durante el curso de la transferencia de tecnología debe ser completamente documentado”, además de que “la unidad emisora (SU) y la unidad receptora (RU) deben documentar conjuntamente la ejecución de un protocolo de transferencia de tecnología en un reporte”.

El GTS cumple con la función de reporte al exponer los datos, controles y características del PF en la transferencia, además de aportar a documentar los cambios y adaptaciones realizados durante las diferentes fases del desarrollo del PF. Esto es posible gracias a las columnas “prototipo”, “escalado”, “validación” y a las filas de notas destinadas para el conocimiento empírico.

De esta forma, se aporta a la minimización de errores humanos asociados al proceso, a través de la documentación de los cambios realizados y a las experiencias recopiladas durante las etapas del desarrollo.

➤ Apartado 4.14: Equipo de proyecto

Este apartado propone que “cualquier transferencia de proyecto será gestionado por un equipo compuesto por miembros con responsabilidades claves claramente definidas”.

La guía de transferencia de conocimientos especifica, en el punto 5.2. “Reunión de lanzamiento para la transferencia de conocimientos”, quiénes son los involucrados dentro de este proceso y designa grupos de trabajo para la discusión de la transferencia del proyecto. Así, la guía aporta a la filosofía QbD a través del entendimiento real del proceso y los riesgos que conlleva dentro del ciclo de vida del PF.

➤ Apartado 5.5: Materiales iniciales

Este apartado menciona que “los p.a. y excipientes que son usados en la RU deben ser consistentes con los utilizados en la SU. Cualquier propiedad que pueda influenciar el proceso o el producto debe estar identificado y caracterizado”.

En el GTS, tanto el o los p.a. como los excipientes están caracterizados en la sección “caracterización de la fórmula”, en base a los estudios realizados a la fórmula del PF y sus respectivos análisis de riesgo efectuados antes y durante

las fases de desarrollo, los cuales fueron consultados para la elaboración del GTS.

➤ Apartado 5.9: Información sobre el proceso y producto farmacéutico final

Este apartado indica que “la SU debe proveer cualquier información del historial del desarrollo del proceso para que la RU pueda hacer cualquier desarrollo adicional u optimizar el proceso después de la transferencia exitosa”. Dentro de la información que puede incluir es la información del escalado y la de investigación de problemas.

Toda información respecto a PF es discutida y comunicada en reuniones de equipo, tanto con el equipo local (de SCL) como el equipo global (de otras sedes de Synthron). Estas son realizadas desde antes de la fase de prototipo y a lo largo del desarrollo del PF.

La guía de transferencia de conocimientos establece reuniones para discutir sobre el proceso de elaboración y tomar decisiones basadas en el historial de desarrollo documentadas por los equipos de SHIS y SCL.

El GTS entrega información sobre el escalado, como lo son la cantidad de lotes, IPC realizados, CQA, además de parámetros y datos recopilados desde el SUR. También posee una sección exclusiva para las desviaciones, implementada en el PF-2.

➤ Apartado 6: Control de calidad

Este apartado no es abordado en este trabajo, sin embargo, en el GTS se exponen las pruebas finales (o *release data*) correspondientes a las pruebas que debe tener el producto final para determinar que está correctamente elaborado, cumpliendo con las pruebas sugeridas por la guía WHO.

➤ Apartado 7.1: Instalaciones

Este apartado plantea que “la SU debe proveer información a la RU sobre la Calefacción, Ventilación y Aire Acondicionado (HVAC), temperatura, humedad relativa, agua, poder y compresión del aire, que tiene impacto en el producto, proceso o método para ser transferido”

En el GTS se muestran las condiciones de trabajo que presentan los PF, donde se informa la temperatura y humedad relativa antes de cada operación unitaria.

➤ Apartados 7.3; 7.5 y 7.8: Equipos

En estos apartados se indica que “la SU debe proveer una lista de equipos, modelos, capacidades, envase o control de los productos, procesos o métodos transferidos junto con la existencia de la documentación de la calificación y validación”. A su vez, la RU debe “identificar los requerimientos en los equipos (...) para que sea capaz de reproducir el proceso transferido”, dentro de los cuales sean las capacidades de los equipos, material de construcción, componentes críticos y rango de uso previsto.

