

VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DE UN PRODUCTO
FITOTERAPÉUTICO EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO

CAROLINA MORA CAÑÓN

FUNDACIÓN UNIVERSIDAD DE AMÉRICA
FACULTAD DE INGENIERÍAS
PROGRAMA DE INGENIERÍA QUÍMICA
BOGOTÁ D.C.
2017

VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DE UN PRODUCTO
FITOTERAPÉUTICO EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO

CAROLINA MORA CAÑÓN

Proyecto integral de grado para optar por el título de
INGENIERO QUÍMICO

FUNDACIÓN UNIVERSIDAD DE AMÉRICA
FACULTAD DE INGENIERÍA
PROGRAMA DE INGENIERÍA QUÍMICA
BOGOTÁ D.C.
2017

Nota de aceptación

Firma del Presidente del Jurado

Firma del Jurado

Firma del Jurado

Bogotá D.C, noviembre 2017

DIRECTIVAS DE LA UNIVERSIDAD

Presidente de la Universidad y Rector del Claustro

Dr. Jaime Posada Díaz

Vicerrector de Desarrollo y Recursos Humanos.

Dr. Luis Jaime Posada García-Peña

Vicerrectora Académica y de Posgrados

Dra. Ana Josefa Herrera Vargas

Secretario General

Juan Carlos Posada García-Peña

Decano Facultad de Ingeniería

Dr. Julio Cesar Fuentes Arismendi

Director Programa ingeniería Química

Dr. Leonardo de Jesús Herrera Gutiérrez

Las directivas de la Fundación Universidad de América, los jurados calificadores y el cuerpo docente no son responsables por los criterios e ideas expuestas en el presente documento. Estos corresponden únicamente a los autores.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo con mucho orgullo a Dios por guiar mi vida, llenarme de bendiciones y fortaleza necesaria para cumplir mis metas. A mi madre que con su amor, apoyo y perseverancia me acompañó durante todo el proceso haciendo de mí una mejor persona y profesional. A mi padre por motivarme a dar lo mejor de mí siendo perseverante en todos los proyectos que me propongo. A mi familia que me ha visto crecer a lo largo de mi vida y mi carrera, siendo apoyo fundamental. A mis compañeros y profesores que compartieron conmigo esta etapa universitaria ya que gracias a las enseñanzas y experiencias vividas, logro culminar llena de herramientas maravillosas para la vida profesional.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Universidad de América y sus maestros por brindarme el acompañamiento y conocimientos para desarrollar este proyecto. A las directivas, operarios y trabajadores de Laboratorios Remo, especialmente al jefe de producción Guillermo López por sus enseñanzas, acompañamiento y paciencia durante este proceso. A mi familia y compañeros en quienes encontré la fuerza y apoyo incondicional para culminar este proyecto.

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	17
OBJETIVOS	18
1. GENERALIDADES	19
1.1 LABORATORIOS REMO S.A.S	19
1.1.1 Misión	19
1.1.2 Visión	19
1.2 MARCO TEÓRICO	19
1.2.1 Validación.	19
1.2.2 Tipos de validación	20
1.2.3 Etapas de la validación de procesos	21
1.2.3.1 Etapa 1 - Diseño del proceso	21
1.2.3.2 Etapa 2 - Calificación de proceso.	22
1.2.3.3 Etapa 3 - Verificación continua del proceso.	23
1.2.4 Formas farmacéuticas	23
1.2.4.1 Formas farmacéuticas líquidas	23
1.2.5 Productos fitoterapéuticos	24
1.2.6 Aspectos críticos del proceso de manufactura de formas farmacéuticas líquidas	25
1.2.6.1 Planta física	25
1.2.6.2 Equipos	25
1.2.6.3 Composición de la formulación	26
1.2.6.4 Efectos del Calor	27
1.2.6.5 Calidad microbiológica	27
1.2.6.6 Llenado y envasado	28
1.3 MARCO LEGAL	29
1.3.1 Resolución 1160 de 2016	29
1.4 PRODUCTO FITOTERAPÉUTICO ROMASCOL COMPLEJO	29
1.5 PROCESO DE FABRICACIÓN DEL PRODUCTO FITOTERAPÉUTICO ROMASCOL COMPLEJO EN LABORATORIOS REMO S.A.S	32
1.5.1 Orden de adición de materias primas.	33
1.5.1.1 Preparación de extractos blandos	33
1.5.1.2 Preparación del jarabe de sacarosa	33
1.5.1.3 Agitación en tanque principal	33
1.5.1.4 Envasado y tapado de frascos	33
1.5.1.5 Acondicionamiento	33
1.5.2 Instalaciones de producción	34
1.5.2.1 División de la planta de producción	34
1.5.3 Personal de producción	35
1.5.4 Equipos involucrados en el proceso de fabricación	36
1.5.5 Equipos involucrados en los controles de producto terminado	39

2. DIAGNÓSTICO DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN	41
2.1 SITUACIÓN ACTUAL	41
2.2 ACCIONES CORRECTIVAS	47
2.3 METODOLOGÍA DE LA VALIDACIÓN	47
2.4 PRE REQUISITOS DE VALIDACIÓN	49
2.4.1 Calificación de Instalación (IQ)	50
2.4.2 Calificación de Operación (OQ)	51
2.4.3 Calificación de Desempeño (PQ)	52
3. VALIDACIÓN DEL PROCESO DE MANUFACTURA DEL PRODUCTO ROMASCOL COMPLEJO (150ML)	53
3.1 PARÁMETROS DE VALIDACIÓN	53
3.1.1 Reproducibilidad	53
3.1.1.1 Cálculos de estadística básica.	53
3.1.2 Capacidad de proceso	55
3.1.3 Estabilidad	57
3.1.3.1 Cartas o gráficos de control	57
3.1.4 Robustez	58
3.1.4.1 ANOVA.	58
3.2 DETERMINACIÓN DE VARIABLES CRÍTICAS DEL PROCESO	59
3.2.1 Información a recopilar en el proceso de fabricación.	59
3.2.2 Análisis de causa y efectos de fallas (AMEF).	61
3.2.3 Plan de muestreo y análisis de datos	68
3.3 PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO	71
3.4 EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN	72
3.4.1. Verificación de especificaciones	72
3.4.2. Resultados	74
3.4.2.1 Valoración del principio activo.	74
3.4.2.2 Contenido de alcohol	74
3.4.2.3 pH	75
3.4.2.4 Densidad	77
3.4.2.5 Contenido de sacarosa:	80
3.4.2.6 Llenado mínimo	82
3.4.2.7 Sólidos totales	84
3.4.2.8 Índices de capacidad	88
3.4.2.9 Análisis interlotes	89
4. DOCUMENTOS GENERADOS	90
5. CONCLUSIONES	91
6. RECOMENDACIONES	92
BIBLIOGRAFÍA	93
ANEXOS	97

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Tabla de evaluación del nivel de riesgo de seguridad (SRL)	64
Tabla 2. Cuadro de evaluación del Nivel de Riesgo	65
Tabla 3. Parámetros de operación del tren de equipos	73
Tabla 4. Estadística básica para atributo pH	75
Tabla 5. Estadística básica para atributo densidad	78
Tabla 6. Estadística básica para atributo contenido de sacarosa	80
Tabla 7. Estadística básica para atributo llenado mínimo	82
Tabla 8. Estadística básica para atributo sólidos totales	85
Tabla 9. Resumen de datos para ANOVA	87
Tabla 10. Análisis de varianza ANOVA	87
Tabla 11. Índices de capacidad	88
Tabla 12. Análisis interlotes de los atributos	89

LISTA DE CUADROS

	pág.
Cuadro 1. Excipientes farmacéuticos para soluciones	26
Cuadro 2. Características del Jarabe Romascol Complejo	30
Cuadro 3. Especificaciones de atributos de calidad para el producto terminado	31
Cuadro 4. Funciones de personal en Laboratorios Remo	35
Cuadro 5. Equipos involucrados en el proceso de producción	36
Cuadro 6. Equipos para análisis de producto terminado	39
Cuadro 7. Lista de verificación de cumplimiento de las BPM	40
Cuadro 8. Cálculo del índices de capacidad	55
Cuadro 9. Interpretación de los índices de capacidad de proceso.	56
Cuadro 10. Calculo de límites en cartas de control	58
Cuadro 11. Análisis ANOVA	58
Cuadro 12. Cálculo de parámetros para ANOVA	59
Cuadro 13. Información a recopilar en el proceso de fabricación	60
Cuadro 14. Severidad de fallas	63
Cuadro 15. Escala de clasificación de la probabilidad de ocurrencia	64
Cuadro 17. Escala de clasificación de la probabilidad de detección	65
Cuadro 19. Matriz AMEF para el análisis de riesgo de los procesos	66
Cuadro 20. Parámetros del proceso	68
Cuadro 21. Plan de muestreo para Romascol Complejo	69
Cuadro 22. Tratamiento estadístico de datos a recopilar	71
Cuadro 23. Verificación de especificaciones del proceso	72
Cuadro 34. Documentos generados en proceso de validación	90

LISTA DE GRAFICAS

	pág.
Gráfica 1. Gráfico de control de atributo pH	76
Gráfica 2. Gráfico de control de atributo densidad	79
Gráfica 3. Gráfico de control de atributo contenido de sacarosa	81
Gráfica 4. Gráfico de control de atributo llenado mínimo	83
Gráfica 5. Gráfico de control de atributo sólidos totales	86

LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo A. Procedimiento de validación de productos fitoterapéuticos	98
Anexo B. Protocolo de validación del producto Romascol Complejo	99
Anexo C. Protocolos de calificación de instalación	100
Anexo D. Protocolos de calificación de operación	101
Anexo E. Protocolos de calificación de desempeño	102
Anexo F. Técnica analítica de selectividad para principios activos	103
Anexo G. Técnica analítica para contenido de alcohol	104

LISTA DE ABREVIATURAS

ACC: Atributo Crítico De Calidad

AMEF: Análisis de Modo y Efecto de Fallos

BPM: Buenas Prácticas de Manufactura

CEP: Control Estadístico de Proceso

DQ: Calificación de Desempeño

FDA: Food and Drug Administration

IQ: Calificación de Instalación

INVIMA: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos

OQ: Calificación de Operación

OMS: Organización Mundial de la Salud

USP: Farmacopea de los Estados Unidos

GLOSARIO

ATRIBUTO CRÍTICO DE CALIDAD (ACC): propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que debe estar dentro de un apropiado límite, rango o distribución para asegurar la calidad deseada del producto. Los atributos críticos de calidad están generalmente asociados al principio activo, excipientes, materiales, producto en proceso o intermedio y producto terminado o medicamento.

BATCH RECORD: todos los documentos asociados con la manufactura de un lote de producción en granel o en producto terminado. Estos proveen el historial de cada lote de producto y todas las circunstancias pertinentes a la calidad del producto final.

CALIFICACIÓN: acción de probar que cualquier instalación, sistema y equipo funciona correctamente y conduce a los resultados esperados. Se dividen en calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ) y calificación de desempeño (PQ).

CONTAMINACIÓN CRUZADA: contaminación de un material inicial, producto intermedio o producto terminado con otro material inicial o producto durante la producción.

ESPECIFICACIÓN: lista de los requerimientos detallados con los cuales los productos o materiales usados u obtenidos durante la manufactura se consideran conformes.

VARIABLE CRÍTICA DEL PROCESO: una operación en el proceso de manufactura que puede causar variación en la calidad del producto farmacéutico la cual es medible.

PRINCIPIO ACTIVO: es cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a su uso en una preparación magistral de fármacos; es el ingrediente activo de dicha preparación y proporciona un efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades en humanos y animales.

RESUMEN

La validación del proceso de producción del producto fitoterapéutico Romascol Complejo se realizó en la compañía Laboratorios Remo S.A.S en la ciudad de Bogotá para cumplir con los requerimientos de la resolución 1160/16 del Ministerio de Salud y Protección Social. Esta validación se realizó además siguiendo las directrices proporcionadas por la FDA (Food and Drug Administration) y la OMS (Organización Mundial de la Salud).

Para realizar el diagnóstico del proceso de producción del producto se revisó la documentación existente revisando información pertinente a fórmula maestra, tren de equipos y atributos de calidad del producto terminado. De acuerdo a los lineamientos dados por las Buenas Prácticas de Manufactura se establecieron las acciones correctivas necesarias para empezar el proceso de validación.

La validación se realizó evaluando los prerrequisitos como las calificaciones de instalación (IQ), operación (OQ) y desempeño (DQ) del tren de equipos. Una vez calificados se establecieron las variables críticas del proceso y los atributos de calidad afectados con el análisis de causa y efectos de fallas (AMEF), parámetros de validación y plan de muestreo. Se realizó el protocolo de validación y se ejecutó obteniendo los resultados necesarios para el análisis de validación del proceso de producción.

Palabras clave: Validación de procesos, instalación, operación, desempeño, manufactura.

INTRODUCCIÓN

La validación de procesos de producción en laboratorios farmacéuticos es de gran importancia en la industria ya que proporciona la información necesaria para saber si este proceso es capaz de elaborar productos que cumplan con sus especificaciones, lo cual también asegura al consumidor que éste es confiable y seguro. Esta validación se hace siguiendo los requerimientos de la resolución 1160 del año 2016 del Ministerio de Salud y Protección social y así permitir a la compañía Laboratorios Remo S.A.S elaborar y comercializar productos de excelente calidad cumpliendo con la normatividad vigente.

La validación del producto Romascol Complejo se hizo necesaria ya que es uno de los productos más antiguos en la compañía y además hace parte del grupo de medicamentos fitoterapéuticos los cuales representan un reto a lo hora de validar debido a la complejidad de sus componentes.

La validación consistió inicialmente en un diagnóstico al proceso para a partir de este realizar las acciones correctivas que permitieran cumplir con los requisitos de las BPM. Se realizó un procedimiento de validación en donde se identificaron las variables críticas del proceso y los atributos de calidad que afectaban por medio del análisis AMEF. Se realizó el protocolo de validación el cual contenía el paso a paso desde los análisis hasta el reporte final.

El proceso de producción se validó para dar certeza y conocimiento al fabricante de que su proceso está bajo control, sin causas asignables, lo que permite cumplir con lineamientos de las BPM y dar seguridad a sus clientes.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Validar el proceso de producción del producto fitoterapéutico Romascol Complejo

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Diagnosticar el proceso de producción actual del producto.
- Determinar los parámetros de validación.
- Elaborar la documentación pertinente a la validación.

1. GENERALIDADES

1.1 LABORATORIOS REMO S.A.S

1.1.1 Misión. “En LABORATORIOS REMO S.A.S tenemos como misión la elaboración de medicamentos para contribuir en la prevención de las enfermedades, la conservación de la salud y el mejoramiento de la calidad de vida de las personas. Para este fin, contamos con una tecnología adecuada y un equipo humano competente, leal y honesto; comprometiéndose la compañía en el desarrollo personal de sus colaboradores.”¹

1.1.2 Visión. “Ser un laboratorio farmacéutico de reconocida imagen, que ofrece productos novedosos de excelente calidad, que se desarrolla continuamente para obtener liderazgo en el mercado nacional e internacional a nivel latinoamericano, con la realización de alianzas estratégicas con empresas afines del sector farmacéutico y así posicionarse entre los primeros laboratorios nacionales y contribuir de esta forma en el bienestar de los colombianos”¹.

1.2 MARCO TEÓRICO

1.2.1 Validación. Es documentar y probar de acuerdo a lo establecido por las buenas prácticas de manufactura que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema realmente conduce a los resultados esperados². En la historia de fabricación de medicamentos no fue sino hasta el siglo XIX que se le prestó especial atención a la fabricación de medicamentos ya que las compañías no utilizaban los componentes que se requerían y además, eran adulterados trayendo consecuencias desastrosas para los consumidores³. Desde mediados de los años setenta la FDA (Food and Drug Administration) de Estados Unidos propuso una serie de regulaciones de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) las cuales tienen a la validación de procesos como uno de los principales requisitos de calidad a cumplir para garantizar la satisfacción y seguridad del consumidor⁴. Según la resolución 1160 de 2016, las buenas prácticas de manufactura son el conjunto de normas, procesos y procedimientos técnicos, cuya aplicación debe garantizar la fabricación uniforme y controlada de cada lote de producción, de

¹ Laboratorios Remo S.A.S. [Consultado el 1/27/2017]. Disponible en: <http://laboratoriosremo.com/>

² World Health Organization. Forty-fifth report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations.

³ AGALLOCO, James y LINDBOE JR, William G. Validation of Oral/Topical Liquids and Semisolids. En: Validation of Pharmaceutical Processes, Third Edition. CRC Press, 2007. p. 417-427.

⁴ MEZA VEGA, John Guillermo y GÓMEZ SAAVEDRA, Eduardo. Validación del proceso de manufactura y envase para el producto Calmadex solución inyectable en Vecol SA.

conformidad con las normas de calidad y los requisitos exigidos para su comercialización. Las BPM están orientadas de manera principal a la disminución de riesgos inherentes a la producción farmacéutica. Dichos riesgos son esencialmente de dos tipos: contaminación cruzada (de un contaminante en particular o uno no esperado) y mezclas (confusiones) causada por ejemplo por un mal etiquetado de los envases⁵. En Colombia la entidad que regula, autoriza y controla la comercialización y fabricación de medicamentos y alimentos es el INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos).

Debido a que se invierten grandes cantidades de tiempo y dinero en el proceso de validación, es de vital importancia que la compañía se organice estratégicamente en cuanto a presupuesto, personal, y tiempo. La validación no solamente se hace con el objetivo de cumplir requerimientos regulatorios sino también para evaluar completamente el proceso desde la carga de la materia prima hasta asegurarse que el producto cumple con las especificaciones predeterminadas y atributos de calidad lo cual influye directamente en su desempeño⁶.

El costo de la validación es determinado por el tiempo gastado en documentación, desarrollo de los protocolos, el trabajo en planta, recolección de datos y análisis de aquellos datos. Abarca la calificación de los equipos de manufactura, de laboratorio, instalaciones y de los sistemas de apoyo crítico⁶. Entre las ventajas de contar con procesos validados se destacan, la reducción de costos, la optimización de procesos, aseguramiento de la calidad, conformidad con los requerimientos regulatorios y la seguridad para los operadores. El proceso de validación se constituye en una buena práctica de negocios, porque el objetivo debe ser que desde la primera fabricación de un nuevo producto, todo esté funcionando en forma correcta.

1.2.2 Tipos de validación

- ✓ Validación prospectiva. Este tipo de validación se realiza en la etapa de desarrollo del producto, es decir, antes de su fabricación a gran escala y de su comercialización.
- ✓ Validación concurrente. Este tipo de validación se realiza durante la fabricación de rutina. Su aplicación es útil en productos existentes que no tienen gran historial y en productos nuevos en sus primeros lotes de fabricación. Este tipo

⁵ MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. Resolución 1160 2016. (06/04/16). <https://www.invima.gov.co/resoluciones-en-medicamentos/resoluciones/medicamentos/resoluci%C3%B3n-1160-de-2016-pdf/detail.html>,2016.

⁶ TARALLO, Stephen C. Validation in a Small Pharmaceutical Company.

de validación requiere la aplicación de ensayos analíticos y supervisión del proceso⁷.

- ✓ Validación retrospectiva. Este tipo de validación se realiza con ayuda de la recopilación de datos históricos de un producto por lo tanto no requiere la aplicación de ensayos analíticos ni supervisión del proceso⁷. Se aplica para productos que ya se encuentran en el mercado y que no han sido validados anteriormente.