Dado que el GTS muestra el historial del desarrollo por fase de un PF, facilita la comparación entre fases, permitiendo visualizar si se utilizaron los mismos equipos o si se realizó alguna adaptación, además de detallar los componentes críticos utilizados (ej.: tamices en PF-1) y los parámetros de uso.

Además, dentro de este mismo apartado, la guía 1 menciona que “cualquier modificación del equipo existente que necesite ser adaptado para ser capaz de reproducir el proceso transferido debe estar documentado en el plan de transferencia del proyecto”.

En caso de una adaptación del equipo existente en alguna de las fases de desarrollo, en el GTS se expone el detalle en la fila de notas al final de la operación unitaria, quedando, el GTS, como respaldo documental.

➤ Apartado 8.2: Documentación

Este apartado propone que “la evidencia documentada que considere que la transferencia de tecnología es exitosa debe ser formalizada y fijada en un reporte de resumen de transferencia. Este reporte debe resumir con alcance de transferencia los parámetros críticos obtenidos tanto en SU cómo en RU. Posibles discrepancias pueden ser listadas y acciones apropiadas, donde se necesita tomar y resolverlas.”

El GTS cumple con la función de reporte resumen de esta transferencia, ya que engloba la información proporcionada por las sedes involucradas.

Todas las discrepancias y acciones para resolverlas deben ser abordadas en las reuniones de equipo, de acuerdo con lo que indica la guía de transferencia.

La finalidad de este proyecto es formalizar la transferencia del conocimiento, permitiendo minimizar errores humanos asociados al proceso de desarrollo de un medicamento y, a su vez, siendo un aporte a la filosofía QbD.

Si bien hay puntos de la guía 1 que no están explícitamente en el GTS ni en la guía de transferencia de conocimientos, existe documentación vigente en Synthon que cumple y complementa estos puntos.

La transferencia de un proyecto de una sede a otra es posible gracias al sistema documental que posee Synthon y, mediante la utilización de este, fue posible la creación tanto del GTS como de la guía de transferencia de conocimientos.

Dentro de los documentos consultados para este proyecto, se encuentran análisis de riesgo, SUR, MVR, MBMR, SOPs, entre otros, los cuales engloban los puntos mencionados en la guía WHO que no fueron indicados anteriormente como “Organización y administración”, “Materiales iniciales”, “Ingredientes activos farmacéuticos”, “Excipientes”, “Información del proceso y del producto farmacéutico terminado”, “Envasado”, “Limpieza”, “Control de calidad”, “Instalaciones”, “Equipos”, “Documentación” y “Calificación y validación”.

Complementando al sistema documental, las reuniones de equipo tanto locales como globales ocurren desde que se da la aprobación para comenzar a desarrollar un PF, abarcando puntos de “Información del proceso y del producto farmacéutico terminado”, “Instalaciones”, “Equipos” y “Documentos” de la guía de la WHO.

Guía 2: ICH *Pharmaceutical Development Q8(R2)*

➤ Parte I, Apartado 2: Desarrollo farmacéutico

En este apartado, la guía 2 menciona que “el objetivo del desarrollo farmacéutico es diseñar un producto de calidad y su proceso de fabricación para ofrecer consistentemente el rendimiento previsto del producto. (...) Se fomenta a las tablas y gráficos de resumen donde agregan claridad y facilitan la revisión.”

En búsqueda de la mejora continua y de aportar a asegurar que un producto sea de calidad, es que se elabora el GTS y la guía de transferencia de conocimientos. El GTS es un resumen de las fases de desarrollo, involucrando características del producto, como de las operaciones unitarias y sus pruebas correspondientes.

Por otro lado, la guía 2 de la ICH agrega que “los atributos críticos de la formulación y los parámetros del proceso generalmente se identifican a través de una evaluación de la medida en que su variación puede tener un impacto en la calidad del producto farmacéutico.”

La guía de transferencia de conocimientos genera instancias de reunión para discutir aspectos y parámetros del PF a lo largo de su desarrollo, por lo que la evaluación de las variaciones y sus repercusiones en la calidad del producto son constantes a lo largo del desarrollo y transferencia del proyecto.

➤ Parte I, Apartado 2.1.1: Fármaco

Este apartado plantea que “las propiedades fisicoquímicas y biológicas del fármaco que pueden influir en el rendimiento del producto farmacéutico y su capacidad de fabricación, o que fueron demostradas específicamente en el fármaco (p. ej., propiedades del estado sólido), deben identificarse y discutirse.”

En el desarrollo farmacéutico realizado en Synthon, estas propiedades son identificadas, documentadas y discutidas. El GTS las reúne y las compara a lo largo de las fases de desarrollo (desde el prototipo hasta la validación).

➤ Parte I, Apartado 2.2.3: Propiedades fisicoquímicas y biológicas

En la sección de producto farmacéutico, el apartado indica que “se deben identificar y discutir las propiedades fisicoquímicas y biológicas relevantes para la seguridad, el rendimiento o la capacidad de fabricación del producto farmacéutico.”

La guía de transferencia de conocimientos, a través de reuniones establecidas, propicia la discusión de como estas propiedades son afectadas a lo largo del desarrollo del PF o cómo van afectando al proceso de fabricación. A su vez, el GTS reúne y resume las pruebas realizadas para la identificación de

estas propiedades, mostrando los IPC y los controles finales realizados al PF en las diferentes fases del desarrollo farmacéutico.

➤ Parte I, Apartado 2.3: Desarrollo de procesos de fabricación

Este apartado propone que “los estudios de desarrollo de procesos deben proporcionar la base para la mejora de procesos, la validación de procesos, la verificación continua de procesos (cuando corresponda) y cualquier requisito de control de procesos.”

El GTS establece un mapa general de los procesos involucrados en la fabricación de un PF, permitiendo visualizar la evolución de los parámetros y equipos involucrados en las operaciones unitarias. Esto genera instancias de análisis que pueden ser discutidas en las reuniones establecidas a través de la guía de transferencia de conocimientos.

Además, la guía 2 establece en el mismo apartado que el programa de mejora de proceso debe identificar “cualquier parámetro crítico del proceso que deba monitorearse o controlarse para garantizar que el producto tenga la calidad deseada.”

Dado que el GTS expone cada operación unitaria involucrada, junto con las notas asociadas a la información empírica recolectada durante la fase, es posible identificar los parámetros críticos del proceso de fabricación. De esta forma, se transforma en un aporte para garantizar la calidad esperada del PF.

Finalmente, la guía dos, dentro del mismo apartado, menciona que “la información debe presentarse de manera que facilite la comparación de los procesos y la información de los análisis de lotes correspondientes”, lo cual es aplicado directamente a través de la estructura del GTS mencionada anteriormente.

➤ Parte II, Apartado 2.4.2: Describir un espacio de diseño para una entrega

Este apartado plantea que “el análisis de datos históricos puede contribuir al establecimiento de un espacio de diseño. (...) Se espera que la operación dentro del espacio de diseño resulte en un producto que cumpla con la calidad definida.”

Al poder comparar las diferentes fases de desarrollo de un PF a través del GTS es posible aplicar un análisis de datos históricos para poder establecer un espacio de diseño cuando se estime conveniente, ya que este puede desarrollarse a cualquier escala.

➤ Parte II, Apartado 2.6: Gestión del ciclo de vida del producto y mejora continua

Este apartado indica que “se podría expandir, reducir o redefinir el espacio de diseño al obtener un conocimiento adicional del proceso.”

En base a esto, es de suma importancia el registro de datos históricos de las fases de desarrollo de un PF por medio del GTS, ya que permite generar

espacios de diseño apropiados para el estudio que se pretende realizar, a través del análisis obtenido por la comparación y evolución de las fases de desarrollo.

Existen más documentos ligados al análisis de riesgo y su gestión, donde se abarcan los objetivos de calidad del perfil del producto (QTPP), CQA, flujo de fabricación, fórmula cuantitativa, control de cambios, investigaciones, entre otros.

El GTS y la guía de transferencia de conocimientos, en conjunto con estos documentos, permiten aplicar una evaluación continua, entender y afinar el proceso de formulación y de fabricación, aportando a la filosofía QbD a través de la exposición de un panorama general y del establecimiento de grupos de trabajo que sistematicen el traspaso de información enfatizando el entendimiento del proceso y reduciendo el potencial de ocurrencias de no conformidades.

Si bien el GTS y la guía de transferencia de conocimientos abarcan y aplican varios de los puntos expuestos en esta guía, no lo hacen en su totalidad, ya que es una guía que establece los lineamientos para la etapa de desarrollo farmacéutico, comprendiendo todo el proceso y, si bien este proyecto es parte de esta etapa, también está ligado con las etapas de transferencia tecnológica y en menor medida a la etapa comercial del ciclo de vida de un producto.