1.2.3 Etapas de la validación de procesos. Es importante diferenciar las etapas que componen la validación para evaluar y detectar las fuentes de variación, comprender su impacto y finalmente controlarlas dependiendo del riesgo que representen para el desempeño del producto final. Según la FDA entre estas etapas hay un diseño de procesos (el cual solo es aplicable en caso de que no haya un proceso ya estandarizado) seguido por una etapa de calificación y por último verificación.

1.2.3.1 Etapa 1 - Diseño del proceso. Esta etapa implica el desglose de variables significativas asociándolas con operaciones unitarias, la definición de los límites operativos y los métodos de control que serán reflejados en la documentación. El objetivo principal es diseñar un proceso que cumpla con los atributos de calidad y está compuesta por:

- ✓ Preformulación: Busca información experimental o bibliográfica de materiales, normatividad y tecnología disponible para aplicar en el desarrollo del producto y futuras mejoras, esta actividad determina las bases para diseñar las operaciones unitarias, define las especificaciones de calidad de las materias primas para garantizar la reproducibilidad del comportamiento del material en la producción y también los atributos críticos de calidad del producto. Asimismo brinda información sobre las condiciones de las áreas de almacenamiento, dispensación, producción y aporta criterios para la selección de equipos⁸.
- ✓ Formulación: Abarca el saber-hacer necesario para el desarrollo y fabricación de un producto comercial caracterizado por su valor de uso y en respuesta a una lista de especificaciones preestablecidas⁸.

⁷ MEZA VEGA, John Guillermo y GÓMEZ SAAVEDRA, Eduardo. Validación del proceso de manufactura y envase para el producto Calmadex solución inyectable en Vecol SA.

⁸ ALARCÓN RODRÍGUEZ, Ángela Liliana; BUITRAGO MARTÍNEZ, Laura Natalia y RODRÍGUEZ VILLAMIZAR, Rafael Enrique. Validación Del Proceso De Producción De Hidrocortisona Crema 1% En Anglopharma S.A. Bogotá, D.C.: Fundación Universidad de América, 2014.

1.2.3.2 Etapa 2 - Calificación de proceso. En esta etapa se busca garantizar que todas las instalaciones, equipos y sistemas funcionan de manera consistente siendo capaces de generar un producto que cumpla con las especificaciones en el proceso de producción. Se requiere de un muestreo y análisis meticolosos ya que este punto de la validación es crítico para verificar que los lotes estudiados estarán en las mismas condiciones que cualquier otro lote producido y comercializado.

- ✓ Calificación de Diseño (DQ): La OMS presenta la siguiente definición “evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas de apoyo, servicios, equipos y procesos se han diseñado en concordancia con los requisitos de las BPM”. Se seleccionan los materiales de construcción, las condiciones y características de los distintos sistemas que se interrelacionan con el proceso a validar, verificando que se han diseñado cumpliendo con las BPM y para el propósito al cual están destinados evidenciándolo de manera documentada⁹.
- ✓ Calificación de instalación (IQ): Es la verificación documentada de que un equipo o instalación se adhiere a las especificaciones aprobadas mientras cumple con los criterios de diseño. La documentación IQ y los protocolos son desarrollados desde el proceso con los diagramas de instrumentación, diagramas eléctricos, diagramas de tuberías, especificaciones de compra, órdenes de compra, listas de instrumentos, especificaciones de ingeniería, manuales de operación y otra documentación necesaria¹⁰.
- ✓ Calificación operacional (OQ): Es la verificación documentada que un equipo o sistema funciona entre los rangos de operación ya establecidos. Se realizan las pruebas específicas para verificar que los equipos e instalaciones operan de acuerdo a los requerimientos del proceso y son aptos para realizar la función para la cual están diseñados. Se documenta tanto en desafío bajo condiciones normales como bajo condiciones extremas¹⁰.
- ✓ Calificación de desempeño (PQ): Es la verificación documentada de que el proceso, en las condiciones previstas, produce consistentemente un producto que cumple con todos los requisitos predeterminados.

⁹ ALARCÓN RODRÍGUEZ,Ángela Liliana; BUITRAGO MARTÍNEZ,Laura Natalia y RODRÍGUEZ VILLAMIZAR,Rafael Enrique. Validación Del Proceso De Producción De Hidrocortisona Crema 1% En Anglopharma S.A. Bogotá, D.C.: Fundación Universidad de América, 2014.

¹⁰ AGALLOCO,James y LINDBOE JR,William G. Validation of Oral/Topical Liquids and Semisolids. En: Validation of Pharmaceutical Processes, Third Edition. CRC Press, 2007. p. 417-427.

1.2.3.3 Etapa 3 - Verificación continúa del proceso. La verificación es la confirmación mediante el examen y presentación de pruebas objetivas de que se han cumplido los requisitos especificados. Aquí se asegura que los atributos críticos de calidad del producto se encuentran controlados, esto se logra ejecutando actividades que detectan perturbaciones no contempladas y corrigiéndolas para que el proceso no se salga del control estadístico. Se deben mantener vigentes las calificaciones y mantenimiento de los equipos, instalaciones, y sistemas de apoyo crítico. Los datos recolectados durante la etapa de verificación continúa pueden ser el punto de partida para futuras mejoras y optimización de procesos aumentando su calidad, capacidad de producción y competitividad¹¹.

1.2.4 Formas farmacéuticas. De acuerdo con la FDA: "Una forma farmacéutica es la forma física en la que se produce y dispensa un medicamento. Se denominan preparados farmacéuticos, formas medicamentosas, formas farmacéuticas o de dosificación, o simplemente preparados a los productos elaborados a partir de las drogas para poder ser administradas al organismo. Estos preparados pueden tener una o varias drogas y son confeccionadas por el farmacéutico o la industria farmacéutica. Existen en estado sólido, semisólido, líquido y gaseoso¹².

1.2.4.1 Formas farmacéuticas líquidas. Las formas farmacéuticas líquidas son principalmente fabricadas para proporcionar respuesta terapéutica a una población con dificultades para ingerir tabletas y para producir efectos terapéuticos rápidamente. El ingrediente principal es agua ya que es el solvente más seguro y de mejor palatabilidad. De este solvente depende la estabilidad de la forma farmacéutica y debido a su utilización. La FDA declaró como el problema más común en las formas farmacéuticas líquidas, la contaminación microbiana como consecuencia del diseño y tratamiento inadecuado de los sistemas de purificación y tratamiento de aguas. Las soluciones y dispersiones tienen el riesgo de ser sistemas química, microbiológica y físicamente inestables y requieren un alto nivel de organización en el proceso de manufactura para prolongar la estabilidad hasta por lo menos la fecha de vencimiento.

Las formas farmacéuticas líquidas alcanzan una producción a gran escala después ser pre formuladas en un laboratorio seguido por una producción pequeña (preparación con más ingredientes) y después en planta piloto (diseño de infraestructura y reducción de costos).

¹¹ ALARCÓN RODRÍGUEZ, Ángela Liliana; BUITRAGO MARTÍNEZ, Laura Natalia y RODRÍGUEZ VILLAMIZAR, Rafael Enrique. Validación Del Proceso De Producción De Hidrocortisona Crema 1% En Anglopharma S.A. Bogotá, D.C.: Fundación Universidad de América, 2014.

¹² VERGES, E. Formas Farmacéuticas. En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica. p. 175-176

Las tres cosas que una organización debe tener en cuenta para el buen desarrollo de un medicamento en forma líquida desde la calidad y diseño son: Objetivo del producto (diseño de experimentos), recursos de producción (tecnología analítica del proceso) y aceptabilidad del proceso (calidad del sistema).

1.2.5 Productos fitoterapéuticos. El uso de plantas medicinales con efectos curativos ha ido evolucionando desde las primeras formas utilizadas por los hombres como una forma de aumentar las posibilidades de supervivencia y mejorar la salud. La OMS reconoció oficialmente la fitoterapia como método de tratamiento de enfermedades y condiciones médicas en 1978, además recomendó la importancia de la investigación en este campo debido a que todas las plantas medicinales tienen cientos y millones de segundos de metabolitos, que desarrollan efectos terapéuticos o tóxicos. Han sido necesarios los conocimientos químicos y farmacéuticos para garantizar la calidad y la seguridad de su uso. En otras palabras, como planta médica valorada e incluida en la farmacopea se requiere haber identificado su principio activo o haber quedado claro en un lenguaje farmacéutico¹³.

La evaluación farmacéutica de un producto fitoterapéutico se realizará, de forma similar a la de cualquier medicamento en general, con el objeto de evaluar la capacidad técnica del laboratorio, así como la calidad del producto, considerando para el caso de medicamentos naturales y tradicionales, los siguientes criterios¹⁴:

- ✓ Todos los procedimientos en la elaboración de productos farmacéuticos naturales deberán estar de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura.
- ✓ La estabilidad física y química del producto en el envase definitivo en el que se comercializará, deberá ensayarse bajo condiciones de almacenamiento definidas, estableciéndose el período de vida útil.
- ✓ Las formas farmacéuticas para los medicamentos naturales deberán ser de acuerdo a disposiciones legales vigentes.
- ✓ En lo que respecta a metodología analítica y control de calidad se deben establecer en lo posible ensayos cromatográficos para la identificación de sus componentes, así como límites para sustancias extrañas e impurezas.

¹³ FORTES,C. S.; SILVA,C. y CAMARGO,E. E. S. Pharmaceutical Indication of Medicinal Plants and Phytotherapy. En: International Journal of Pharmaceutical, Chemical & Biological Sciences. Oct. vol. 5, no. 4, p. 765-769

¹⁴ World Health Organization. Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 34o informe.

1.2.6 Aspectos críticos del proceso de manufactura de formas farmacéuticas líquidas

1.2.6.1 Planta física. Para el proceso de manufactura de medicamentos se deben asegurar condiciones adecuadas de calentamiento, ventilación y aire acondicionado¹⁵.

Para los fármacos lábiles al calor, los incrementos incontrolados de la temperatura pueden activar las cadenas de auto oxidación cuando los ingredientes del fármaco reaccionan con el oxígeno y generan radicales libres. Vitaminas, aceites esenciales y casi todas las grasas y aceites pueden ser oxidados. Las cadenas de auto oxidación se terminan cuando los radicales libres reaccionan entre sí o con moléculas antioxidantes (enfriamiento) ¹⁵.

Para minimizar la contaminación cruzada y la contaminación microbiológica, el fabricante puede desarrollar procedimientos especiales para el aislamiento de procesos. El nivel de aislamiento de las instalaciones depende de los tipos de productos a fabricar.

1.2.6.2 Equipos. Las bombas, válvulas, medidores de flujo y otros equipos deben ser desinfectados. Algunos ejemplos de fuentes identificadas de contaminación son las válvulas de bola, el empaquetamiento en las bombas y los bolsillos en los flujómetros. El diseño sanitario y el funcionamiento de los equipos deben ser accesibles para inspección, limpieza a nivel microbiológico y mantenimiento. Los materiales utilizados en el diseño deben asegurar la compatibilidad higiénica con otros equipos, el producto, el medio ambiente, otros sistemas como el eléctrico, el hidráulico, el vapor, el aire y el agua, así como el método y los productos utilizados para la limpieza y el saneamiento¹⁵.

Para minimizar la contaminación cruzada y la contaminación microbiológica, las BPM de un fabricante deben crear y aplicar procedimientos operativos para limpiar y desinfectar los equipos de producción de manera que evite la contaminación de los lotes en progreso y futuros. Además, los procedimientos de validación y análisis de datos, incluidos los dibujos de las líneas de fabricación y de llenado, son especialmente importantes para los sistemas de limpieza en el lugar¹⁵.

Para evitar la acumulación de humedad y la contaminación microbiológica, las mangueras deben almacenarse de manera que se puedan drenar en lugar de ser cerradas. Por ejemplo, las líneas de transferencia son una importante fuente de contaminación cuando las mangueras flexibles que entran en contacto con el piso se colocan en tanques de transferencia o de dosificación.

¹⁵ GAD, Shayne Cox. Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes. John Wiley & Sons, 2008.

La válvula de descarga inferior del tanque agitador debe ubicarse exactamente en la parte inferior del tanque. Para un tanque que se sospecha que tiene depósitos sustanciales en el fondo, se puede insertar una cámara de fibra óptica en el tanque para proporcionar una visión y una confirmación positiva de la condición del fondo del tanque. Estos sistemas de visión de cámara y luz son equipos sanitarios capaces de proporcionar una inspección visual en tiempo real computacional del tanque interior en condiciones de proceso o recipiente de presión. Además, se utilizan para controlar varios parámetros durante el proceso de fabricación, tales como el nivel y el espesor del producto, el nivel de sólidos, la uniformidad de las suspensiones, la espuma y la detección de la interfaz y / o la torta.

1.2.6.3 Composición de la formulación. Los tipos de materias primas que forman parte de las soluciones tienen diferentes propósitos (Cuadro 1). El tamaño de partícula puede afectar la velocidad de disolución de las materias primas en el proceso de fabricación. Las materias primas de un tamaño de partícula más fino pueden disolverse más rápidamente porque tienen un área superficial más grande en contacto con el disolvente²¹.

Cuadro 1. Excipientes farmacéuticos para soluciones

Propósito	Agente
Protección de los ingredientes activos del producto	- Buffers - Antioxidantes - Conservantes
Mantenimiento de la apariencia	- Colores - Estabilizantes - Co-solventes - Conservantes antimicrobianos
Sabor	- Electrolitos - Edulcorantes - Aromas

Los fármacos sólidos pueden presentarse como sustancias cristalinas puras de forma definida identificable o como partículas amorfas sin estructura definida. Cuando se rompe una partícula de fármaco, se aumenta el área superficial total así como su velocidad de disolución. La forma amorfa de un producto químico suele ser más soluble que la forma cristalina, mientras que la forma cristalina suele ser más estable que la forma amorfa.

La selección de la forma amorfa o cristalina de un fármaco puede ser de considerable importancia para facilitar la formulación, manejo y estabilidad. Sin embargo, la velocidad de disolución aumentará con el aumento de la temperatura o velocidad de agitación, así como con la reducción de la viscosidad, los cambios de pH o la naturaleza del disolvente.

1.2.6.4 Efectos del Calor. Por lo general, los fármacos se disuelven rápidamente cuando la temperatura aumenta debido a la vibración de las partículas causando su separación para formar un líquido. Las inestabilidades químicas por oxidación debido a alta temperatura o períodos prolongados de exposición al calor pueden ocurrir cuando se intenta aumentar la disolución de materias primas poco solubles. Para controlar tales inestabilidades, los gráficos de tiempo y cantidad de tratamientos de temperatura para disolver los materiales, así como las pruebas de disolución son necesarios¹⁶.

1.2.6.5 Calidad microbiológica. Las especificaciones microbianas se presentan como un documento donde el fabricante que detalla los métodos para aislar e identificar los organismos, así como el número de organismos permitidos y los niveles de acción que deben tomarse cuando los límites son excedidos y las causas potenciales son investigadas.

Los métodos de prueba microbiana seleccionados determinan procedimientos de muestreo y analíticos específicos. Por lo general, las bacterias aerobias totales, los hongos y las levaduras se cuentan usando un recuento de placas estándar para probar los límites microbianos. El ensayo de límite microbiano puede personalizarse realizando un cribado para la detección de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Escherichia coli* y *Salmonella sp*¹⁶.

Un alto número de organismos puede indicar deficiencias en el proceso de fabricación. La información sobre los peligros para la salud de todos los organismos aislados del producto tiene diferentes significados dependiendo del tipo de forma farmacéutica y del grupo de pacientes a tratar.

Los controles de fabricación y la vida útil deben garantizar que el nivel de conservante específico esté presente y sea eficaz como parte del programa de estabilidad. Dependiendo del tipo de producto, la selección del sistema conservador se basa en diferentes consideraciones, tales como el sitio de uso, las interacciones, el espectro, la estabilidad, la toxicidad, el coste, el sabor, el olor, la solubilidad, el pH y el confort.

¹⁶ GAD, Shayne Cox. Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes. John Wiley & Sons, 2008.

1.2.6.6 Llenado y envasado. Debido a la tendencia de las suspensiones a segregarse durante el transporte a través de líneas de transferencia, se requiere especial atención a la uniformidad de la suspensión durante el proceso de llenado. Una mezcla apropiada y constante de la masa para mantener la homogeneidad durante el proceso de llenado y el muestreo de los productos terminados y otros puntos críticos son condiciones indispensables para asegurar un nivel de calidad aceptable durante el proceso de llenado y empaque.

Cuando el producto a granel no se mezcla adecuadamente durante los procesos de llenado y envasado, las formas farmacéuticas líquidas y especialmente las suspensiones no son homogéneas y los productos de dosis unitaria contienen cantidades muy diferentes del componente activo y la potencia. Por estas razones, los productos acabados deben ensayarse para asegurar que el volumen y el peso final, así como la cantidad de ingrediente activo, estén dentro de los límites especificados.

La limpieza previa de los envases llenos con el producto dependerá de su exposición al transporte, su composición y las condiciones de almacenamiento. Los recipientes de vidrio suelen llevar al menos esporas de moho de diferentes microorganismos, especialmente si se transportan en cajas de cartón¹⁷. Otros recipientes y cierres hechos con aluminio, teflón, metal o plástico suelen tener superficies lisas y están libres de contaminación microbiana, pero pueden contener fibras o insectos.

¹⁷ GAD, Shayne Cox. *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*. John Wiley & Sons, 2008.

1.3 MARCO LEGAL

1.3.1 Resolución 1160 de 2016. La Resolución 1160 de 2016 establece los manuales de las buenas prácticas de manufactura y guías de inspección de laboratorios o establecimientos de producción de medicamentos. Lo dispuesto dicha resolución y sus anexos son de obligatorio cumplimiento por parte de los fabricantes de medicamentos ubicados en el territorio nacional o fuera de él, que se comercialicen en Colombia, en los procesos de fabricación y de control de calidad.

Esta norma incluye una sección dedicada a la realización de las validaciones para los procesos de producción de medicamentos indicando que se debe tener en cuenta que:

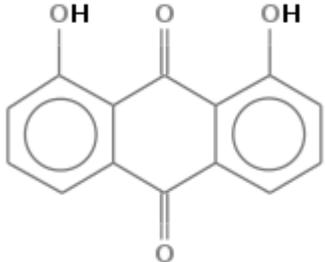
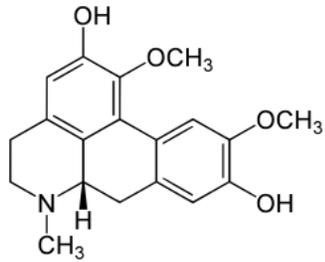
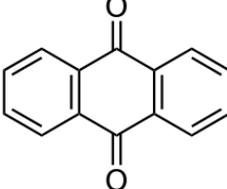
- ✓ Todos los procesos de manufactura deben estar claramente definidos demostrando ser los adecuados para la manufactura consistente de los medicamentos de la calidad requerida con el cumplimiento de las especificaciones dadas
- ✓ Se llevan a cabo calificación y validación
- ✓ Todos los recursos deben ser suministrados
- ✓ Las instrucciones y procedimientos deben redactarse en un lenguaje claro e inequívoco, especialmente aplicable en las instalaciones previstas
- ✓ Los operadores deben ser entrenados para ejecutar los procesos adecuadamente
- ✓ Deben hacerse registros durante la manufactura para demostrar que han sido ejecutados apropiadamente todos los pasos
- ✓ Los registros que cubran la manufactura y distribución, los cuales permitan hacer trazabilidad de la historia completa de un lote, deben ser conservados de manera comprensible y asequible.
- ✓ El apropiado almacenamiento y distribución de los productos minimiza cualquier riesgo en su calidad.
- ✓ Debe haber un sistema de retiro de producto del mercado de cualquier lote de producto que haya sido puesto en venta

La verificación del cumplimiento de dicha resolución está a cargo del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA a quien además le corresponde expedir el Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura de medicamentos para las compañías quienes fabriquen o comercialicen en el territorio nacional.