Existe documentación específica que sustenta las acciones y lineamientos establecidos en la guía 2. Parte de esta documentación fue utilizada como referencia y base para el desarrollo de este trabajo, sin embargo, existen

más documentos que no son mencionados en este trabajo y que se alinea con lo planteado en esta guía 2 de la ICH.

Guía 3: ICH *Quality Risk Management* Q9

➤ Apartado 1: Introducción

En este apartado, la guía 3 plantea que “la calidad del producto debe mantenerse a lo largo del ciclo de vida del producto, de modo que los atributos que son importantes para la calidad del medicamento permanezcan consistentes”. Además, propone que “la gestión eficaz del riesgo de calidad puede facilitar decisiones mejores y más informadas”. Dentro de este mismo apartado, menciona que pueden usarse procesos informales para la gestión del riesgo como lo son “herramientas empíricas y/o procedimientos internos”.

Tanto la guía de transferencia de conocimientos como el GTS buscan mantener la calidad del producto a lo largo de las tres de las cuatro etapas del ciclo de vida del producto que este trabajo abarca, de modo de mostrar (a través del GTS) y discutir (mediante reuniones establecidas en la guía de transferencia de conocimientos) cualquier variación de la calidad o sus atributos, permitiendo tomar decisiones informadas y resguardando la calidad del PF.

➤ Apartado 4.2: Inicio de un proceso de gestión de riesgo de calidad.

Este apartado establece que “la gestión de riesgo de calidad debe incluir procesos sistemáticos diseñados para coordinar, facilitar y mejorar la toma de decisiones con base científica con respecto al riesgo”, indicando también que se

debe “reunir información de antecedentes y/o datos sobre el peligro potencial, el daño o el impacto en la salud humana relevante para la evaluación de riesgos”.

El GTS reúne información relacionada a las fases de desarrollo de un PF, generando una vista panorámica de este proceso. Esto favorece y mejora la toma de decisiones en reuniones de equipo, facilitando el análisis de posibles riesgos o de antecedentes que puedan desencadenar en algún riesgo para el aseguramiento de la calidad del PF.

➤ Apartado 4.3: Evaluación de riesgos

En este apartado, en la definición de identificación del riesgo, se menciona que “la información puede incluir datos históricos, análisis teóricos, opiniones informadas y las preocupaciones de las partes interesadas.”

Dentro de la información proporcionada por el GTS, se encuentran los datos históricos de las operaciones unitarias y pruebas realizadas, además de notas con información empírica relacionada con la fabricación del PF en las diferentes fases del desarrollo farmacéutico, aportando a identificar el riesgo en el caso que existiese.

En base a esto, es importante tener un respaldo documental donde se reúne información empírica, como lo es el GTS, permitiendo disminuir los errores humanos derivados de la falta de documentación de este tipo de información, además de ayudar a determinar posibles causas raíz de desviaciones.

➤ Apartado 4.5: Comunicación del riesgo

En este apartado, define la comunicación del riesgo que “es el intercambio de información sobre el riesgo y la gestión del riesgo entre quienes toman las decisiones y otros”.

Mediante un correcto análisis de riesgo basado en la información histórica proporcionada por el GTS, es posible generar una comunicación del riesgo detectado a través de las reuniones establecidas en la guía de transferencia de conocimientos o en otro tipo de reuniones, dependiendo de la etapa en que fue detectado.

Además, a través de las reuniones establecidas por la guía, es posible establecer un flujo de información dentro del ciclo de vida del PF, haciendo partícipe a grupos de trabajo para que comprendan el proceso y sus riesgos asociados, aportando así a la filosofía de trabajo QbD.

➤ Apartado 4.6: Revisión del riesgo

Este apartado indica que “se debe implementar un mecanismo para revisar o monitorear eventos”. También, establece que “los productos/resultados del proceso de gestión de riesgos deben revisarse para tener en cuenta los nuevos conocimientos y experiencias.”

Si bien, la finalidad del GTS no es monitorear eventos para identificar riesgos, es posible usarlo como una herramienta para la detección de estos, a través de una correcta utilización de la información dispuesta y

complementándolo con un análisis de riesgo adecuado para la situación, además de aportar al entendimiento del proceso y los riesgos asociados a este.