1.4 PRODUCTO FITOTERAPÉUTICO ROMASCOL COMPLEJO

El Romascol Complejo es un jarabe de tipo fitoterapéutico con las características mostradas en el cuadro 2.

Cuadro 2. Características del Jarabe Romascol Complejo

<p>Presentación Comercial: Frasco en PET ámbar por 120 ml con tapa de seguridad color blanco, con etiqueta autoadhesiva, dentro de caja plegadiza en papel propalcote. Muestra médica en frasco en PET ámbar por 30 ml con tapa de seguridad de color blanco y con etiqueta autoadhesiva, sin caja plegadiza.</p>	<p style="text-align: center;">Dantrona</p> 
<p>Principio Activo: Cada 100ml contiene: Extracto blando de cascara sagrada (<i>Rhamnus purshiana</i> DC) parte usada de corteza 2,18g, extracto blando de Boldo (<i>Peumus Boldus</i> Molina) parte usada hojas 1,50g, extracto blando de Ruibarbo (<i>Rheum Palmatum</i> L) parte usada raíz 0,39g. Excipientes c.s.</p>	<p style="text-align: center;">Boldina</p> 
<p>Nombre Químico: Dantrona, Boldina y Reina</p>	<p style="text-align: center;">Reina (antraquinona)</p> 
<p>Actividad Terapéutica: Acción colagoga, colerética y laxante.</p>	

Los principios activos se encuentran en los extractos de Ruibarbo, Boldo y Cáscara sagrada los cuales vienen en presentación de polvo fino, corresponden a Aloína, Boldina y Reina (antraquinona) respectivamente. Este conjunto de sustancias son laxantes estimulantes, que alteran la motilidad intestinal y permeabilidad de las mucosas, disminuyen la reabsorción de agua, aportan fibra con poder gelificante aumentando la masa fecal, estimulan la coleresis y la diuresis, relajan el músculo liso de los esfínteres, aumentan la producción de jugos gástricos, facilitando así la defecación¹⁸.

Las especificaciones de los atributos críticos de calidad del producto terminado están estipuladas internamente por la compañía y se muestran en el cuadro 3.

¹⁸ Romascol complejo syrup 8% 6% 1.5% de Colombia. [Consultado el 5/13/20172017]. Disponible en: http://www.vademecum.es/equivalencia-lista-romascol+complejo+syrup+8%25+6%25+1.5%25-colombia-a06ab57-co_1

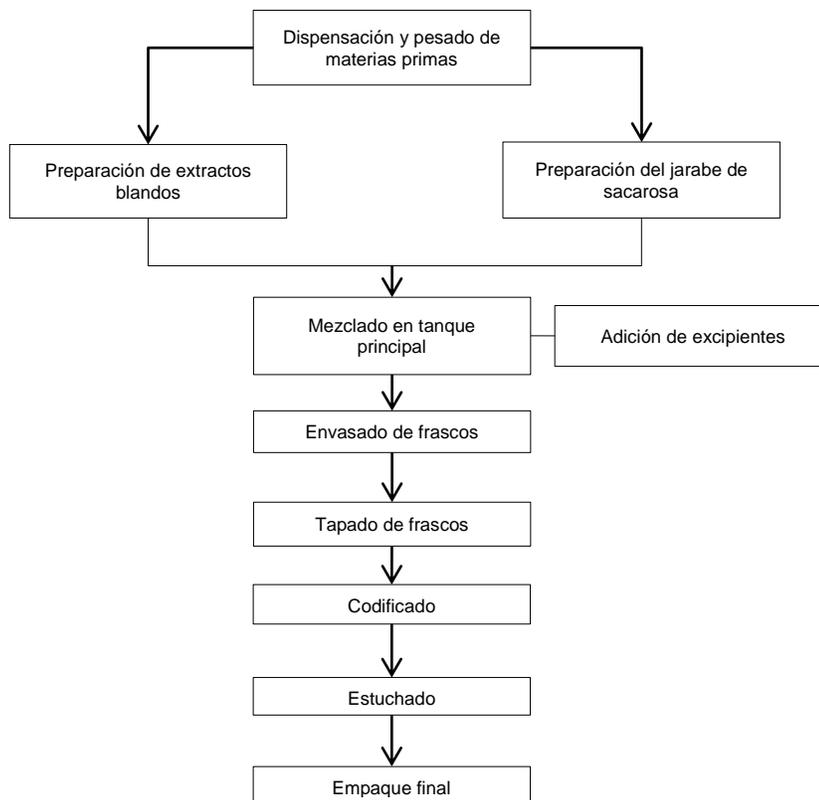
Cuadro 3. Especificaciones de atributos críticos de calidad para el producto terminado

Atributo	Especificación
Aspecto	Líquido móvil, ámbar oscuro, de olor vegetal, alcohólico y a azahares. Sabor amargo, vegetal, alcohólico.
Identificación	DANTRONA, BOLDINA Y REINA: El tiempo de retención estándar corresponde al tiempo de retención de la muestra
pH	5,50 – 7,50
Densidad	1,08g/ml – 1,18g/ml
Sólidos totales	35% - 42%
Contenido de sacarosa	29,5% - 31,5%
Llenado mínimo	119ml – 121ml
Tipo de envase/cierre	Comercial: Frasco PET ámbar. Tapa rosca
Seguridad del cierre	Hermético
Contenido de alcohol	8% - 10%
Limites microbiológicos	Recuento total de microorganismos Aerobios: Máximo 200ufc/ml, Recuento total de Hongos filamentosos y levaduras: Máximo 20ufc/ml, Coliformes totales y Escherichia Coli: Ausencia, Salmonella y Staphylococcus aureus: ausencia

1.5 PROCESO DE FABRICACIÓN DEL PRODUCTO FITOTERAPÉUTICO ROMASCOL COMPLEJO EN LABORATORIOS REMO S.A.S

El presente trabajo se centra en el proceso de fabricación del jarabe Romascol Complejo que está clasificado como una forma farmacéutica fitoterapéutica. Su proceso de fabricación está actualmente estandarizado y se lleva a cabo según el diagrama de bloques mostrado en la figura 1.

Figura 1. Diagrama general de fabricación de Romascol Complejo



1.5.1 Orden de adición de materias primas. Después de que el personal involucrado en la fabricación del jarabe esté capacitado e informado del funcionamiento de todos los equipos necesarios y además cumplan con las normas de salud y seguridad industrial dentro de la planta se realiza el ingreso garantizando inocuidad a lo largo de la producción. Se realiza inicialmente el pesaje de todas las materias primas que se utilizaran a lo largo del proceso. Estas deben haber sido previamente analizadas para verificar el cumplimiento de las especificaciones pre establecidas para materias primas. En la figura 2 se muestra el orden de adición de cada una de ellas.

1.5.1.1 Preparación de extractos blandos. Para la fabricación del jarabe Romascol complejo se realiza la preparación de los extractos blandos de Ruibarbo, Boldo y Cáscara sagrada por separado, los cuales llegan a la compañía en presentación sólida (polvo fino). Se debe mezclar cada extracto en proporción 1:1 con glicerina. Posteriormente se mezclan los tres extractos blandos en un tanque de 250L con más glicerina, etanol y una solución de agua con metil parabeno sódico y propil parabeno sódico. Esta mezcla permanece en agitación continua por 120 horas.

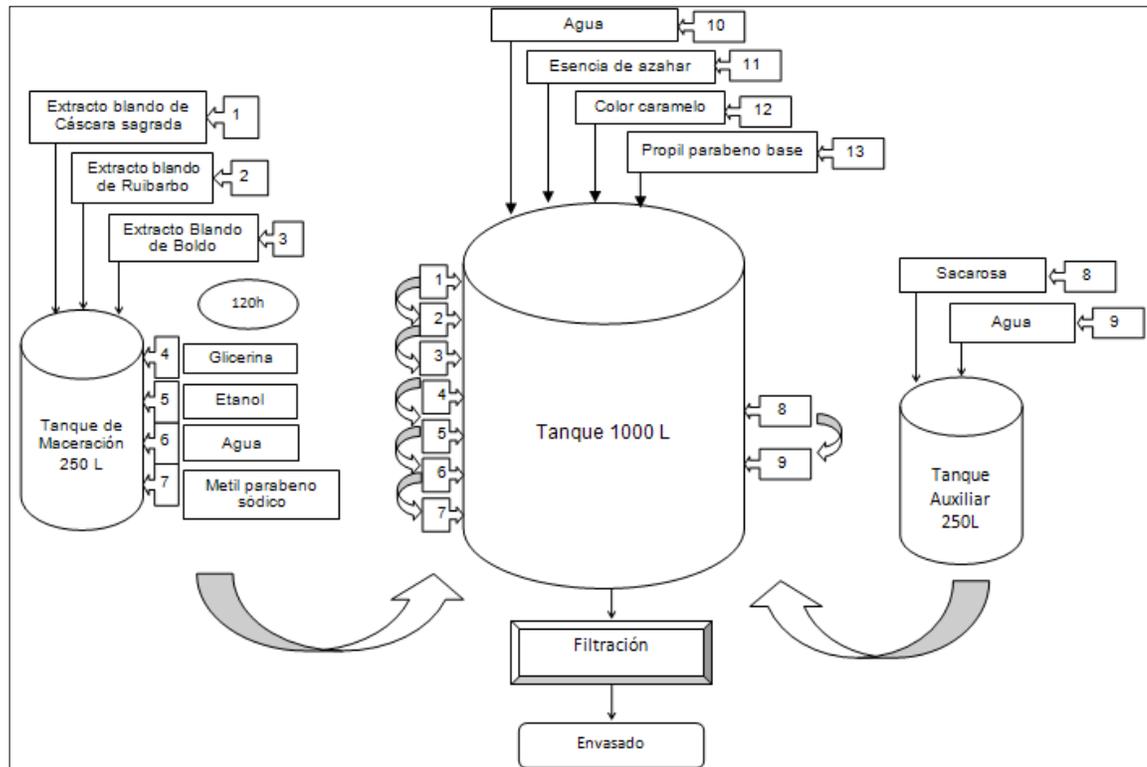
1.5.1.2 Preparación del jarabe de sacarosa. Para la etapa de preparación del jarabe, se divide la sacarosa en partes iguales para ser mezclada en un tanque de 250L en proporción 1:1 con agua. Esta disolución se realiza en frío y requiere aproximadamente de 15 – 18 minutos de agitación continua.

1.5.1.3 Agitación en tanque principal. Tanto el jarabe de azúcar como la mezcla que contiene los extractos blandos se trasladan a un tanque agitador con capacidad de 1000L. Se realiza el aforo de mil litros con agua y posteriormente pasa a través de una bomba de filtro para líquidos antes de ser envasado

1.5.1.4 Envasado y tapado de frascos. El envasado y tapado de los frascos se realiza de manera semiautomática. es decir, el operario ajusta la máquina y ubica manualmente los recipientes. Se almacenan ordenadamente en canastas para trasladarlas al área de acondicionamiento.

1.5.1.5 Acondicionamiento. En la etapa de acondicionamiento se realiza el etiquetado de cada frasco. Las cajas plegadizas son codificadas con fecha de vencimiento y número de lote. Posteriormente se realiza el estuchado manualmente y se almacena el producto para su comercialización.

Figura 2. Orden de adición de materias primas



1.5.2 Instalaciones de producción. La planta de producción de productos líquidos se encuentra ubicada en el primer piso del edificio de la empresa y está diseñada cumpliendo con las especificaciones y requisitos de las buenas prácticas de manufactura BPM, exigidos para laboratorios farmacéuticos. Cada área está dividida de manera adecuada para el desarrollo de las diferentes tareas que se deben llevar a cabo para el proceso de producción de las diferentes formas farmacéuticas.

1.5.2.1 División de la planta de producción

- ✓ Zona de pesaje y dispensación de materias primas
- ✓ Fabricación de formas farmacéuticas líquidas
- ✓ Fabricación de formas farmacéuticas semisólidas
- ✓ Fabricación de formas farmacéuticas fitoterapéuticas
- ✓ Área de acondicionamiento

1.5.3 Personal de producción. En los procesos de producción de Laboratorios Remo el personal directamente implicado se compone por 3 auxiliares de producción (2 mujeres y 1 hombre); una inspectora de calidad y un jefe de producción.

La inspectora de calidad revisa periódicamente el desarrollo del proceso, verifica que se realicen actividades críticas del instructivo de manufactura y el cumplimiento de los requisitos de calidad establecidos para cada producto en proceso, también identifica y reporta oportunamente cualquier anomalía en el proceso o en el producto. La compañía tiene personal distribuido por departamentos y cada cargo tiene sus funciones definidas para la validación según el cuadro 4.

Cuadro 4. Funciones de personal en Laboratorios Remo

Departamento de Fabricación	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Colaborar con el resto del grupo para que el proceso de validación se realice de forma correcta ✓ Velar porque el proceso de fabricación se lleve a cabo correctamente de acuerdo con el protocolo de validación ✓ Comunicar al grupo de validación sobre cualquier cambio que se produzca en el proceso de fabricación
Departamento de Control de Calidad	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Colaborar con el resto de grupo para que el proceso de validación se realice de forma correcta ✓ Toma de muestras según protocolo de validación ✓ Envío de muestras al respectivo laboratorio de análisis para su respectivo análisis bien sea fisicoquímico y microbiológico.
Dirección Técnica y de Calidad	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Coordinar la validación. ✓ Elaboración de los protocolos e informes de validación ✓ Coordinación de la tareas necesarias para que el proceso de validación se realice correctamente ✓ Colaborar con el resto del grupo para que el proceso de validaciones se realice de forma correcta y según normativa BPM's ✓ Revisar en conjunto el informe final para su aprobación.

1.5.4 Equipos involucrados en el proceso de fabricación. En el área de fabricación de productos fitoterapéuticos de Laboratorios Remo se encuentran ubicados los equipos necesarios para la fabricación del producto. Estos se muestran en el cuadro 5.

Cuadro 5. Equipos involucrados en el proceso de producción

Equipo	Imagen
Etapa: producción	
Tanque de 250L INOXMOR	
Tanque de 1000L con agitador	

Cuadro 5. (Continuación)

Equipo	Imagen
<p data-bbox="349 415 711 489">Agitador ALSOP (Modelo 114 serie CQ 4769)</p>	
<p data-bbox="342 709 717 821">Envasadora de líquidos Dayton (Modelo IMO serie 0396)</p>	
<p data-bbox="378 1073 683 1108">Sopladora de frascos</p>	
<p data-bbox="381 1409 680 1482">Tapadora de frascos semiautomática</p>	

Cuadro 5. (Continuación)

Equipo	Imagen
Bomba de filtro de líquidos	
Etapa: acondicionamiento	
Etiquetadora axiomática	
Banda transportadora (Modelo I.N.D serie 67)	
Codificadora Ink Ject (Modelo 9030 serie 05102)	

1.5.5 Equipos involucrados en los controles de producto terminado. En el área de control de calidad se encuentran los equipos necesarios para realizar los análisis químicos, físicos y físico-químicos de los productos terminados. Para el análisis de atributos de calidad del producto Romascol Complejo se utilizan:

Cuadro 6. Equipos para análisis de producto terminado

Equipo	Parámetros	Imagen
Balanza	Balanza Sartorius Modelo 2842 S007 Serie 7410662512	
Potenciómetro	Potenciómetro Hanna Modelo HI Serie E0042993	
Refractómetro	Refractómetro HANNA Instruments	

2. DIAGNÓSTICO DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN ACTUAL DEL PRODUCTO

Laboratorios Remo S.A.S es una empresa familiar de origen francés, creada desde el 26 de marzo de 1946 dedicada a la fabricación y comercialización de medicamentos y cosméticos en Colombia ofreciendo los más altos estándares de calidad. Está localizada en la ciudad de Bogotá D.C con alrededor de 15 productos en el mercado. Actualmente Laboratorios Remo S.A.S está dedicado a producir formas farmacéuticas no estériles semisólidas (cremas y ungüentos), líquidas (soluciones y suspensiones) y fitoterapéuticos (líquidos). Internamente se encuentran definidos los instructivos para fabricar las formas farmacéuticas mencionadas, así como los equipos a utilizar para cada uno de ellos.

2.1 SITUACIÓN ACTUAL

El cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura es obligatorio según la normativa colombiana. El objetivo principal es llevar a cabo los procesos de validación para que todos los productos sean producidos de forma uniforme y confiable. Para la validación de procesos es preciso contar con infraestructura apropiada y un sistema de calidad que contenga los procedimientos, procesos, recursos y acciones para garantizar la calidad del producto. Partiendo de los criterios establecidos por la OMS informe 32, se evalúa la situación actual de Laboratorios Remo:

Cuadro 7. Lista de verificación de cumplimiento de las BPM

ÍTEM	REQUISITO	CUMPLE/NO CUMPLE
ALMACENAMIENTO		
1	Se dispone de almacenamiento y transporte apropiado	C
DOCUMENTACIÓN		
2	Se dispone de procedimientos e instrucciones aprobados	C
3	Se mantienen registros durante la fabricación	C
4	Se evidencia en los registros que los procedimientos se han realizado cumpliendo con la cantidad y calidad prevista	C
5	Los registros son completos y accesibles	C
6	los registros se almacenan adecuadamente	C
7	los procedimientos se encuentran claramente definidos	C

Cuadro 7. (Continuación)

8	Se siguen los procedimientos adecuadamente y se registran los cambios cuando es necesario	C
EQUIPOS		
9	Se dispone de equipos y servicios adecuados	C
10	La ubicación de los equipos facilita la limpieza y el mantenimiento	C
11	Se cuenta con un cronograma fijo de calibración de balanzas e instrumentos de calibración	C
12	Se cuenta con un cronograma de mantenimiento preventivo de equipos y sistemas de apoyo crítico	C
13	Las partes de los equipos que entran en contacto con el producto están hechas en materiales que no afectan la calidad del producto	C
14	Los equipos están calificados	C
15	Los equipos y demás utensilios son limpiados y desinfectados en intervalos adecuados	C
16	Se cuenta con procedimientos escritos para la limpieza y el mantenimiento de los equipos	C
17	Existe un procedimiento para la identificación de equipos sucios en mantenimiento o uso	C
18	Se dispone de procedimientos de operación para cada equipo	C
GENERAL		
19	Se dispone de personal, laboratorios y equipos adecuados para los controles durante el proceso de producción	C
INSTALACIONES		
20	Se dispone de infraestructura y espacio apropiado (ubicadas, designadas, construidas, adaptadas y mantenidas)	C
21	El ambiente de las instalaciones ofrece el mínimo riesgo de contaminación de materiales o productos.	C
22	Las instalaciones facilitan un saneamiento adecuado	C
23	Las instalaciones se mantienen en buen estado (limpias y desinfectadas)	C

Cuadro 7. (Continuación)

24	Se cuenta con condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación que no influye negativamente sobre el producto y los equipos	C
25	Se cuenta con programas de prevención contra insectos y animales	C
26	Las áreas de descanso y refrigerio están separadas de las áreas técnicas	C
27	Los vestidores, áreas de limpieza y de aseo personal deben ser accesibles y adecuadas a la cantidad de personal	C
28	Los baños no se comunican con áreas de producción o almacenamiento	C
29	Los talleres están separados de áreas de producción o almacenamiento	C
30	Las áreas de almacenamiento tienen la capacidad suficiente para almacenar ordenada y adecuadamente el material	C
31	Las áreas de almacenamiento son limpias y con temperaturas adecuadas	C
32	Las áreas de almacenamiento están protegidas de condiciones de tiempo	C
33	las áreas de cuarentena son identificadas y con acceso limitado al personal	C
34	Se cuenta con áreas de muestreo para materiales impidiendo contaminación	C
35	Se cuenta con áreas destinadas al pesaje con dispositivos de control de ambiente	C
36	Las áreas de producción son instalaciones independientes y autónomas para la fabricación de los productos	C
37	Las instalaciones de producción están ubicadas en un orden lógico y concordante con la secuencia del proceso	C
38	Las áreas de producción cuentan con sistema de extracción localizada de polvos	C

Cuadro 7. (Continuación)

39	Las superficies interiores de producción están libres de grietas y tienen un terminado suave, fáciles de limpiar y desinfectar	C
40	Las cañerías, artefactos lumínicos, puntos de ventilación y otros servicios no presentan dificultad para la limpieza del área	C
41	Se cuenta con ventilación adecuada a los productos que se manipulan y a las operaciones que se realizan	C
42	Las áreas de control de calidad están separadas del área de producción y de microbiología	C
43	Las instalaciones de control de calidad tienen un espacio adecuado para almacenar muestras, patrones y registros	C
44	Las instalaciones de control de calidad cuentan con una adecuada ventilación	C
45	Los laboratorios de microbiología cuentan con instalaciones independientes	C
MATERIALES		
46	Se dispone de materiales, envases y etiquetas correctas	C
47	Todos los materiales que entran a la empresa son sometidos a cuarentena antes de que ingresen a producción o se autorice su uso	C
48	Se verifica que todas las materias primas cuentan con envase y sello sin alteraciones, al entrar a la empresa	C
49	Se etiquetan adecuadamente las materias primas (nombre, lote del proveedor, condición y fecha de caducidad)	C
50	Todas las materias primas son autorizadas por control de calidad para su uso	C
51	El material de envase debe ser transportado y almacenado en contenedores cerrados dentro de la empresa	C
52	Se mantiene en cuarentena los productos terminados antes de su expedición	C
53	Los productos retirados del mercado se identifican y almacenan adecuadamente	C

Cuadro 7. (Continuación)

54	Se eliminan los productos provenientes del mercado a menos que se encuentre que su calidad es satisfactoria	C
55	Los reactivos preparados en el laboratorio siguen los procedimientos escritos y son etiquetados debidamente	C
56	Los patrones de referencia son almacenados bajo la responsabilidad de una persona designada y bajo las condiciones indicadas por el fabricante	C
57	Los patrones secundarios son basados en los patrones de referencia oficiales	C
PERSONAL		
58	Se dispone de personal adecuadamente calificado para efectuar los procedimientos	C
59	Todos el personal comprende sus responsabilidades determinadas (perfil de cargo)	C
60	Se cuenta con un organigrama y especificación de las tareas de cada personal	C
61	Se cuentan con programas de capacitación y entrenamiento inicial y continuado evaluando la efectividad de los mismos	C
62	Se cuenta con registros de capacitación y entrenamiento del personal	C
63	Se cuenta con medidas para evitar el ingreso de personal no autorizado a áreas técnicas	C
64	El jefe de producción es profesional en química farmacéutica	C
65	El jefe de control de calidad es profesional en química farmacéutica	C
66	Se llevan a cabo periódicamente exámenes médicos y de inspección visual al personal	C
67	El personal viste con ropa adecuada y de ser necesario desinfectada	C
68	El personal es provisionado de ropa de trabajo adecuada incluyendo los elementos de protección	C
69	Se cuenta con la cantidad suficiente de personal para las actividades requeridas	C

Cuadro 7. (Continuación)

70	Existen instrucciones para el personal en cuanto a la higiene (lavado de manos, porte de uniforme y elementos de protección personal, prohibiciones de comer y fumar)	C
PRODUCCIÓN		
71	Se efectúan controles de rendimiento a la producción	C
72	No se llevan operaciones de diferente producto simultáneamente en una habitación	C
73	En producción por campaña se tiene un intervalo de tiempo y limpieza adecuada entre una y otra producción	C
74	Existe vestuario específico para el ingreso al área de producción	C
SANEAMIENTO E HIGIENE		
75	Se cuenta con un programa que verifique que el personal tenga un estado de salud e higiene apropiado	C
76	Se cuenta con un programa de saneamiento e higiene para eliminar posibles fuentes de contaminación (personal, instalaciones, equipos, instrumentos, materiales, productos de limpieza y desinfección)	C
77	Se cuenta con un sistema de tratamiento de agua potable	C
78	El sistema de tratamiento de agua tiene diagrama, planos de red de distribución y puntos de muestreo	C
VALIDACIÓN		
79	Se cuenta con protocolos aprobados e informes que reportan resultados y conclusiones	NC
80	Se cuenta con un plan maestro de validación	C
81	Se ejecutan actividades de validación de procesos de fabricación	NC
82	Se ejecutan actividades de validación de procedimientos de limpieza	NC
83	Se ejecutan actividades de validación de metodologías analíticas	NC
84	Las actividades de validación son registradas por medio de protocolos aprobados	NC

Cuadro 7. (Continuación)

85	Los resultados de las actividades estipuladas en los protocolos son reportados por medio de informes aprobados	NC
86	Cualquier modificación importante sobre el proceso de fabricación es soportada por medio de la validación correspondiente	NC
87	Se emplean sistemas confiables de procesamiento electrónico de datos para las actividades de validación.	NC

*Cumple: C / No cumple: NC

2.2 ACCIONES CORRECTIVAS

Se evidencia que la compañía no cumple con los ítems referentes a la validación de procesos ya que estos se encuentran en construcción y actualización. Se procede a la actualización de documentación y plantillas para el inicio de la validación.

2.3 METODOLOGÍA DE LA VALIDACIÓN

El programa de validaciones en una empresa se desarrolla en un periodo máximo de un año. Las personas a cargo de la validación dentro de la compañía, la planeación y el proceso se encuentran descritos en el plan maestro de validación (PMV).

Es necesario que para la validación de un proceso de manufactura se cuente con la documentación de calificación de las instalaciones, sistemas de apoyo crítico y equipos, validación de las metodologías analíticas a utilizar en verificación de los parámetros preestablecidos, esto aplicará a todos los equipos que se utilizarán durante el proceso de fabricación¹⁹. En caso de no estar actualizadas se procede a su realización.

El primer paso consiste en realizar una evaluación preliminar del proceso de producción desde la dispensación de las materias primas hasta el área de acondicionamiento. La revisión de la documentación vigente se hace simultáneamente, recolectando así la información necesaria para realizar los procedimientos y protocolo de validación.

El procedimiento de validación es un documento que contiene las directrices que rigen la realización de la validación, es decir, que tareas son necesarias para llevar a cabo esta tarea en su totalidad exitosamente. En este procedimiento se reconocen las variables críticas del proceso como aquellos parámetros de

¹⁹ LABORATORIOS REMO S.A.S. validación del proceso de fabricación Romascol complejo jarabe.

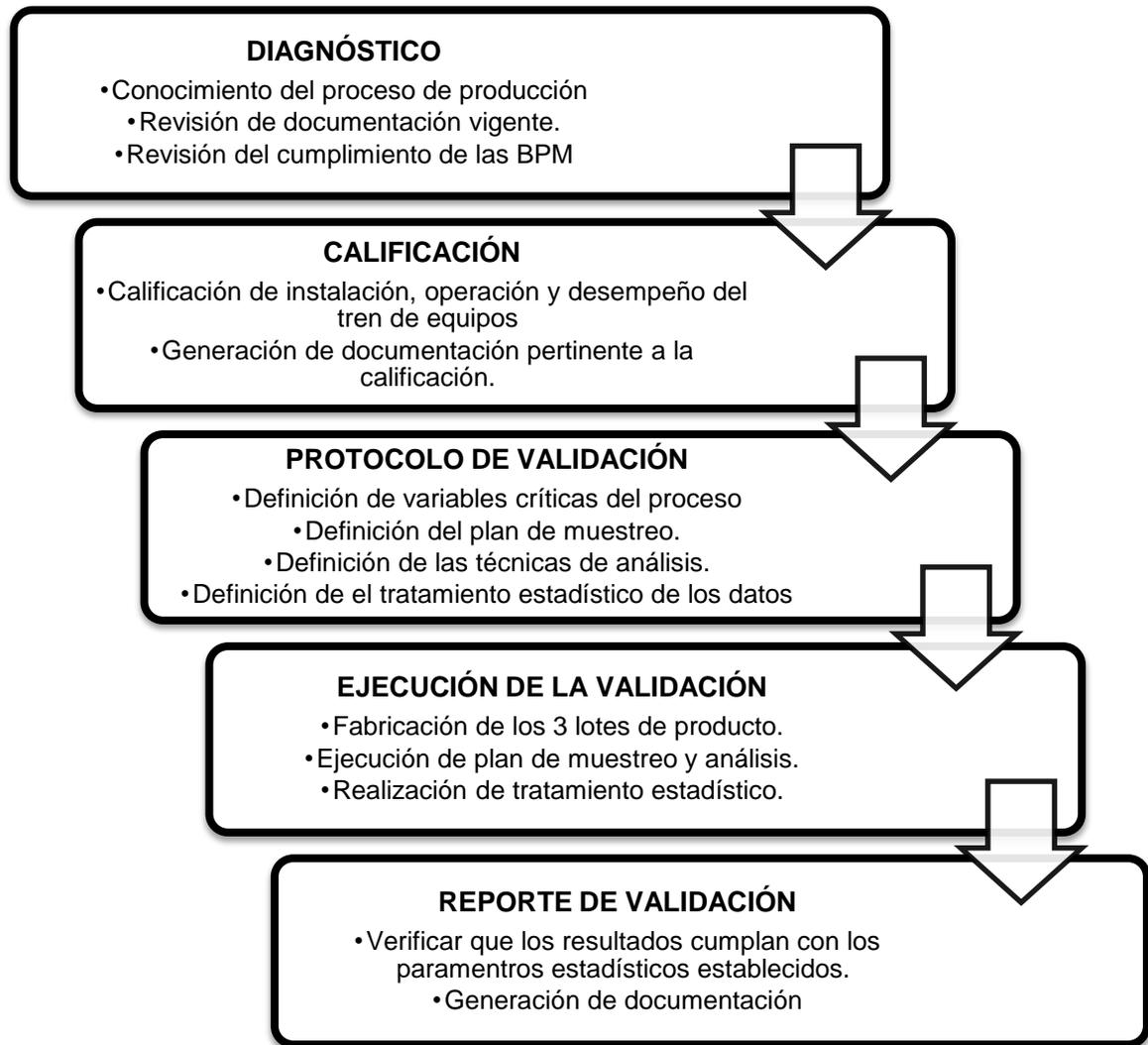
funcionamiento de los equipos, modalidad de ejecución de las operaciones o condición adoptada en la fase operativa, que producen un efecto (respuesta) en los atributos de calidad del producto. Tanto las variables críticas del proceso como los atributos de calidad deben ser analizados en la validación para establecer el cumplimiento de los parámetros de validación de proceso.

El protocolo de validación contiene el paso a paso de cómo se realizarán las tareas descritas en el procedimiento de validación. Es un plan documentado que describe como investigar la fiabilidad y reproducibilidad de un proceso de manufactura. Una vez finalizadas las pruebas, el protocolo y los resultados sirven de base para documentar que el proceso funciona según lo previsto²⁶.

Se dice que estas medidas presentan una desviación cuando conducen a un producto no conforme o situación que pueda ser citada por las autoridades regulatorias como crítica. Una deficiencia en materiales, proceso o servicios pueden afectar significativamente la calidad, pureza, seguridad o eficacia de un producto. Las desviaciones del proceso durante el estudio de validación deberán ser reportadas e investigadas. Luego del análisis realizado, si estas no necesariamente afectan significativamente los parámetros del proceso puede generarse el informe final con conclusión de proceso validado en el reporte final de validación incluido en los anexos del protocolo de validación.

Una vez aprobado el reporte de validación deberá actualizarse el instructivo de manufactura del producto de acuerdo con las conclusiones y recomendaciones realizadas en el caso que aplique.

Figura 3. Metodología de la validación



2.4 PRE REQUISITOS DE VALIDACIÓN

Se debe verificar inicialmente que sea utilizada la misma fórmula maestra del producto que en este caso esta especificada en la orden de producción, se debe verificar de que el procedimiento de manufactura y las técnicas de análisis sean las mismas en todos los casos. El proceso debe presentar ausencia de no conformidades. Se debe considerar un régimen de muestreo que genere la información suficiente para asegurar que el proceso se encuentra bajo control. Por ejemplo, ubicación del muestreo (inicio, medio y al final del lote; superior, medio y fondo de un contenedor).

Se realizó la calificación IQ, OQ y DQ del tren de equipos bajo la elaboración de los respectivos protocolos para lotes previos a la fabricación de los lotes de validación. Estos se identifican como Lote 040716, Lote 051016 y Lote 061116 los

cuales son lotes previos a los lotes de validación. A continuación se presenta objetivo, alcance, responsabilidades y pruebas a realizar de cada uno de los protocolos:

2.4.1 Calificación de instalación (IQ). Tiene como objetivo verificar que el equipo (Nombre del equipo) se encuentra instalado y opera adecuadamente, cumpliendo con todos los criterios de diseño y especificaciones de componentes de uso recomendado por el fabricante.

Su alcance es realizar la calificación de instalación del (nombre del equipo), ubicada en el área de (área) de LABORATORIO REMO S.A.S en la ciudad de Bogotá. Utilizando las condiciones expresas en el presente documento.

Responsabilidades:

- ✓ Es la responsabilidad del fabricante preparar el protocolo de calificación de instalación.
- ✓ Es la responsabilidad del cliente verificar y aprobar el protocolo de calificación de instalación.
- ✓ Es la responsabilidad del fabricante realizar todas las verificaciones y pruebas de las especificaciones respecto a la calificación de instalación y recolectar los datos en coordinación con el cliente.

Procedimiento: Verificar que los sistemas estén instalados de acuerdo con planos y documentos de ingeniería aprobados los cuales deben incluir:

- ✓ Plano de disposición general
- ✓ Especificaciones de instalación
- ✓ Manuales de equipos

Verificar que el equipo y la instrumentación son claramente descritos según el fabricante, modelo, capacidad, materiales de construcción y cualquier criterio crítico.

Verificar que los componentes principales estén etiquetados con un número de identificación único.

Pruebas de calificación de instalación: A continuación se muestran las pruebas a realizar como parte de la fase de calificación de instalación.

Número de prueba	Características críticas
5.1	Verificación de materiales de construcción
5.2	Verificación de documentos y esquemas
5.3	Verificación de especificaciones técnicas internas, sub componentes y repuestos
5.4	Verificación de instalaciones

2.4.2 Calificación de operación (OQ). Tiene como objetivo Describir la calificación operacional del (Nombre del equipo) y definir las especificaciones del sistema para:

- ✓ Asegurar que el equipo cumple con los límites de diseño y operación según los requerimientos del usuario.
- ✓ Asegurar que el equipo será operacionalmente calificado según las buenas prácticas de manufactura vigentes.

El alcance de este documento aplica a la calificación operacional del equipo (Nombre del equipo) ubicada en el área de (área) de LABORATORIO REMO S.A.S en la ciudad de Bogotá. Utilizando las condiciones expresas en el presente documento.

Responsabilidades:

- ✓ Pasante Universitario: Elaboración de protocolos de calificación y ejecución de los mismos.
- ✓ Jefe de mantenimiento y de metrología: Realización de la calificación.
- ✓ Jefe de producción: Revisar el protocolo de calificación. Revisar el reporte de calificación
- ✓ Dirección Técnica: Aprobar el protocolo de calificación. Aprobar el reporte de calificación

Procedimiento: Los siguientes requerimientos aplican a las actividades de calificación operacional del (Nombre del equipo):

- ✓ Verificar los parámetros de diseño de los componentes.
- ✓ Revisar los procedimientos preventivos de mantenimiento, procedimientos de limpieza y los procedimientos generales de operación para asegurar que son confiables para el funcionamiento del equipo.

Pruebas de calificación operacional: A continuación se muestra el listado de las pruebas que deben ser realizadas como parte de la calificación operacional.

Numero de prueba	Parámetro crítico
5.1	Panel principal/Pruebas del panel de control
5.2	Verificación de recuperación de fallas de potencia y comunicación
5.3	Parámetros principales de operación

Panel principal/pruebas del panel de control: Verificar que la respuesta del equipo ante el accionamiento de varios interruptores/botones o el panel de control principal sea según el diseño del sistema.

Verificación de recuperación de fallas de potencia y comunicación: Verificar que en caso de una falla de energía o fallo de conexiones, el equipo se detendrá de manera segura.

Parámetros principales de operación: Según la naturaleza del equipo elija el parámetro que aplique según el caso:
Ejemplo: Velocidad (RPM), Velocidad lineal, Temperatura, Presión.

2.4.3 Calificación de desempeño (PQ). Tiene como objetivo describir el procedimiento para la calificación de desempeño a realizar del (Nombre del equipo) para:

- ✓ Asegurar la reproducibilidad del sistema durante un período de tiempo apropiado según las especificaciones del usuario.
- ✓ Asegurar que el sistema muestra consistencia al producir el producto según las especificaciones preestablecidas.

El alcance de este documento aplica a la calificación de desempeño del equipo (Nombre del equipo) ubicada en el área de (área) de LABORATORIO REMO S.A.S en la ciudad de Bogotá. Utilizando las condiciones expresas en el presente documento.

Responsabilidades

- ✓ Jefe de mantenimiento y de metrología:

Elaboración de protocolos de calificación y ejecución de los mismos.

Realización de la calificación.

- ✓ Jefe de producción

Revisar el protocolo de calificación

Revisar el reporte de calificación

- ✓ Dirección Técnica

Aprobar el protocolo de calificación

Aprobar el reporte de calificación

Descripción breve del equipo:

- ✓ Identificación de equipo No.
- ✓ Nombre del proveedor
- ✓ Capacidad
- ✓ Ubicación

Pre requisitos: Antes de validar el (Nombre del equipo) se debe asegurar

- ✓ Finalización exitosa de la calificación operacional del (Nombre del equipo) según el protocolo.
- ✓ Disponibilidad de los protocolos de prueba.
- ✓ Disponibilidad de los siguientes procedimientos
POS de operación del (Nombre del equipo)
POS de limpieza del (Nombre del equipo)

Procedimiento de calificación: El desempeño de (Nombre del equipo) debe comprobarse realizando mínimo 3 lotes de producto según las buenas prácticas de manufactura (BPM).

Los parámetros críticos de operación a evaluar se establecen a continuación:

Equipo	Función del equipo	Variable que afecta a la función	Atributo a medir	Especificación
--------	--------------------	----------------------------------	------------------	----------------

El plan de muestreo debe ser establecido para los tres lotes de calificación de desempeño.

Recopilación de datos: Durante el estudio de la calificación, se deben recopilar los datos de cada lote y analizarlos estadísticamente.

Lote	Variable	Especificación	Resultado	DICTAMEN	
				Cumple	No Cumple

Para la evaluación estadística se calcula el, promedio y desviación estándar.