➤ Anexo II, Apartado 3: Gestión de riesgos de calidad como parte del desarrollo

Este apartado plantea que la gestión de riesgos de calidad es útil como parte del desarrollo “para mejorar el conocimiento del rendimiento del producto en una amplia gama de atributos materiales, opciones de procesamiento y parámetros de proceso”, además “para evaluar los atributos críticos de materias primas, solventes, materiales de partida de ingredientes farmacéuticos activos (API), API, excipientes o materiales de empaque” y “para establecer especificaciones apropiadas, identificar parámetros críticos del proceso y establecer controles de fabricación”.

La información referente a el o los p.a. y excipientes, procesos de fabricación y controles realizados a un PF se encuentra en el GTS, el cual la expone de forma ordenada y de manera comparativa entre las fases de desarrollo farmacéutico. Por lo que este documento puede ser utilizado como base para una gestión de riesgo a través de un correcto análisis de estos datos, relacionando, de esta manera, la gestión de riesgos con el desarrollo farmacéutico.

Como se ha mencionado anteriormente, el propósito principal de este trabajo no es la gestión de riesgos, sin embargo, este trabajo presenta

herramientas y formaliza instancias de discusión que pueden ser aprovechadas para generar este tipo de análisis.

También, estas herramientas proporcionan una instancia de comprensión sobre el proceso de desarrollo y los riesgos involucrados, aportando a la filosofía QbD y generando documentos útiles para minimizar los errores humanos involucrados en datos y experiencias del proceso.

Existe documentación específica para la gestión de riesgos y que no fue mencionada en este trabajo, la cual responde a los lineamientos establecidos en la guía 3 de la ICH.

Guía 4: ICH *Pharmaceutical Quality System Q10*

➤ Apartado 1.3: Relación de ICH Q10 con los requisitos regionales de GMP, estándares ISO e ICH Q7

En este apartado, la guía 4 menciona que “proporciona un modelo armonizado para un sistema de calidad farmacéutica a lo largo del ciclo de vida de un producto”. Además, se describe el ciclo de vida de un producto, indicando que está constituido por el desarrollo farmacéutico, la transferencia de tecnología, la fabricación comercial y la discontinuación del producto.

Este proyecto abarca tres de las cuatro etapas del ciclo de vida de un producto:

El GTS resume la información del (i) desarrollo farmacéutico y es una herramienta para la transferencia de conocimientos, enmarcada dentro de la (ii) transferencia de tecnología.

Por otro lado, la guía de transferencia de conocimientos establece reuniones y determina los grupos de trabajo tanto en la transferencia del PF como en la etapa de (iii) fabricación comercial.

➤ Apartado 1.5.1: Lograr la realización del producto

Dentro de este apartado, se plantea el primer objetivo de la guía 4 que corresponde a “establecer, implementar y mantener un sistema que permita la entrega de productos con los atributos de calidad adecuados para satisfacer las necesidades de los pacientes, los profesionales de la salud, las autoridades reguladoras (incluido el cumplimiento de las presentaciones reglamentarias aprobadas) y otros clientes internos y externos.”

Tanto la guía de transferencia de conocimientos como el GTS aportan al sistema de calidad que Synthon posee, debido a que se formalizan instancias de reunión para discutir y comparar los atributos de calidad del PF en cuestión.

➤ Apartado 1.5.3: Facilitar la mejora continua

En este apartado, la guía 4 menciona otro objetivo que corresponde a “identificar e implementar mejoras apropiadas de la calidad del producto, mejoras del proceso, reducción de la variabilidad, innovaciones y mejoras del sistema de calidad farmacéutica”.

El GTS permite distinguir oportunidades de mejora al tener un mapa general del historial del PF, pudiendo identificar variabilidades y cambios de una etapa a otra, además de mostrar información empírica recaudada en cada fase de desarrollo. A su vez, la guía de transferencia de conocimiento genera instancias para discutir estas oportunidades, mejorar la comunicación a lo largo del desarrollo del PF, generando un aporte al sistema de calidad farmacéutico.

➤ Apartado 1.6.1: Gestión del conocimiento

Este apartado establece que “la gestión del conocimiento es un enfoque sistemático para adquirir, analizar, almacenar y difundir información relacionada con productos, procesos de fabricación y componentes.”

Este es el objetivo central de este proyecto, ya que tanto la guía de transferencia de conocimientos como el GTS vienen a aportar a la mejora continua del sistema farmacéutico, ayudando a gestionar de mejor manera la información relacionada a los procesos y transferencias de información de un PF.

Además, la guía establece un flujo de trabajo y de comunicación entre grupos de trabajo, aportando al análisis y difusión de la información del PF, generando una cultura del entendimiento del producto y contribuyendo a la filosofía QbD.

➤ Apartado 2.5. (a) y (b): Comunicación interna

Este apartado plantea que “los procesos de comunicación deben garantizar el flujo de información adecuada entre todos los niveles de la empresa”.

La guía de transferencia de conocimientos establece los principales departamentos involucrados en la etapa de desarrollo de un PF, mejorando el flujo de información e identificando al personal involucrado, además de aportar al entendimiento del proceso, aportando a la filosofía QbD.

➤ Apartado 3.2.1. (a), (c) y (f): Sistema de desempeño de procesos y monitoreo de la calidad del producto

Este apartado indica que este sistema debe “utilizar la gestión de riesgos de calidad para establecer la estrategia de control. Esto puede incluir parámetros y atributos relacionados con la sustancia farmacéutica y los materiales y componentes del producto farmacéutico, las condiciones operativas de las instalaciones y los equipos, los controles del proceso, las especificaciones del producto terminado y los métodos asociados y la frecuencia de seguimiento y control. La estrategia de control debe facilitar el *feedback/ feedforward* oportuna y las acciones correctivas y preventivas apropiadas”.

Además, dentro del mismo enunciado se menciona que en el sistema hay que “analizar parámetros y atributos identificados en la estrategia de control para verificar la operación continua dentro de un estado de control.”

El GTS resume de manera eficiente la mayoría de los parámetros y atributos mencionados en este punto de la guía 4 de la ICH. Esta herramienta se realizó en base a una diversidad de documentos, dentro de los cuales se encontraban los análisis de riesgos de cada PF al que se le realizó un GTS, siendo parte de la gestión de riesgo de la calidad a través de la estrategia de control.

También plantea que se debe “proporcionar conocimientos para mejorar la comprensión del proceso, enriquecer el espacio de diseño (cuando se establezca) y permitir enfoques innovadores para la validación del proceso.”

Proporcionar un mapa general de la información recolectada en las fases de desarrollo es el objetivo del GTS, permitiendo una mejor comprensión del proceso y de la evolución del producto.

➤ Apartado 3.2.3: Sistema de gestión de cambios

Dentro de este apartado, en la tabla III de la guía 4, en la etapa de Desarrollo Farmacéutico menciona que “el cambio es una parte inherente del proceso de desarrollo y debe documentarse”. A su vez, en la etapa de transferencia de tecnología indica que “el sistema de gestión de cambios debe proporcionar administración y documentación de los ajustes realizados en el proceso durante las actividades de transferencia de tecnología.”

Si bien este proyecto no ahonda en el sistema de gestión de cambios, el GTS permite documentar los cambios realizados en el desarrollo farmacéutico, entregando una constancia de estos durante y posterior a la transferencia del PF.

Por otro lado, se informan las desviaciones pesquisadas, permitiendo tener un histórico de las fases y aporta a la investigación de desviaciones futuras, aportando a las acciones correctivas y acciones preventivas (CAPAS) y a la mejora continua del proceso.

➤ Apartado 4.3. (h): Resultados de la revisión y el seguimiento por la dirección

Este apartado establece que la “documentación y comunicación oportuna y eficaz de los resultados de la revisión y las acciones de la dirección, incluida la elevación de los problemas correspondientes a la alta dirección.”

Poseer una herramienta como el GTS y establecer reuniones durante el proceso de desarrollo de un PF a través de la guía de transferencia de conocimientos, permite una revisión más profunda de los datos recolectados y, dependiendo de la situación, ayuda a escalar a la gerencia problemas detectados en el transcurso de la transferencia de una sede a otra y en el desarrollo del PF.

Este trabajo aporta al sistema de calidad farmacéutico que Laboratorios Synthon ya posee, a través de la implementación de la formalización de un sistema de transferencia de conocimientos que permita contribuir a la mejora continua, a la filosofía QbD y a los aspectos mencionados en la guía 4 de la ICH.

Laboratorios Synthon trabaja con más tipos de proyectos y posee mayor documentación asociada al sistema de calidad farmacéutica. Estos engloban más apartados de los expuestos en la guía 4 de la ICH, los cuales no fueron mencionados en este trabajo, pero están en el sistema documental interno del laboratorio.