Variable	Promedio	Desviación estándar	Especificación de la desviación estándar	Dictamen	
				Cumple	No cumple

3. VALIDACIÓN DEL PROCESO DE MANUFACTURA DEL PRODUCTO ROMASCOL COMPLEJO (150ml)

El plan de validación de procesos de manufactura establecido en Laboratorios Remo S.A.S da como primer lineamiento identificar el estado del proceso, es decir si es nuevo o viene realizándose previamente en la compañía. Teniendo en cuenta que el proceso de fabricación de Romascol Complejo jarabe es un proceso existente, no se desarrolla la etapa 1 que corresponde al Diseño de proceso la cual solo aplica para productos nuevos.

3.1 PARÁMETROS DE VALIDACIÓN

Los parámetros de validación son aquellas especificaciones que deben ser evaluadas a las variables críticas y atributos de calidad del producto que dichas variables afectan. El control estadístico de procesos (CEP) comprende un conjunto de herramientas estadísticas que permiten descubrir causas especiales de variación, que no son parte del proceso permanentemente, y surgen debido a condiciones específicas. Esas herramientas son útiles para lograr la estabilidad de los procesos productivos y mejorar su capacidad mediante la reducción de la variabilidad²⁰. El proceso de manufactura se considerará adecuadamente validado y certificado, una vez se demuestre su reproducibilidad, capacidad, estabilidad y robustez, que corresponden a los parámetros de validación establecidos en el protocolo de validación de la compañía siguiendo los requerimientos y lineamientos dados por las entidades regulatorias.

3.1.1 Reproducibilidad. Se busca similitud entre los valores de un mismo atributo, los cuales deben estar dentro de los límites de especificación. Para esto es necesario utilizar estadística básica, donde se identifique la media del proceso dentro de los límites de especificación²¹.

3.1.1.1 Cálculos de estadística básica.

❖ Media. Medida que expresa donde está el centro de los datos en una muestra:

$$\bar{X} = \sum_{i=1}^n \frac{X_i}{n} = \frac{X_1+X_2+X_3+\dots+X_n}{n}$$

Ecuación 1. Fórmula de la media²²

²⁰ ORLANDONI MERLI, Giampaolo. Gestión de la calidad: Control estadístico y Seis Sigma. En: Telos. vol. 14, no. 2,

²¹ ALARCÓN RODRÍGUEZ, Ángela Liliana; BUITRAGO MARTÍNEZ, Laura Natalia y RODRÍGUEZ VILLAMIZAR, Rafael Enrique. Validación Del Proceso De Producción De Hidrocortisona Crema 1% En Anglopharma S.A. Bogotá, D.C.: Fundación Universidad de América, 2014.

²² WALPOLE, Ronald E.; MYERS, Raymond H. y MYERS, Sharon L. Probabilidad y Estadística Para Ingenieros. Pearson Educación, 1999.

Donde X_i corresponde a la muestra número i y n al número total de datos

- ❖ Desviación estándar de la muestra. Es una medida de dispersión, es decir, reporta lo que se apartan los datos de la media. Se calcula de la siguiente manera:

$$s = \sqrt{\frac{n \sum_{i=1}^n X_i^2 - (\sum_{i=1}^n X_i)^2}{n(n-1)}}$$

Ecuación 2. Fórmula de la desviación estándar de la muestra²⁹

Donde X_i corresponde a la muestra número i y n al número total de datos

- ❖ Coeficiente de variación. Es la relación entre la desviación de los datos y el promedio. Expresa la desviación estándar como porcentaje del promedio, facilitando el análisis de la variabilidad de la variable. Se calcula de la siguiente manera:

$$CV = \frac{s}{\bar{X}} * 100\%$$

Ecuación 3. Fórmula del coeficiente de variación

Donde \bar{X} corresponde a la media y s a la desviación estándar

- ❖ Intervalo de confianza. Rango de valores en el cual se encuentra el verdadero valor del parámetro con una probabilidad determinada, que se denomina nivel de confianza, $(1-\alpha)$, mientras que la probabilidad de que no esté dentro del rango se le llama nivel de significancia (α) . El intervalo de confianza se calcula con la siguiente expresión, (k hace referencia al número de grados de libertad, equivalente al número de observaciones).

$$IC = \bar{X} \pm t_{student \frac{\alpha}{2}, k-1} \times \frac{s}{\sqrt{k}}$$

Ecuación 4. Formula del intervalo de confianza

Donde \bar{X} corresponde a la media, α al nivel de significancia, k hace referencia al número de grados de libertad y s a la desviación estándar.

3.1.2 Capacidad de proceso. La capacidad de un proceso es el grado de aptitud que tiene para cumplir con las especificaciones técnicas de calidad establecidas. Un proceso se estudia respecto a una variable que es indicadora de calidad y se evalúa a partir de la medición de esta. Esta característica del proceso esta enlazada al estado de control estadístico y al uso de las cartas de control, es decir, para su cálculo se debe establecer que no hay influencia de fuerzas externas, cambios repentinos o causas especiales que afecten la variabilidad del proceso.

Se calcula el desempeño global estimando la variación entre subgrupos, es decir, se recolectan los datos durante un periodo de tiempo corto para que sea improbable que haya influencia de causas especiales²³.

El índice C_p estima la capacidad potencial del proceso para cumplir con especificaciones o variación tolerada para el proceso, por otra parte el índice de capacidad real del proceso C_{pk} es una versión corregida del C_p que si toma en cuenta el centrado del proceso.

Cuadro 8. Cálculo de los índices de capacidad

Índice	Definición	Ecuación
C_p (Capacidad potencial)	Índice de capacidad para procesos con dos especificaciones, relaciona los límites de tolerancia con la variabilidad inherente al proceso.	$C_p = \frac{USL - LSL}{6s}$
C_{pk} (Capacidad real)	Índice de capacidad real para procesos con dos especificaciones o no centrados. Evalúa la ubicación de la media con respecto a los límites de especificación.	$C_{pk} = \text{Min} \left[\frac{USL - \bar{X}}{3s}, \frac{\bar{X} - LSL}{3s} \right]$

Dónde:

USL es el límite superior de especificación.

LSL es el límite inferior de especificación.

\bar{X} Promedio.

s Es la desviación estándar

²³ ALARCÓN RODRÍGUEZ,Ángela Liliana; BUITRAGO MARTÍNEZ,Laura Natalia y RODRÍGUEZ VILLAMIZAR,Rafael Enrique. Validación Del Proceso De Producción De Hidrocortisona Crema 1% En Anglopharma S.A. Bogotá, D.C.: Fundación Universidad de América, 2014.

A través de los índices de capacidad y desempeño se evalúa la aptitud del proceso para producir productos que cumplan con las especificaciones de calidad establecidas. Los índices de capacidad y desempeño se analizan tanto en preparación como en envase. Los criterios de aceptación para los índices de capacidad y desempeño para esta etapa se encuentran a continuación²⁴.

Cuadro 9. Interpretación de los índices de capacidad de proceso.²⁵

VALOR DEL ÍNDICE C_p	CLASE O CATEGORÍA DEL PROCESO	DECISIÓN (SI EL PROCESO ESTÁ CENTRADO)
$C_p \geq 2$	Clase mundial	Se tiene calidad Seis Sigma*
$C_p > 1.33$	1	Adecuado.
$1 < C_p \leq 1.33$	2	Parcialmente adecuado, requiere de un control estricto.
$0.67 < C_p \leq 1$	3	No adecuado para el trabajo. Un análisis del proceso es necesario. Requiere modificaciones serias para alcanzar una calidad satisfactoria.
$C_p \leq 0.67$	4	No adecuado para el trabajo. Requiere modificaciones muy serias

Nota: Si el $C_{pk} < C_p$ entonces una vez que se centre el proceso se tendrá la clase de proceso que se indica.
 *Calidad seis sigma es un término dado para subrayar la reducción continua en variaciones del proceso para obtener una calidad cerca de perfección.

²⁴ ALARCÓN RODRÍGUEZ, Ángela Liliana; BUITRAGO MARTÍNEZ, Laura Natalia y RODRÍGUEZ VILLAMIZAR, Rafael Enrique. Validación Del Proceso De Producción De Hidrocortisona Crema 1% En Anglopharma S.A. Bogotá, D.C.: Fundación Universidad de América, 2014.

²⁵ Laboratorios Remo S.A.S. VALIDACION DEL PROCESO DE FABRICACION ROMASCOL COMPLEJO JARABE.

3.1.3 Estabilidad. Este parámetro se evalúa por medio de cartas de control, estableciendo los límites superiores e inferiores de las cartas y analizando los datos fuera de rango y su tendencia a corto y largo plazo. Estas se usan para monitorear el nivel de estabilidad del proceso y permiten identificar la presencia de causas asignables de variación que deben ser reducidas o eliminadas.²⁶

3.1.3.1 Cartas o gráficos de control. Las cartas de control son las herramientas que permiten determinar la presencia de las causas asignables. Se clasifican en cartas de control para variables y cartas de control para atributos, para este caso se utilizan las cartas de control para variables.

Las cartas de control para variables son herramientas cuyo objetivo es controlar estadísticamente un proceso, detectando cuándo está fuera de control. Éstas proporcionan información gráfica específica acerca de la media del proceso y la variabilidad de los datos respecto a esta, también son indicadores anticipados de problemas permitiendo al personal operativo tomar acciones correctivas antes de que ocurra la producción de artículos defectuosos.

Las cartas de control más comunes son las Cartas de Shewhart. Examinando el proceso a ser controlado, se toman m muestras a intervalos regulares. De cada muestra se mide una o varias variables; las muestras correspondientes a un mismo intervalo constituyen un subgrupo. Los intervalos pueden definirse en términos de unidades de tiempo o de cantidad. Los valores medidos se comparan con los límites calculados²⁷.

Límites de Tolerancia Natural (LTN) del proceso: Son aquellos límites entre los que se mueve el proceso de manera natural. Se utilizan como límites de control (LIC, LSC) paralelos a la línea central representativa del valor medio.

²⁶ ALARCÓN RODRÍGUEZ, Ángela Liliana; BUITRAGO MARTÍNEZ, Laura Natalia y RODRÍGUEZ VILLAMIZAR, Rafael Enrique. Validación Del Proceso De Producción De Hidrocortisona Crema 1% En Anglopharma S.A. Bogotá, D.C.: Fundación Universidad de América, 2014.

²⁷ ORLANDONI MERLI, Giampaolo. Gestión de la calidad: Control estadístico y Seis Sigma. En: Telos. vol. 14, no. 2,

Cuadro 10. Calculo de límites en cartas de control

Límite	Siglas	Fórmula
Límite inferior de control	LIC	$LIC = m - 3s$
Límite superior de control	LSC	$LSC = m + 3s$
Límite superior de la tolerancia	USL	De acuerdo a atributos de calidad de producto terminado
Límite inferior de la tolerancia	LSL	

3.1.4 Robustez. La robustez de un proceso es una medida de su capacidad para no ser afectado por variaciones pequeñas, aunque deliberadas, en los parámetros del proceso indicados en la documentación, y provee una indicación de su aptitud durante condiciones normales de desarrollo. La robustez de un proceso se puede evaluar con ayuda de herramientas estadísticas como ANOVA.²⁸

3.1.4.1 ANOVA. El análisis de la varianza (Analysis of Variance), es una técnica estadística usada para separar y estimar las diferentes causas de variación, es decir, probar si una alteración del factor de control ocasiona diferencias significativas entre los valores medios obtenidos. La hipótesis nula se plantea tal que los distintos tratamientos no producen ningún efecto, lo cual significa, que las medias de todas las poblaciones son iguales²⁸.

Cuadro 11. Análisis ANOVA

Hipótesis	Expresión	Significado
Nula	$H_0 = \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 \dots = \mu_K$	No hay diferencia al cambiar el factor en la variable respuesta
Alternativa	$H_1 \neq \mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3 \dots \neq \mu_K$	Hay diferencia al cambiar el factor en la variable respuesta

Dónde μ es la media del k-ésimo tratamiento

La hipótesis nula es aquella en la que se establece que no hay diferencia significativa, siendo opuesta a la hipótesis alternativa, que es aquella en la que se afirma la diferencia. Su importancia radica en que ambas son de comprobación directa, es decir, se aceptan o se rechazan según a la prueba que se aplique. Éstas además permiten determinar las diferencias entre los grupos sometidos al

²⁸ ALARCÓN RODRÍGUEZ, Ángela Liliana; BUITRAGO MARTÍNEZ, Laura Natalia y RODRÍGUEZ VILLAMIZAR, Rafael Enrique. Validación Del Proceso De Producción De Hidrocortisona Crema 1% En Anglopharma S.A. Bogotá, D.C.: Fundación Universidad de América, 2014.

análisis si dichas diferencias son significativas. Para la realización del análisis ANOVA, además se utilizan las siguientes ecuaciones:

Cuadro 12. Cálculo de parámetros para ANOVA

Fuentes de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios
Entre tratamientos	SCE_{TR}	K-1	$CME_{TR} = \frac{SCE_{TR}}{K-1}$
Dentro de tratamientos (Error residual)	SCD_{ER}	N-K	$CMD_{ER} = \frac{SCD_{ER}}{N-K}$
Total	SCT	N-1	$CM_T = \frac{SCT}{N-1}$

F calculado:

$$F = \frac{CME_{TR}}{CMD_{ER}}$$

Los criterios de aceptación al utilizar el análisis de varianza son:

- ✓ Sí $F_{Cal} > F_{\alpha}$. Se rechaza la hipótesis nula y se concluye que existen diferencias significativas entre las medias.
- ✓ Sí $F_{Cal} < F_{\alpha}$. Se acepta la hipótesis nula y se concluye que no existen diferencias significativas entre las medias evaluadas.

Se debe definir un nivel de significancia, el cual generalmente corresponde a $\alpha = 0.05$, este representa la probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando esta es verdadera.

3.2 DETERMINACIÓN DE VARIABLES CRÍTICAS DEL PROCESO

La determinación de las variables críticas del proceso es el punto clave de la validación, ya que el comportamiento de estas afecta los atributos de calidad del producto y su desempeño al ser consumido. Se debe realizar un análisis global de los parámetros del proceso en los que se deben recolectar datos y realizar controles de proceso para posteriormente analizar si las variaciones que se tienen un efecto significativo sobre los atributos de calidad del producto.

3.2.1 Información a recopilar en el proceso de fabricación. En el cuadro 13 se presentan todos los parámetros del proceso de los cuales se debe recolectar información y tomar en cuenta para el análisis de causa y efectos de fallas (AMEF).

Cuadro 13. Información a recopilar en el proceso de fabricación

Prueba	Técnica / método
Preparación de extractos blandos	
Orden de adición y cantidad de materias primas	Verificación con instructivo de manufactura
Cantidad de alcohol, glicerina y agua	Registro con recipientes aforados
Tiempo de operación de equipo: Tanque de 250L con agitador	Registro con cronómetro
Velocidad de operación del equipo	Registro con tacómetro
Aspecto, color, consistencia	Cualitativo/Registro
Preparación de jarabe de sacarosa	
Orden de adición y cantidad de materias primas	Verificación con instructivo de manufactura
Lavado del tanque	Verificación cualitativa
Cantidad de agua	Registro con recipiente aforado
Tiempo de operación de equipo: Tanque de 250L con agitador	Registro con cronómetro
Aspecto, color, consistencia	Cualitativo/Registro
Agitación en tanque principal	
Tiempo de operación de equipo: Tanque de 1000L con agitador	Registro con cronómetro
Velocidad de operación del equipo	Registro con tacómetro
Envasado y tapado de frascos	
Velocidad de envasado y tapado de los frascos	Registro
Calidad de envasado y tapado de los frascos	Cualitativo/Registro
Aspecto, color y consistencia	Cualitativo/Registro
Valoración de principios activos	Técnica de análisis por HPTLC
Valoración de contenido de alcohol	Técnica de análisis por GC
Densidad	Método del picnómetro
Contenido de sacarosa	Refractometría
pH	Potenciómetro
Contenido de sólidos totales	Gravimetría
Llenado mínimo	Registro con balanza
Acondicionamiento	
Parámetros de operación de los equipos de acondicionamiento	Cualitativo/Registro

3.2.2 Análisis de causa y efectos de fallas (AMEF). El análisis de modo y efecto de fallas (AMEF) es una herramienta sistemática para evaluar los modos de fallas y las causas asociadas con los procesos de diseño y manufactura de un nuevo producto. En ella se hace una lista de los modos de falla potenciales de cada componente y se le asigna a cada uno una calificación numérica para la frecuencia de ocurrencia, el aspecto crítico y la probabilidad de detección. Por último, estas tres cifras se multiplican para obtener el número de prioridad de riesgo (NPR), que se utiliza para guiar el esfuerzo de diseño al problema más crítico. Los casos con los más altos valores de NPR deben ser considerados primero a fin de recomendar acciones específicas con la intención de reducir los niveles de severidad, ocurrencia y/o detección²⁹.

La severidad se refiere al nivel de gravedad de la falla descrita. Se califica con los valores 1, 2,4 y 8, siendo 1 el más bajo, indicando que no se produce ninguna reacción adversa pero puede constituir una limitación para el usuario o afectar la cuota de mercado y 8 el más severo indicando incumplimiento del dossier (documentación) con fuerte influencia en la calidad del producto.

La ocurrencia se refiere a la frecuencia con la que presenta dicha falla. Se califica de 1 a 4 siendo 1 una frecuencia remota, es decir, que en menos del 0,1% de unidades se presenta dicha falla y 4 una frecuencia regular, es decir, se presenta en más del 10% de la unidades.

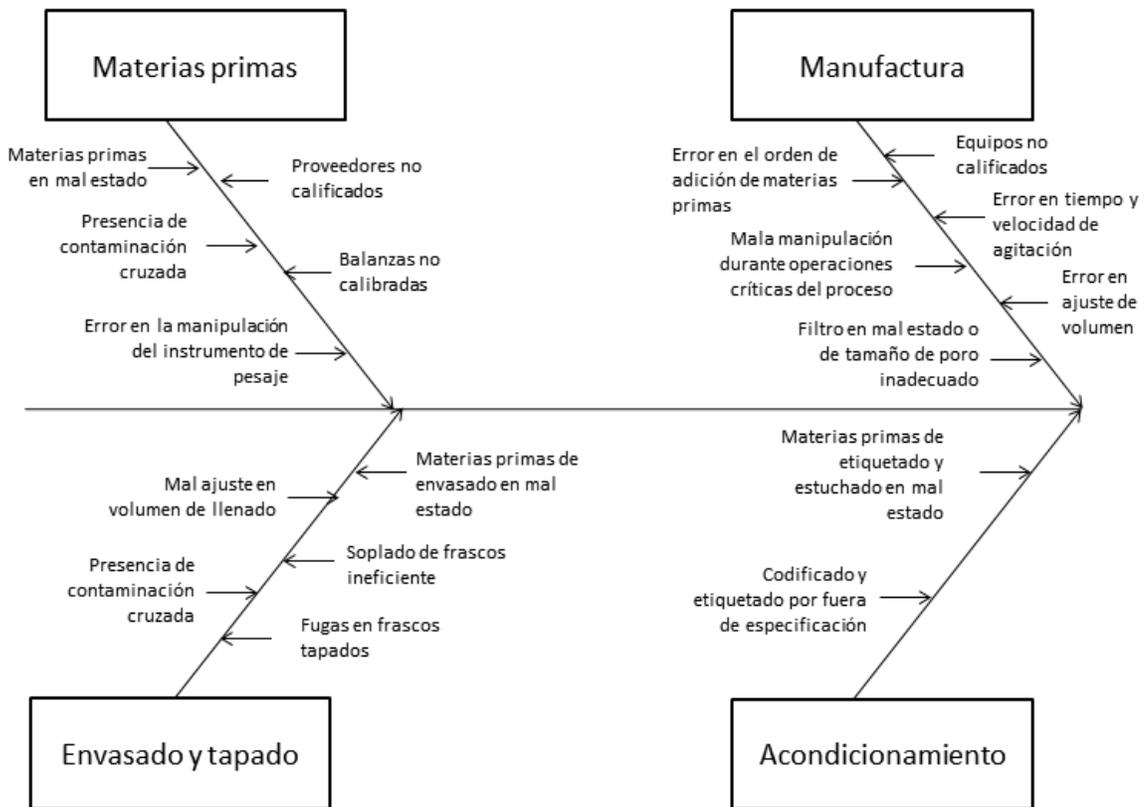
La detección es la facilidad con la que se detecta dicha falla. Se califica de 1 a 3 siendo 1 la facilidad más alta, es decir, la falla siempre se puede detectar y será detectada y 3 la facilidad más baja, es decir, muy probablemente la falla se pase por alto antes de la utilización del producto.

Para cada falla se tomó de referencia un número de 30 muestras y según lo establecido en las tablas 14, 15 y 17 determinando el valor para cada nivel.

A partir del diagrama de flujo del proceso, se identifican los potenciales modos de falla. El modo de falla es la manera en que una operación y/o equipo involucrado en la etapa puede potencialmente fallar en cumplir con las especificaciones del proceso. Se desarrolla un diagrama de espina de pescado (Figura 3) para identificar todos los parámetros que pueden tener un impacto potencial en los atributos de calidad:

²⁹ MALDONADO,Ronald y GRAZIANI,Lucía. Herramientas estadísticas de la calidad para la diagnosis: estudio de un caso en la industria de productos cárnicos. En: Interciencia. vol. 32, no. 10,

Figura 4. Diagrama de espina de pescado para identificar parámetros con impacto potencial en el proceso



Se determinan las consecuencias potenciales sobre las características analíticas del producto, cumplimiento regulatorio, productividad o control consistente del proceso en función de su severidad (S) según el cuadro 14.

Cuadro 14. Severidad de fallas

Escala	Categoría	Descripción
1	Menor	No se produce ninguna reacción adversa. Puede constituir una limitación para el usuario o afectar la cuota de mercado. Falla no fácilmente aparente para el cliente. Aumento del riesgo de reclamos.
2	Moderada	Incumplimiento del dossier sin influencia en la calidad del producto. Defectos que no representan riesgos significativos para la salud, pero pueden suponer una limitación para los usuarios. Defecto a los productos a los que no es probable que causen alguna reacción adversa de salud, pero que lleva al incumplimiento de alguna especificación de fabricación.
4	Mayor	Incumplimiento del dossier con posible influencia en la calidad del producto. Producto defectuoso que podría causar un mal tratamiento. Una situación en la que el uso o la exposición a un producto pueden causar consecuencias adversas para la salud de carácter temporal o médicamente reversibles o cuando la probabilidad de graves consecuencias para la salud es remota.
8	Severa	Incumplimiento del dossier con fuerte influencia en la calidad del producto; posible necesidad de recogida del mercado. Defecto que potencialmente pone la vida en peligro o podría causar graves riesgos para la salud. Una situación en la que hay una probabilidad razonable de que el uso o la exposición al producto causarán graves consecuencias para la salud o la muerte.

Se identifican las causas más probables para cada falla. Se establece la probabilidad de ocurrencia (P), es decir, qué tan frecuente podría ocurrir la falla. Asignando un valor según el cuadro 15.

Cuadro 15. Escala de clasificación de la probabilidad de ocurrencia

Escala	Categoría	Descripción
1	Remota	Muy poco probable que suceda (e.g., < 0,1% de las unidades).
2	Ocasionalmente	Posible caso aislado. Se espera que suceda con poca frecuencia (e.g., < 1%).
3	Moderadamente	Se espera que ocurra con relativa baja frecuencia (e.g., < 10%).
4	Regularmente	Se espera que ocurra frecuentemente (e.g., > 10%).

Se calcula el Nivel de Riesgo de Seguridad (SRL) multiplicando los dos índices anteriores (SRL=SxP). Se utiliza la tabla 1 para su interpretación. Los valores en color verde (< 4) corresponden a un SRL bajo, mientras que los valores en color amarillo (≥ 4 y < 8) corresponden a un SRL moderado y los valores en color rojo (≥ 8) indican un SRL alto.

Tabla 1. Tabla de evaluación del nivel de riesgo de seguridad (SRL)

		Severidad (s)					
		Menor (1)	Moderada (2)	Mayor (4)	Severa (8)		
Probabilidad de ocurrencia (p)	Remota (1)	1	2	4	8		
	Ocasionalmente (2)	2	4	8	16		
	Moderadamente (3)	3	6	12	24		
	Regularmente (4)	4	8	16	32		
Nivel de Riesgo de Seguridad (SRL):		BAJO		MODERADO		ALTO	

Se estima la probabilidad de detección (D) de la existencia del defecto, según la clasificación mostrada en el cuadro 17.

Cuadro 16. Escala de clasificación de la probabilidad de detección

Escala	Categoría	Descripción
1	Alta	La falla siempre se puede detectar y será detectada (monitoreo automático, solución técnica disponible). Alta probabilidad de detectar el defecto. Detección en nivel de distribución o incluso por el profesional de la salud.
2	Moderada	El defecto puede ser supervisado (control semi-automático o manual). Trabajo rutinario con control estadístico. Probabilidad media de detección del defecto. La falla pudiera ser detectada por el profesional de la salud o por el paciente (olor, sabor).
3	Baja	Chequeo aleatorio. Muy probablemente la falla se pase por alto antes de la utilización del producto.

Se calcula el nivel de riesgo (Bajo, Moderado o Alto) combinando el Nivel de Riesgo de Seguridad y la probabilidad de detección, como se indica en la tabla 2. A modo de guía, los valores < 3 corresponden a un nivel de riesgo Bajo, los valores ≥ 3 y < 6 corresponden a un nivel de riesgo Moderado y los valores ≥ 6 son considerados potenciales modos de falla con alto riesgo, aunque también se puede tener consideraciones particulares, de acuerdo al caso estudiado.

Tabla 2. Cuadro de evaluación del Nivel de Riesgo

		Nivel de riesgo de seguridad (srl)		
		Bajo (1)	Moderado (2)	Alto (3)
Probabilidad de detección (d)	Alto (1)	1	2	3
	Moderada(2)	2	4	6
	Bajo (3)	3	6	9
Nivel de Riesgo:		BAJO	MODERADO	ALTO

Se registra el resultado del análisis AMEF en el siguiente formato del cuadro 19.

Cuadro 17. Matriz AMEF para el análisis de riesgo de los procesos

Etapa del proceso	Modo de falla potencial	Potencial efecto de la falla	Severidad	Causas potenciales	Ocurrencia	Controles / acciones disponibles	Valor sri	Sri	Detección	Nivel de riesgo
Dispensación de materias primas	Descalibración de balanzas	Producto fuera de especificaciones	8	Desviación en los atributos de calidad del producto	2	Calibración de los equipos de pesaje	16	Alto	1	Moderado
	Materias primas en mal estado o proveedores no evaluados	Poca estabilidad del producto	8	Desviación en los atributos de calidad del producto	1	Verificación de cumplimiento de materias primas	8	Alto	1	Moderado
	Error en la manipulación del instrumento de pesaje	Producto no conforme	4	Tamaño de lote diferente al estándar	1	Verificación del pesaje	4	Moderado	1	Bajo
Manufactura	Equipos no calificados	Desviación en las variables críticas del proceso	8	Incumplimiento de los atributos de calidad del producto	1	Verificación por parte de jefe de mantenimiento	8	Alto	2	Alto
	Mala manipulación durante operaciones críticas del proceso	Contaminación cruzada del producto	8	Incumplimiento de los atributos de calidad del producto	2	Verificación de cumplimiento de normas de seguridad e higiene	16	Alto	1	Moderado

Cuadro 19. (Continuación)

Etapa del proceso	Modo de falla potencial	Potencial efecto de la falla	Severidad	Causas potenciales	Ocurrencia	Controles / acciones disponibles	Valor srl	Srl	Detección	Nivel de riesgo
Manufactura	Filtro en mal estado o de tamaño de poro inadecuado	Variabilidad en operación de filtrado	4	Incumplimiento de los atributos de calidad del producto	1	Verificación del filtro por parte de técnico de mantenimiento	4	Moderado	2	Moderado
	Aforo inadecuado de volumen en tanque de preparación	Concentración de sólidos por fuera de especificación	4	Concentración que afecta el desempeño del producto	2	Verificación del instrumento de medida por parte del operador	8	Alto	2	Alto
Envasado y tapado de frascos	Mal ajuste en el volumen de llenado en tablero de la envasadora	Peso del contenido del frasco fuera de especificación	4	Rendimiento del lote fuera de especificación	2	Verificación del tablero de control por parte del operador	8	Alto	2	Alto
	Fugas en frascos tapados	Pérdida de producto	8	Volumen mínimo por fuera de especificación	2	Verificación por parte del operador	16	Alto	1	Moderado
Acondicionamiento	Codificado y estuchado por fuera de especificación	Producto no conforme	4	Error humano durante el proceso	2	Verificación por parte de los operadores	8	Alto	1	Moderado

En el cuadro 20 se muestran aquellas variables con valor alto y los atributos de calidad que cada una de ellas afecta para tener en cuenta en los análisis cualitativos y cuantitativos.

Cuadro 18. Parámetros del proceso

Etapa	Variables críticas del proceso	Atributos de calidad del producto afectados
Manufactura	Velocidad de agitación (RPM) Aforo del tanque	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Valoración de principios activos ✓ Contenido de sólidos totales ✓ Contenido de sacarosa ✓ Densidad ✓ pH
Envasado y tapado de frascos	Peso/Frasco	✓ Llenado mínimo

3.2.3 Plan de muestreo y análisis de datos. En la guía técnica de análisis que se encuentra en el manual de normas técnicas y calidad establecido por el INVIMA³⁰, se presenta una clasificación de las formas farmacéuticas y se definen los análisis correspondientes a cada una adoptando metodologías establecidas por las farmacopeas oficiales. Las muestras mínimas necesarias para el análisis de control de calidad completo para líquidos (suspensiones, jarabes, soluciones, elixires y tinturas) en frascos de hasta 120 ml son 30 muestras. Según lo anterior, a continuación se describe el plan de muestreo a utilizar en las distintas etapas del proceso de fabricación de Romascol Complejo.

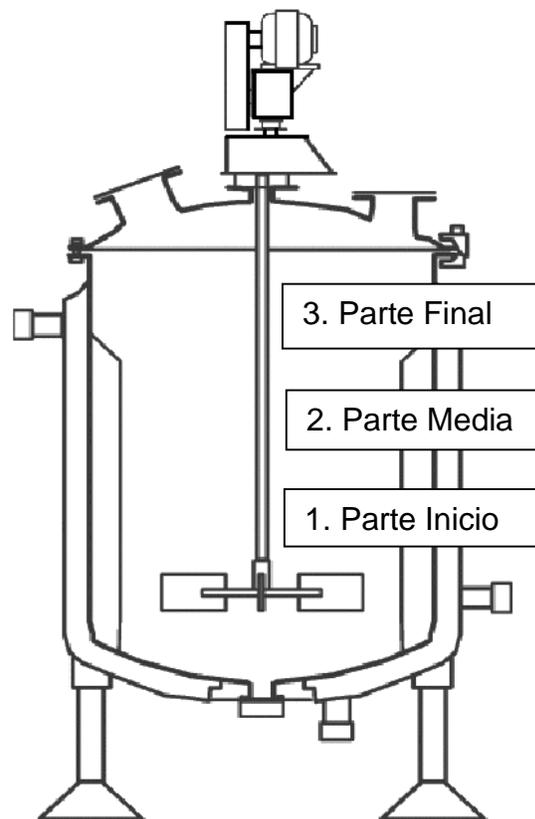
³⁰ MINISTERIO DE SALUD. INVIMA Colombia.. Manual de normas técnicas de calidad. Guía técnica de análisis. (2002).

Cuadro 19. Plan de muestreo para Romascol Complejo

Etapa	Parámetro de control	Punto de muestreo	Tamaño de muestra	Procedimiento de análisis	Especificaciones
Preparación	Valoración de principios activos y de contenido de alcohol	Envasadora de líquidos dayton y tapadora semiautomática de frascos cilliotta	Un frasco de 120 ml	Procedimiento laboratorio contratado	Positivo para presencia de aloina, boldina y reina.
	pH				5,50- 7,50
	Sólidos totales		35% - 42%		
	Densidad		1,08g/ml – 1,18g/ml		
	Contenido de sacarosa		29,5% - 31,5%		
Envasado y tapado	Volumen promedio		Iniciado de llenado (idealmente los 10 primeros envases) 10 muestras. Medio (tomando todo el medio de la operación de llenado) 10 muestras. Final (idealmente el último contenedor embalado que quedaría como producto para la venta)	P.O.S NO CC-030	119 ml – 121 ml optimo 120 ml
	Hermeticidad				No observar producto filtrándose al exterior de la tapa.
	Tapa en buen estado				Verificar que la tapa este bien colocada y que no esté suelta.
	Anillo de seguridad				Verificar que cada frasco tenga su respectivo anillo de seguridad y este se encuentre en buen estado.
	Frasco en buen estado				Verificar que el frasco no presente abolladuras, golpes o perforaciones
Acondicionamiento	Atributos cualitativos de la codificación	Banda transportadora con codificadora Inkjet	Cada 30 minutos, 10 muestras	P.O.S NO PR-027	Impresión legible, impresión libre de manchas, conforme al testigo, texto alineado
	Atributos cualitativos del etiquetado	Etiqueteadora axiomática			Correcta posición, información legible, codificado con lote y fecha de vencimiento.
	Atributos cualitativos del estuchado	Mesa de acondicionamiento			Plegadiza en buen estado, codificado con lote y fecha de vencimiento, legibilidad del texto, ubicación correcta.

Para la validación de debe contar con 3 lotes de producto en los cuales se aplicara el plan de muestreo. Los puntos de muestreo en el tanque de 1000L se ven en la figura 5, sin embargo la recolección de las muestras se realiza en la fase de tapado de frascos después de haber sido envasados. Para verificar que las muestras pertenecen al punto de muestreo correcto se hace un conteo en el cual las muestras del inicio corresponden idealmente a los 10 primeros envases, las muestras de la mitad corresponden a todo el medio de la operación de llenado es decir aproximadamente al llegar a las 5500 unidades tomando 10 muestras y las del final corresponden idealmente a las 10 últimas muestras envasadas, es decir al llegar a las 8300 unidades.

Figura 5. Puntos de muestreo tanque de 1000L



Según las técnicas de análisis establecidas internamente en la compañía para producto terminado, se evaluaron los atributos de calidad como se muestra en el cuadro 22. Además se establecen las herramientas estadísticas para analizar la variación que presentarán los datos recolectados.

Cuadro 20. Tratamiento estadístico de datos a recopilar

Atributo de calidad	Técnica de análisis	Herramienta estadística
Densidad	Método del picnómetro	Estadística básica Gráficos de control Índices de capacidad
pH	Potenciómetro	Estadística básica Gráficos de control
Contenido de sacarosa	Refractometría	Estadística básica Gráficos de control Índices de capacidad
Valoración del principio activo	HPTLC (Cromatografía de capa fina de alto rendimiento)	Cualitativo
Contenido de alcohol	GC (Cromatografía de gases)	Cualitativo
Sólidos totales	Gravimetría	Estadística básica Gráficos de control Índices de capacidad ANOVA
Llenado mínimo	Peso	Estadística básica Gráficos de control Índices de capacidad

3.3 PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO

Para cada proceso se elabora un protocolo de validación que deben determinar como mínimo los siguientes ítems:

- ✓ Portada (título, código del protocolo, revisión).
- ✓ Una sección de revisión y aprobación.
- ✓ Objetivo, alcance y responsabilidades.
- ✓ Prerrequisitos para la validación (Calificación de equipos, calibración de instrumentos, revisión de certificados analíticos de materias primas, validación de técnicas analíticas, entrenamiento del personal).
- ✓ Estrategia de validación (antecedentes, tipo de validación, lotes de validación, información general del producto, reportes y liberación de lotes). Generalmente se realiza la validación con mínimo 3 lotes.

- ✓ Descripción del proceso de manufactura (información general del producto, fórmula cuali-cuantitativa del producto, materias primas y su función, diagrama de flujo del proceso, análisis de riesgo del proceso (AMEF), parámetros de operación críticos del proceso y atributos de calidad del producto en cada etapa).
- ✓ Descripción de las pruebas de validación (plan de muestreo, acompañado de una descripción detallada de los puntos de muestreo, si aplica).
- ✓ Criterios de aceptación (atributos del producto, parámetros del proceso).
- ✓ Desviaciones, de acuerdo a lo descrito en el GC-041 “Manejo de acciones correctivas y preventivas”.
- ✓ Informe final de resultados
- ✓ Registro de información de materias primas utilizadas
- ✓ Registro de información de material de envase primario utilizado, si aplica.
- ✓ Modificaciones al protocolo de validación aprobado según el POE GC-055 (Control de Cambios).

Las desviaciones o fallas críticas ocurridas durante la ejecución de la validación, deberán ser reportadas e investigadas; estas pueden invalidar el proceso y deberán hacerse los ajustes necesarios antes de reiniciar un nuevo estudio de validación.

3.4 EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN

Según la metodología y tipo de validación, se realizan las pruebas contempladas en el protocolo de validación.

3.4.1 Verificación de especificaciones. Se realizó la verificación de los requisitos principales para la validación presentados en la tabla 19 mientras se recopilaba la información de los 3 lotes fabricados.

Cuadro 21. Verificación de especificaciones del proceso

Requisitos	Número de lote		
	Lote 040716	Lote 051016	Lote 061116
Misma fórmula maestra	C	C	C
Cumplimiento de atributos de calidad	C	C	C

Cuadro 23. (Continuación)

Mismo tren de equipos	C	C	C
Mismas técnicas de análisis para evaluación de atributos de calidad	C	C	C
Ausencia de no conformidades	C	C	C
C: cumple NC: No cumple			

Para la validación se hace necesario verificar que los equipos funcionaran de manera adecuada durante el proceso de fabricación. En la tabla 3 se presentan los parámetros de operación del tren de equipos involucrados en el proceso de fabricación.

Tabla 3. Parámetros de operación del tren de equipos

Etapa	Equipo	Lote			Especificación
		010417	020617	030917	
Preparación	Agitador ALSOP con tanque de 250L INOXMOR (RPM)	442,5	443,3	442,7	442+/-3
	Tanque de 1000L con agitador (RPM)	597,3	596,4	596,5	596+/-3
Envasado	Envasadora de líquidos DAYTON (Unidades/minuto)	18	18	18	18 +/-3
Tapado	Tapadora de frascos semiautomática CILLIOTTA (Unidades/minuto)	18	18	18	18 +/-3
Acondicionamiento	Etiquetadora axiomática (Unidades/minuto)	18	17	18	18 +/-3
	Codificadora Ink Ject (Unidades/minuto)	36	35	36	36 +/-3

3.4.2 Resultados

3.4.2.1 Valoración del principio activo. El análisis con HPLTC tiene como objetivo analizar rápidamente un gran número de compuestos, es por esto que es recomendado industrialmente en las normas de la farmacopea como base para cumplir con los requisitos de control de calidad y buenas prácticas de manufactura. La HPTLC es una técnica analítica basada en TLC (thin layer chromatography), pero con mejoras destinadas a aumentar la resolución de los compuestos a separar. La detección visual es adecuada para el análisis cualitativo, pero se necesita un método de detección más específico para análisis cuantitativo y para la obtención de información sobre compuestos separados.³¹

Para el producto fitoterapéutico Romascol complejo se aplica el Decreto 2266 de 2004 en el cual se reglamentan los regímenes de registros sanitarios, y de vigilancia control sanitario y publicidad de los productos fitoterapéuticos. Se establece que para los no es necesario realizar un análisis cuantitativo de los principios activos, ya que el contenido de sustancias en un extracto natural es complejo y depende de numerosas variables, únicamente se requiere de un perfil cromatográfico o características fotoquímicas de los principios activos.