Limitaciones del trabajo

En este trabajo no se determinaron indicadores ni criterios para evaluar la mejora en la comunicación entre los departamentos involucrados, por lo que no fue posible evaluar este aspecto. No obstante, se espera una mejora debido a la fijación de reuniones periódicas (en la guía de transferencia), donde debe participar el personal de los diferentes departamentos designados.

Debido al acotado periodo de tiempo de implementación del sistema de transferencia de conocimientos (aproximadamente 2 meses), es que no se pudieron recopilar experiencias del personal involucrado para poder realizar un análisis de fortalezas, oportunidades, debilidades y amenazas (FODA), con la finalidad de mejorar el nuevo sistema implementado.

El alcance de este trabajo no abarca todos los lineamientos establecidos en las cuatro guías consultadas, tal como se planteó anteriormente en la sección final de la discusión de cada guía. Sin embargo, constituye un aporte para el sistema documental y las GDP de Laboratorios Synthon a través de la formalización de la transferencia de conocimientos.

Proyecciones del trabajo

En el GTS, se propuso agregar una nueva columna dentro de la fase de desarrollo del PF, la cual llevará por nombre “Comercial”, aludiendo a la etapa posterior a la de desarrollo farmacéutico.

Esta sería la tercera versión del GTS, codificada como versión (03). La responsabilidad de completar esta columna sería del PL de *Tech-Ops*.

La finalidad de esta nueva columna es que se utilice como una orientación para discutir la transferencia de la escala comercial y dejar constancia de los parámetros y experiencia recolectada en esta etapa.

Esta propuesta quedó presentada en la última reunión informativa sobre este proyecto, en donde participaron personal de los departamentos de FPD y *Tech-Ops* y el gerente del área de R&D, además de quedar escrita en la guía elaborada para la transferencia de conocimientos.

La implementación a largo plazo de este proyecto quedó a cargo de la jefe de FPD, quién, además, impulsará la propuesta de la versión (03) del GTS.

Por otro lado, se propuso generar una base de datos a partir de los GTS finales de varios PFs, con el fin de identificar patrones que permitan optimizar los procesos, estableciendo criterios de evaluación y comparando productos que tengan procesos de fabricación en común.

CONCLUSIONES

1. Se creó la herramienta para la transferencia de conocimientos que resume la información histórica de un PF en la etapa de desarrollo farmacéutico, la cual se aplicó al PF-1.

En la herramienta se identificaron las fases de desarrollo de un medicamento en Laboratorios Synthon, las operaciones unitarias involucradas en el proceso de fabricación del PF y los controles realizados.

Esta herramienta quedó conformada como una plantilla de trabajo o *template*, por lo que puede ser aplicada a futuros proyectos farmacéuticos.

2. Se elaboró una guía de transferencia de conocimientos que establece los pasos necesarios para elaborar la herramienta para la transferencia de conocimientos, a través de una revisión bibliográfica y de procedimientos internos relacionados con este proceso.

Se establecieron los departamentos involucrados en la transferencia de conocimientos entre las sedes SCL y SHIS, determinando quiénes son los responsables de realizar este proceso y en qué momento deben realizarse las reuniones para la discusión de la información recolectada.

3. Se realizó la socialización del sistema de transferencia de conocimientos conformado por la guía de transferencia de conocimientos y la herramienta asociada (GTS) a los departamentos que son parte de R&D y MNF.

Se implementó la herramienta de transferencia de conocimientos al PF-2 que se encontraba en etapa comercial, donde se añadió una nueva fila llamada

“desviaciones” en la implementación de esta herramienta en el producto PF-2. Esta implementación fue socializada a los departamentos involucrados.

De esta forma, se formalizó el nuevo sistema de transferencia de conocimientos para productos en etapa de desarrollo, donde se involucran las sedes de SHIS y SCL.

Este trabajo aporta al sistema documental interno de Laboratorios Synthon, contribuyendo a las GDP, a su sistema de calidad farmacéutico y a su filosofía de trabajo QbD.