Es importante verificar que en cada lote de producto fabricado se obtenga una respuesta positiva a la identificación de los compuestos activos. En el anexo F se ven los cromatogramas correspondientes a la identificación de los principios activos dantrona, boldina y reina para el Lote 010417. La valoración de los principios activos obtenida por HPTLC dieron positivo para los tres lotes cumpliendo así con las los atributos de calidad y además con lo estipulado en la normatividad colombiana para productos fitoterapéuticos.

3.4.2.2 Contenido de alcohol. El alcohol se utiliza en preparaciones orales como vehículo, preservante e inhibidor de hongos y bacterias. Para controlar su contenido en cada uno de los lotes se utiliza la técnica de análisis por GC (Cromatografía de gases) el cual es un método usado ampliamente para la separación de los componentes volátiles y semivolátiles de una muestra.

Esta técnica maneja altas resoluciones, sensibilidad y tiempos de análisis cortos, lo cual la ha convertido una técnica de rutina usada en la mayoría de los laboratorios³². En el anexo G se muestran los cromatogramas correspondientes a

³¹ ATTIMARAD, Mahesh, et al. High-performance thin layer chromatography: A powerful analytical technique in pharmaceutical drug discovery. En: Pharmaceutical Methods. vol. 2, no. 2, p. 71-75

³² GUTIÉRREZ BOUZÁN, M^a y DROGUET, Marta. La cromatografía de gases y la espectrometría de masas: identificación de compuestos causantes de mal olor..Boletín Intexter, Juliol 2002, Núm.122, p.35-41.

la identificación el alcohol para Romascol complejo para el Lote 010417 los cuales cumplen con los rangos establecidos en los atributos de calidad del producto.

3.4.2.3 pH. En la farmacia el pH puede influir en la solubilidad de los fármacos. Es importante controlar el pH de las soluciones y suspensiones para garantizar la absorción correcta del principio activo³³. Según el procedimiento de la técnica analítica para Romascol Complejo, la determinación de pH se realiza con un potenciómetro el cual determina la concentración de iones hidronios mediante un electrodo de vidrio.

❖ Estadística Básica

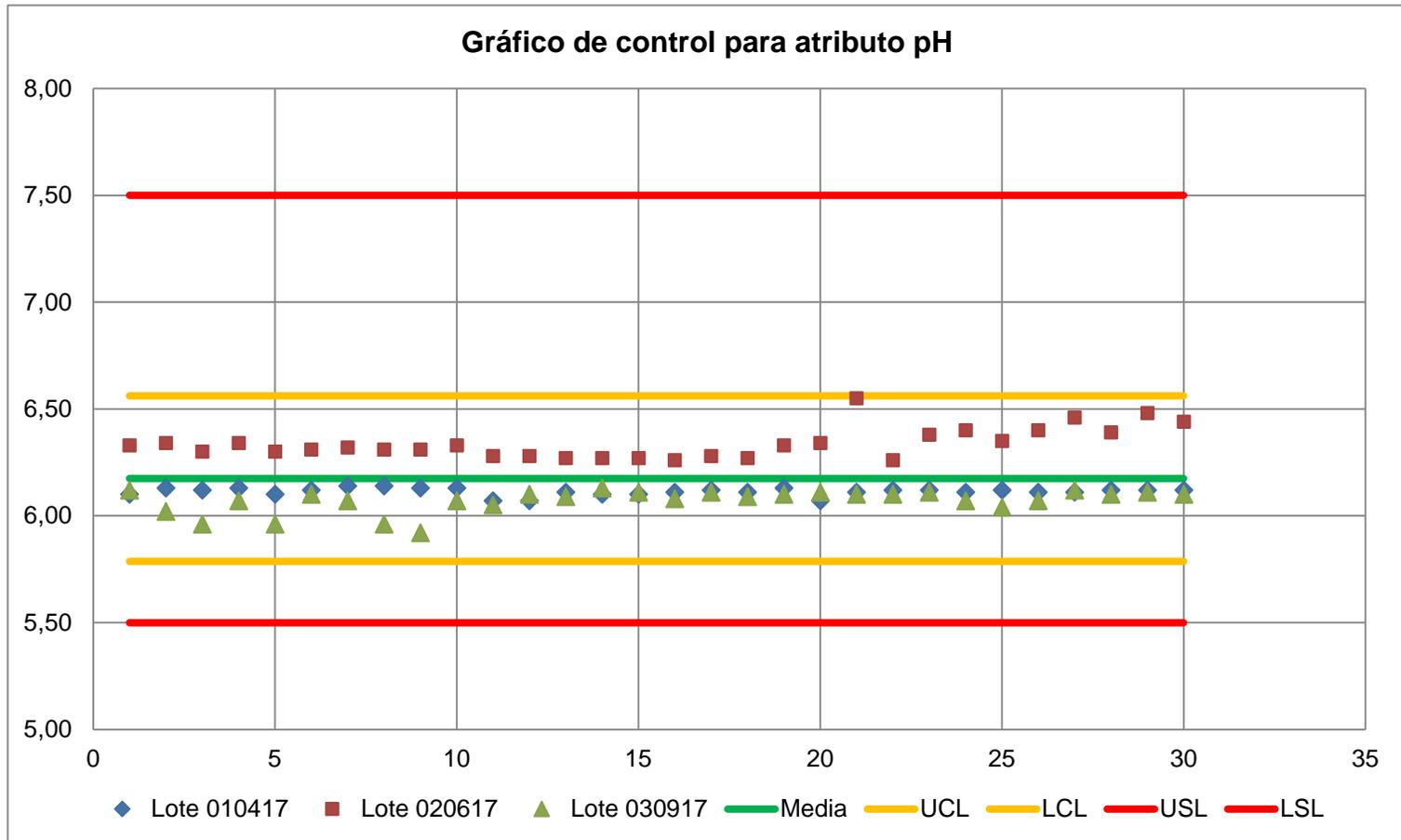
Tabla 4. Estadística básica para atributo pH

Lote	Lote 010417	Lote 020617	Lote 030917
Límite superior		5,50	
Límite inferior		7,50	
Media	6,1123	6,33833	6,07133
Desviación estándar	0,0201	0,07173	0,05457
Coficiente de Variación	0,3291	1,13171	0,89875
Intervalo de confianza	0,0075 (6,10-6,12)	0,02678 (6,31-6,36)	0,02038 (6,05-6,09)

³³ DURÁN,D. Análisis fisicoquímico de productos farmacéuticos en las diferentes etapas del proceso de la industria farmacéutica. En: Universidad De Carabobo.España.[En Línea].

❖ Gráfico de control

Gráfica 1. Gráfico de control de atributo pH



Los resultados obtenidos para el atributo pH muestran que la media de los datos obtenidos por lote, están entre 6 y 6,3 siendo conformes con la especificación de calidad. Demuestran baja variabilidad de acuerdo a la desviación estándar que es menor a 1, indicando que son cercanas a la media. El coeficiente de variación del lote 020617 es el mayor indicando heterogeneidad entre los valores evaluados. El intervalo de confianza calculado para cada caso se encuentra dentro de los límites de especificación.

La carta de control muestra la dispersión de los datos lo cuales no sobrepasan los límites de control calculados, ni los de tolerancia establecidos. Se ve un dato correspondiente al lote 020617 el cual está en el límite de control superior sin sobrepasarlo. Este valor se le puede atribuir a un error humano de medición o des calibración del equipo ya que la media de los 90 datos se encuentra por debajo de este valor.

3.4.2.4 Densidad. Los jarabes son preparaciones acuosas, límpidas y de gran viscosidad que llevan sacarosa a una concentración similar a la de saturación, su densidad es generalmente de 1,313g/ml a temperatura ambiente³⁴. Según el procedimiento de la técnica analítica para Romascol Complejo, la densidad o gravedad específica se mide mediante el método del picnómetro tomando como referencia la densidad del agua. Se aplicó la siguiente fórmula para el cálculo de la densidad en las 90 muestras:

$$GE = \frac{P_p - P_v}{P_{H_2O} - P_v}$$

Dónde

GE: Gravedad específica (g/ml)

Pv: Peso del picnómetro vacío (g)

Pp: Peso del picnómetro con producto (g)

PH₂O: Peso del picnómetro con agua (g)

³⁴ DURÁN,D. Análisis fisicoquímico de productos farmacéuticos en las diferentes etapas del proceso de la industria farmacéutica. En: UNIVERSIDAD DE CARABOBO.ESPAÑA.[EN LÍNEA].

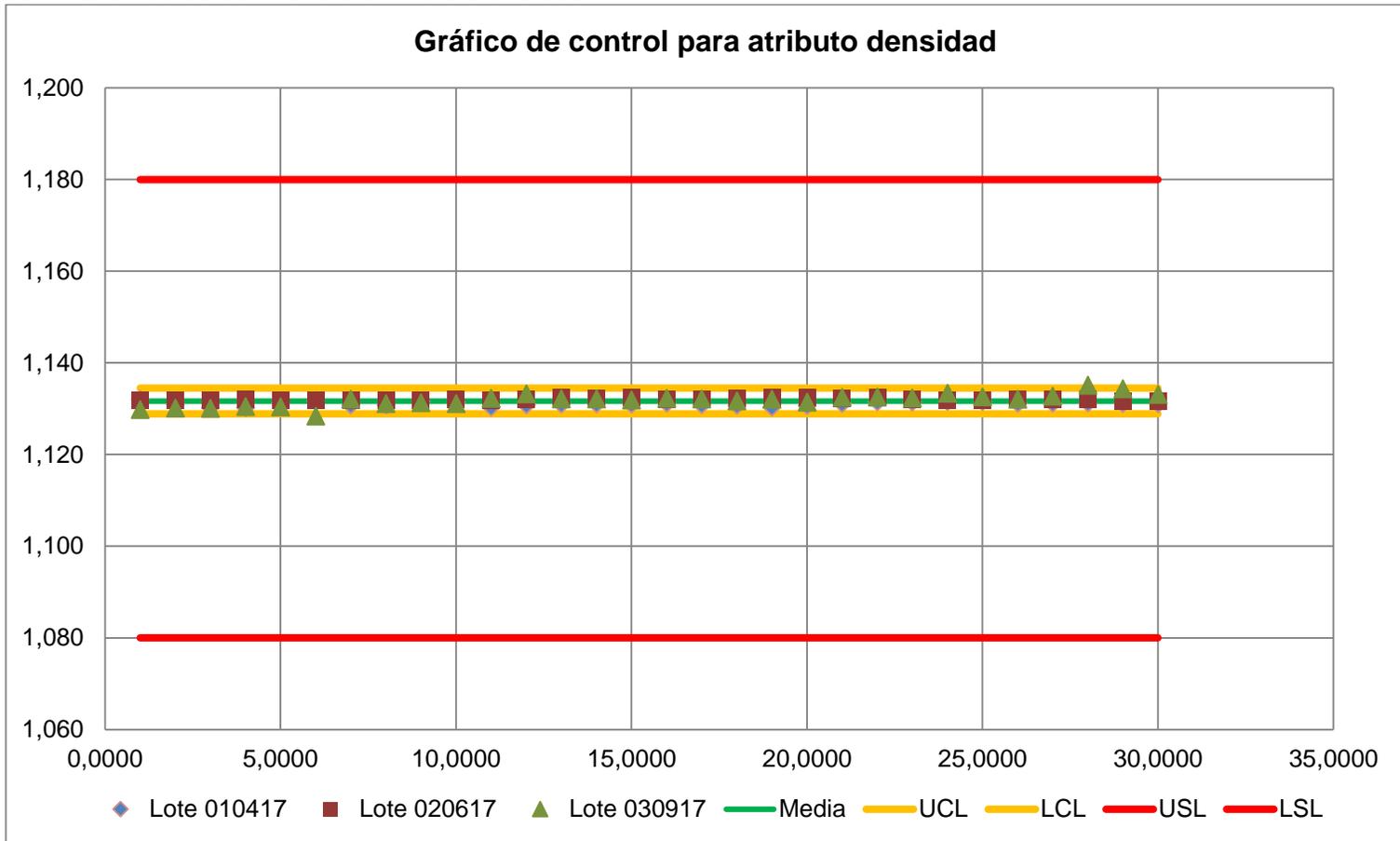
❖ Estadística Básica

Tabla 5. Estadística básica para atributo densidad

Lote	Lote 010417	Lote 020617	Lote 030917
Límite superior		1,08g/ml	
Límite inferior		1,18g/ml	
Media	1,1310	1,1320	1,1319
Desviación estándar	0,0004	0,0002	0,0013
Coefficiente de Variación	0,0398	0,0202	0,1205
Intervalo de confianza	0,0001 (1,1309– 1,1312) g/ml	0,00009 (1,1319– 1,1321)g/ml	0,0005 (1,1314– 1,1324)g/ml

❖ Gráfico de control

Gráfica 2. Gráfico de control de atributo densidad



Los resultados obtenidos para el atributo densidad muestran que la media de los datos obtenidos por lote están entre 1,131 y 1,132 siendo conformes con la especificación de calidad. Demuestran la más baja variabilidad de acuerdo a la desviación estándar que es menor a 0,1 en todos los casos indicando que son muy cercanas a la media. El coeficiente de variación del lote 030917 es el mayor indicando la mayor heterogeneidad de los valores evaluados. El intervalo de confianza calculado para cada caso se encuentra dentro de los límites de especificación.

La carta de control muestra la dispersión de los datos lo cuales no salen de los límites de control calculados ni de los límites de tolerancia establecidos siendo parcialmente lineales.

3.4.2.5 Contenido de sacarosa. Los jarabes contienen principios activos y aromatizantes. La adición de sacarosa cumple las siguientes funciones en la formulación:

- ✓ Acción edulcorante, viscosizante y conservante
- ✓ Las altas concentraciones de azúcar hace que la elevada presión osmótica del jarabe impida el crecimiento bacteriano
- ✓ Sirven para inhibir la cristalización y modificar la solubilidad, sabor y palatabilidad.

Para el jarabe Romascol Coplejo, el contenido de sacarosa se obtuvo mediante el análisis con un refractómetro (% grados Brix).

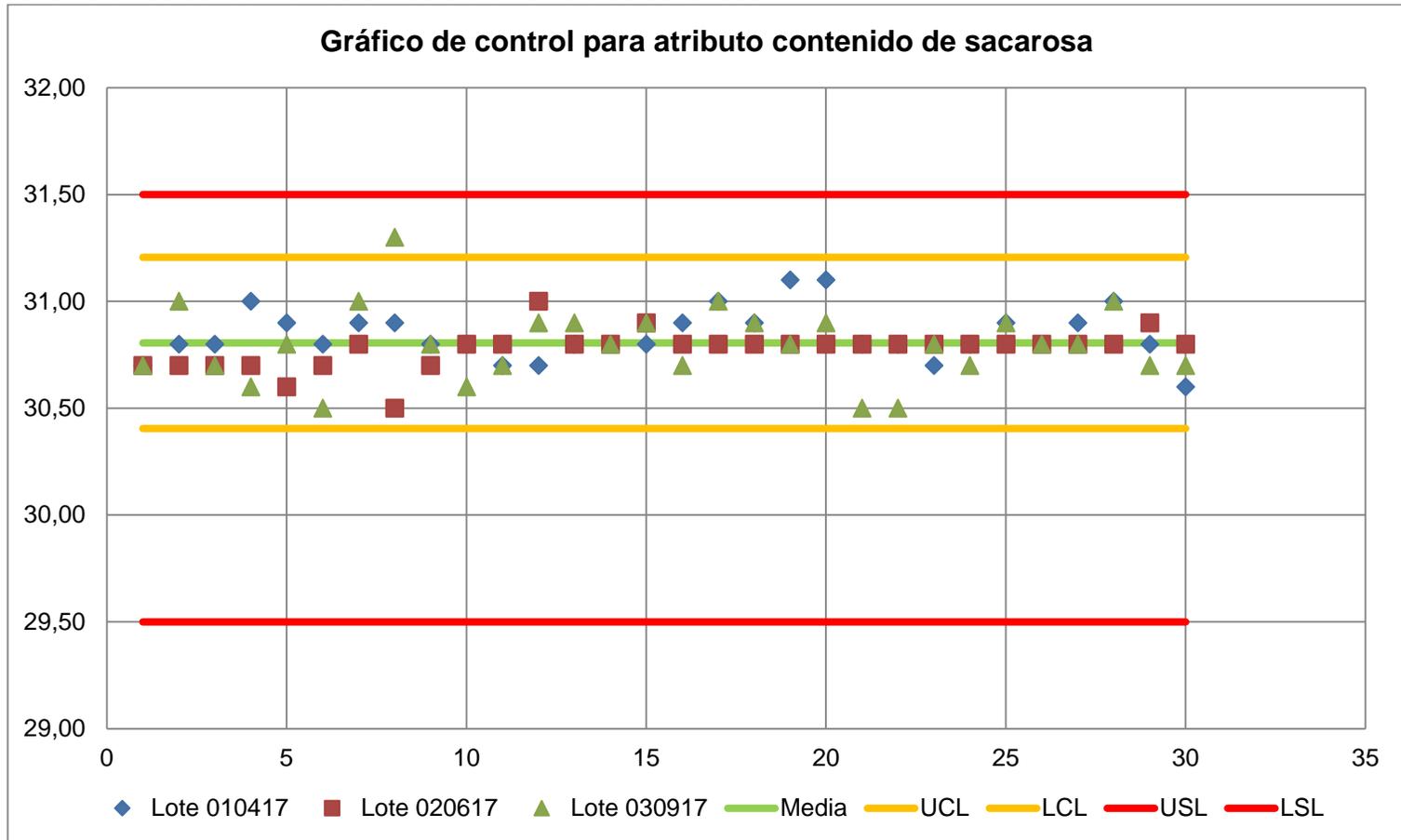
❖ Estadística Básica

Tabla 6. Estadística básica para atributo contenido de sacarosa

Lote	Lote 010417	Lote 020617	Lote 030917
Límite superior		29,5%	
Límite inferior		31,5%	
Media	30,8433	30,77667	30,79667
Desviación estándar	0,1165	0,08976	0,17515
Coeficiente de Variación	0,3777	0,29166	0,56874
Intervalo de confianza	0,0435 (30,79-30,88)%	0,03352 (30,74-30,81)%	0,06540 (30,73-30,86)%

❖ Gráfico de control

Gráfica 3. Gráfico de control de atributo contenido de sacarosa



Los resultados obtenidos para el atributo contenido de sacarosa muestran que la media de los datos obtenidos por lote está entre 30,7 y 30,8 siendo conformes con la especificación de calidad. Demuestran baja variabilidad de acuerdo a la desviación estándar que es menor a 1 indicando que son cercanas a la media. Los coeficientes de variación menores a 1 indican homogeneidad en los datos. El intervalo de confianza calculado para cada caso se encuentra dentro de los límites de especificación.