ABREVIATURAS

A.A.	:	Actividades Asociadas
CAPA	:	Acciones Correctivas y Acciones Preventivas
CQA	:	Atributo Crítico de Calidad
EMA	:	Agencia Europea de Medicamentos
FDA	:	Administración de Medicamentos y Alimentos
FPD	:	Desarrollo de Formulación y Procesos
FPR	:	Investigación de Formulación y Procesos
GDP	:	Buenas Prácticas de Documentación
GMP	:	Buenas Prácticas de Manufactura
GTS	:	Resumen de Transferencia Galénico
HVAC	:	Calefacción, Ventilación y Aire Acondicionado
ICH	:	Consejo Internacional para la Harmonización
IPC	:	Controles en Proceso
MBMR	:	Guías Maestras de Fabricación
MNF	:	Producción
O.E.	:	Objetivos Específicos
P.A.	:	Principio Activo
PF	:	Producto Farmacéutico
PL	:	Líder de proyecto o <i>Project Leader</i>
PT	:	Tecnología Farmacéutica
PAR	:	Evaluación de Riesgos Farmacéuticos

QbD	:	Calidad por Diseño
QTPP	:	Objetivo de Calidad del Perfil del Producto
RU	:	Unidad Receptora
R&D	:	Investigación y Desarrollo
SCL	:	Synthon Chile
SHIS	:	Synthon Hispania
SOP	:	Procedimiento Operativo Estándar
SU	:	Unidad Emisora
TPD	:	Desarrollo de Tecnología y Procesos
WHO	:	Organización Mundial de la Salud

REFERENCIAS

1. ICH. Pharmaceutical Development Q8(R2). Guía de recomendaciones. International Conference on Harmonisation [Online].; 2009. Acceso 21 de Abril de 2022. Disponible en: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>.
2. Synthón. Conozca nuestra planta. [Online]; 2014. Acceso 07 de Junio de 2022. Disponible en: <https://synthon.cl/conozca-nuestra-planta>.
3. WHO. WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing. [Online]; 2011. Acceso 21 de Enero de 2022. Disponible en: untitled (who.int).
4. FDA. GMP training. [Online].; 2015. Acceso 06 de Junio de 2022. Disponible en: https://www.fdanews.com/ext/resources/files/marketing_files/cGMP-Meeting-Series-021215.pdf.
5. ICH. Pharmaceutical Development Q10. Guía de recomendaciones. International Conference on Harmonisation [Online].; 2008. Acceso 31 de Mayo de 2022. Disponible en: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>.
6. ICH. Quality Risk Management Q9. Guía de recomendaciones. International Conference on Harmonisation [Online].; 2005. Acceso 07 de Junio de 2022. Disponible en: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>.

ISP. Norma Técnica Buenas Prácticas de Manufacturas (BPM) Para la Industria de Productos Farmacéuticos. [Online]; 2013. Acceso 24 de Enero de 2022. Disponible en: https://www.ispch.cl/sites/default/files/actualizacion_norma_tecnica_127_25_04_2013.pdf.

7. Viña S,RA,MR,CR,&MR. El estudio del error humano en la industria biofarmacéutica. Revista Ação Ergonômica. 2020; 6(2): p. 31-37.

8. García O, Vallejo B, Mora C. La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. Estudios Gerenciales. 2015; 31(134): p. 68-78.

9. Synthon Chile. Procedimiento Operativo Estándar Gestión de Documentos. Santiago: Synthon.

10. Synthon Chile. Procedimiento Operativo Estándar Transferencia Tecnológica. SOP. Santiago: Synthon.

11. Lincoln Health Network. Elements of a Thorough FDA Pharma Deviation Investigation. [Online]; 2019. Acceso 5 de Mayo de 2022. Disponible en: <https://lincolnhealthnetwork.com/fda-compliance-requirements-for-deviation-investigations/#:~:text=Elements%20of%20a%20Thorough%20FDA%20Pharma%20Deviation%20Investigation,noted%20departure%20from%20a%20documented%20or%20standard%20procedure.>

12. Patel K.T, Chotai N.P. Pharmaceutical GMP: past, present, and future – a review. *Pharmazie*. 2008; 63(4): p. 251-255.
13. Kumar K. Good Documentation Practices (GDPs) in Pharmaceutical Industry. *Journal of Analytical & Pharmaceutical Research*. 2017; 4(2).
14. Synthon. Synthon Chile. [Online]; S.A. Acceso 18 de Febrero de 2022. Disponible en: <https://www.synthon.com/ar/acerca-de-synthon/centros-y-officinas/synthon-chile>.