La carta de control muestra la dispersión de los datos de los cuales un dato correspondiente al lote 030917 sobrepasa los límites de control calculados pero no los límites de tolerancia establecidos. Este valor se le puede atribuir a un error humano de medición o des calibración del equipo ya que la media de los 90 datos se encuentra por debajo de este valor.

3.4.2.6 Llenado mínimo. El llenado mínimo para el jarabe Romascol Complejo se realiza con una envasadora de líquidos semiautomática, es importante que en esta etapa del proceso los jarabes no contengan menos producto de la cantidad especificada. Para Romascol Complejo se calculó de la siguiente manera:

$$V = \frac{m_T - m_F}{\rho}$$

Dónde,

m_T : Masa del evase + Producto

m_F : Masa del envase vacío

ρ : Densidad de la muestra

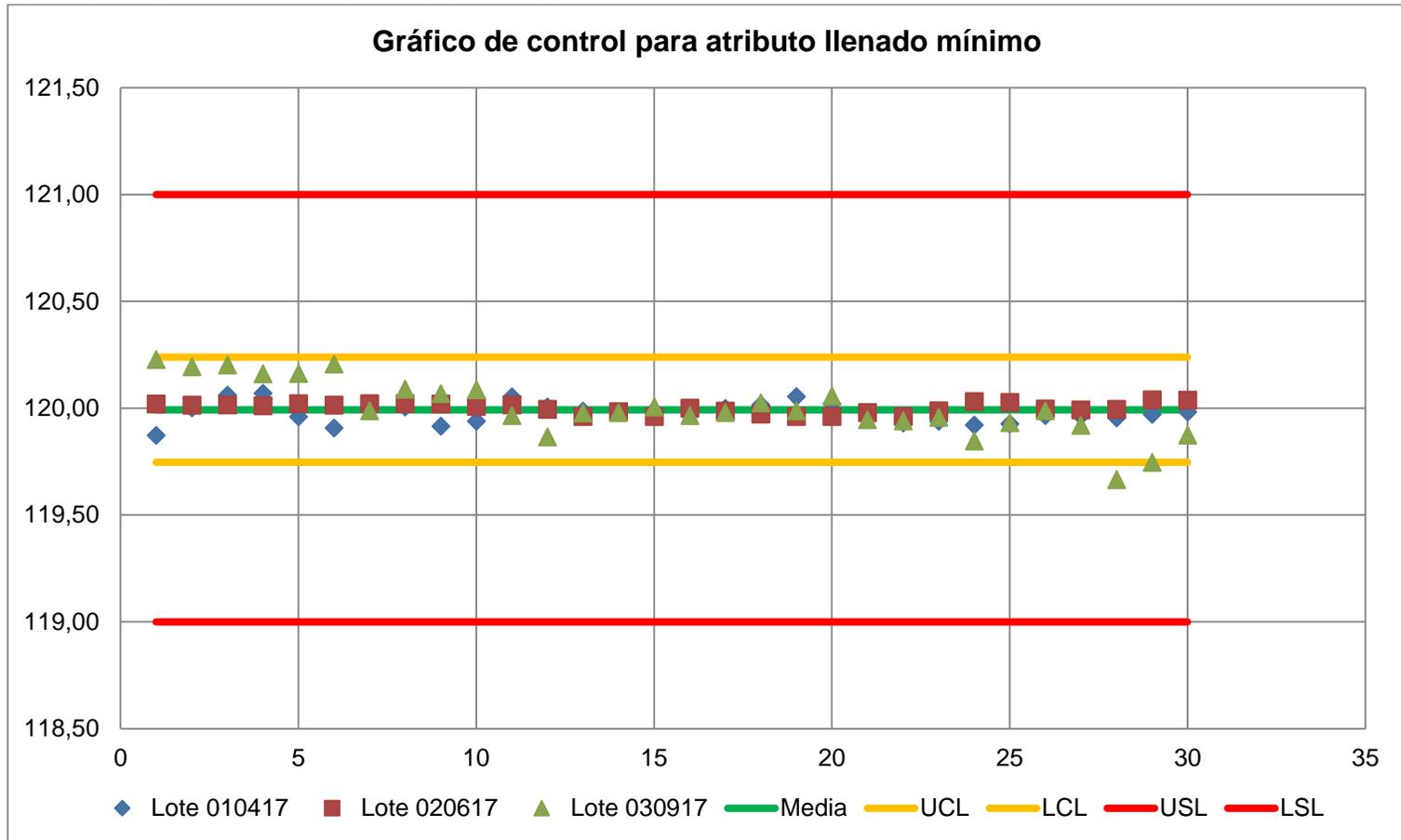
❖ Estadística Básica

Tabla 7. Estadística básica para atributo llenado mínimo

Lote	Lote 010417	Lote 020617	Lote 030917
Límite superior		119ml	
Límite inferior		121ml	
Media	119,97	120	120,00014
Desviación estándar	0,0478	0,02428	0,13216
Coefficiente de Variación	0,0398	0,02024	0,11013
Intervalo de confianza	0,0178	0,00907	0,04935
	(119,99-119,95)ml	(119,99-120,00)ml	(119,95-120,04)ml

❖ Gráfico de control

Gráfica 4. Gráfico de control de atributo llenado mínimo



Los resultados obtenidos para el atributo llenado mínimo muestran que la media de los datos obtenidos por lote está entre 119,9 y 120 siendo conformes con la especificación de calidad. Demuestran baja variabilidad de acuerdo a la desviación estándar que es menor a 1 indicando que son cercanas a la media. Los coeficientes de variación menores a 1 indican homogeneidad en los datos. El intervalo de confianza calculado para cada caso se encuentra dentro de los límites de especificación.

La carta de control muestra que dos datos pertenecientes al lote 030917 tienen un comportamiento diferente. En los datos pertenecientes al inicio, los primeros datos tienden al límite superior de control y al final, los últimos datos tienden al límite de control inferior. Sin embargo ningún dato sobrepasa los límites de tolerancia establecidos. Estos valores se le pueden atribuir a un error humano de medición o des calibración del equipo ya que la media de los 90 datos se encuentra por encima de este valor. Se puede apreciar una dispersión similar de los demás datos para los 3 lotes.

3.4.2.7 Sólidos totales. Son muy pocos los productos farmacéuticos formados por un solo componente ya que casi siempre se necesitan varios ingredientes para que la forma farmacéutica funcione de forma adecuada. Siempre que un producto contenga más de un componente será necesario que pase por una fase de mezclado o combinación durante su proceso de fabricación.

El objetivo del mezclado es asegurar una distribución del componente activo y un aspecto homogéneo o hacer que la forma farmacéutica libere el fármaco en el lugar adecuado y a la velocidad deseada. La variabilidad del grado de una mezcla se cuantifica a través de la desviación estándar de la media de un número de muestras. Al relacionar la desviación estándar con el tiempo se obtiene el índice de mezcla el cual es un parámetro utilizado para caracterizar el grado de mezcla alcanzado, es decir el grado de homogeneidad³⁵. El análisis de sólidos totales da información acerca de la distribución de las partículas sólidas en diferentes puntos de la mezcla, es decir, da información directamente sobre su homogeneidad. Para Romascol Complejo se calculó de la siguiente manera:

$$\text{Sólidos totales} = \frac{P_2 - P_v}{P_1 - P_v} \times 100\%$$

Donde,

Pv: Peso del crisol vacío

P1: Peso del crisol + 10g de producto

P2: Peso del crisol después de secado

³⁵ Q.F.B Díaz Nanclares, Ma.de Guadalupe. Mezclado de Sólidos Teconología Farmacéutica I. Febrero 2005.

❖ Estadística Básica

Tabla 8. Estadística básica para atributo sólidos totales

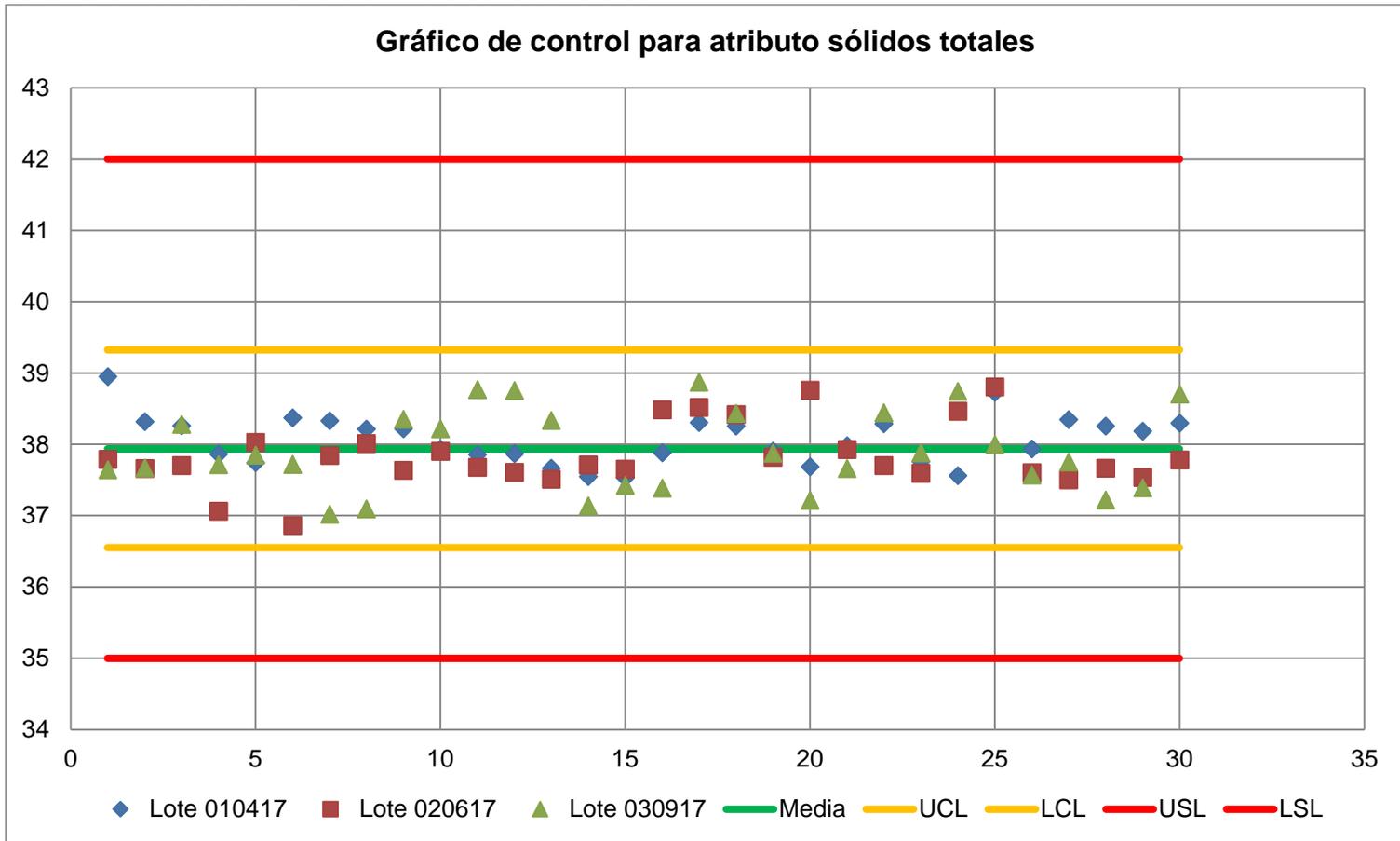
Lote	Lote 010417	Lote 020617	Lote 030917
Límite superior		35%	
Límite inferior		42%	
Media	38,0453	37,83938	37,90268
Desviación estándar	0,3028	0,44465	0,55957
Coefficiente de Variación	0,7958	1,17509	1,47632
Intervalo de confianza	37,93% - 38,15%	37,67% - 38,00%	37,69% - 38,11%

Los resultados obtenidos para el atributo sólidos totales muestran que la media de los datos obtenidos por lote está entre 37,9 y 38 siendo conformes con la especificación de calidad. Demuestran baja variabilidad de acuerdo a la desviación estándar que es menor a 1 indicando que son cercanas a la media. Los coeficientes de variación de los lotes 020617 y 030917 son mayores a 1 indicando heterogeneidad de los valores mientras que el lote 010417 indica homogeneidad. El intervalo de confianza calculado para cada caso se encuentra dentro de los límites de especificación.

La carta de control muestra la dispersión de los datos lo cuales no sobrepasan los límites de control calculados, ni los de tolerancia establecidos indicando la efectividad del método de análisis utilizado y la homogeneidad en las mediciones.

❖ Gráfico de control

Gráfica 5. Gráfico de control de atributo sólidos totales



❖ ANOVA de un factor

$$H_0 = \mu_{L1} = \mu_{L2} = \mu_{L3}$$

- Si valor $p < \alpha$ rechazo H_0
- Si valor $p > \alpha$ acepto H_0

Tabla 9. Resumen de datos para ANOVA

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Columna 1	30	1141,3597	38,0453	0,0917
Columna 2	30	1135,1814	37,8394	0,1977
Columna 3	30	1137,0805	37,9027	0,3131

Tabla 10. Análisis de varianza ANOVA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0,66766557	0,3338	1,6623	0,1957	3,1013
Dentro de los grupos	17,47231758	0,2008			
Total	18,13998315				

El valor P (probabilidad) = 0,1957 > alfa 0,05 no hay diferencia significativa en la valoración del contenido de sólidos totales para los 3 lotes fabricados de manera consecutiva del producto Romascol complejo Jarabe.

Según el análisis ANOVA, con la aceptación de la hipótesis nula se concluye que no hay diferencia significativa en la valoración del contenido de sólidos totales para los tres lotes fabricados de manera consecutiva del producto Romascol complejo Jarabe. La capacidad de este proceso para no ser afectado por variaciones pequeñas es alta, y además da información acerca del índice de homogeneidad estableciendo que la mezcla es uniforme y cumple con las especificaciones.

3.4.2.8 Índices de capacidad

Tabla 11. Índices de capacidad

Atributo		pH	Densidad (g/ml)	Contenido de sacarosa (% Brix)	Llenado mínimo (ml)	Sólidos totales (%)
	Mínimo	5,50	1,08	29,50	119	35
ESPECIFICACIONES	Nominal	6,50	1,13	30,00	120	39
	Máximo	7,50	1,18	31,50	121	42
Límite de control superior (LSC)		6,56	1,134	31,21	120,24	39,32
Límite de control inferior (LIC)		5,79	1,129	30,40	119,75	36,55
Índice Cp		2,58	17,76	2,50	4,06	2,52
Índice Cpk		1,74	17,18	1,73	4,03	2,12

El Cp y Cpk calculado muestran que el proceso tiene la capacidad de cumplir las especificaciones pre establecidas para la producción del medicamento. Si bien el criterio de aceptación es 1,33 se ve que para el caso de la densidad los valores son mayores a 10. Se dice que tiene calidad seis sigma, es decir que la variabilidad de este atributo de calidad tiene una probabilidad de ocurrencia muy baja y la dispersión de los datos con respecto al intervalo es baja. Mientras que los demás valores se encuentran en clasificación adecuada siendo satisfactorio para la validación.

3.4.2.9 Análisis interlotes

Se muestra a continuación el análisis estadístico interlotes:

Tabla 12. Análisis interlotes de los atributos

Atributo	Criterio de aceptación	Resultado interlote
Densidad	1,08 g/ml - 1,18 g/ml	1,1317
	Desviación estándar	0,0005
	% CV	0,0470
	Intervalo de Confianza	1,1311 g/ml - 1,1323 g/ml
pH	5,50 - 7,50	6,1740
	Desviación estándar	0,1438
	% CV	2,3289
	Intervalo de Confianza	6,01 - 6,33
Contenido de sacarosa	29,5% - 31,5%	30,8056
	Desviación estándar	0,0342
	% CV	0,1111
	Intervalo de Confianza	30,76%- 30,84%
Llenado mínimo	119ml - 121ml	119,9926
	Desviación estándar	0,0129
	% CV	0,0108
	Intervalo de Confianza	119,97 ml - 120,00 ml
Sólidos totales	35% - 42%	37,9291
	Desviación estándar	0,1055
	% CV	0,2781
	Intervalo de Confianza	37,80% - 38,04%

De acuerdo a lo anterior se establece que los parámetros de validación analizados para cada atributo de calidad afectado por las variables críticas se encuentra en control y presenta variaciones mínimas, además los valores no sobrepasan los límites especificados,

4. DOCUMENTOS GENERADOS

Los documentos generados durante el desarrollo de la validación del proceso de producción del medicamento Romascol Complejo Jarabe fueron:

Cuadro 22. Documentos generados en proceso de validación Romascol Complejo

Documento	Descripción
Procedimiento de validación de productos fitoterapéuticos	Este documento contiene las directrices que rigen la realización de una validación para los productos fitoterapéuticos dentro de la compañía.
Protocolo de validación del producto fitoterapéutico Romascol Complejo	El protocolo de validación es un plan documentado que describe como investigar la fiabilidad y reproducibilidad del proceso de manufactura.
Protocolos de calificación de instalación	Los protocolos de calificación de instalación del tren de equipos contienen las especificaciones que cada uno de ellos debe cumplir, evalúa su cumplimiento y verifica que éstos están en capacidad de operar.
Protocolos de calificación de operación	Los protocolos de calificación de operación del tren de equipos contienen los parámetros bajo los que cada uno de ellos debe operar, evalúa el comportamiento sin carga y verifica que éstos están en capacidad de ser utilizados en el proceso de producción.
Protocolos de calificación de desempeño	Los protocolos de calificación de desempeño del tren de equipos contienen evaluación del comportamiento de cada uno con carga, verifica que éstos funcionan siempre de la misma manera dando como resultado un producto que cumple con la especificaciones.

5. CONCLUSIONES

- Se realizó el diagnóstico del estado actual del proceso de producción de Romascol Complejo con respecto a lo establecido en las BPM. Se encontró que la compañía no cumple con el 9,19% de los requerimientos y son aquellos referentes a las validaciones de los procesos de producción, por esta razón se realizó previo a la validación la revisión y actualización de la documentación pertinente. Se actualizaron los procedimientos de manejo, limpieza y operación necesarios para iniciar las calificaciones. Se realizaron y se ejecutaron los protocolos de calificación IQ, OQ y DQ de cada equipo según los requerimientos evaluando también con parámetros estadísticos la operación y desempeño encontrando que todos cumplen sus funciones principales y las variaciones son mínimas. De esta manera se asegura que estos equipos son aptos para la producción de producto y no presentan efectos negativos en el desempeño y atributos de calidad del producto.
- Se establecen los parámetros de validación para el proceso de producción del medicamento Romascol Complejo jarabe por medio del análisis de causa y efecto de fallas (AMEF). Para este producto se establece que los principios activos se evalúan de manera cualitativa según la normatividad vigente para productos fitoterapéuticos al igual que en contenido de alcohol. Se define entonces a los sólidos totales como variable crítica principal que indica el índice de homogeneidad. Se establecen sólidos totales, pH, densidad, llenado mínimo y contenido de sacarosa como variables críticas evaluando la repetibilidad, reproducibilidad y capacidad. Demostrándose que el proceso conduce satisfactoriamente a los resultados de calidad esperados.
- Se genera la documentación del proceso de validación de Romascol Complejo jarabe consistente en protocolos e informes de cada etapa, evidenciando conformidad con los principios de las BPM verificando que el proceso es idóneo para producir productos que cumplan las especificaciones de calidad que satisfacen al cliente. Se valida el proceso de producción del medicamento Romascol Complejo en Laboratorios Remo S.A.S, siguiendo el plan maestro de validación de procesos vigente en la empresa que se fundamenta en los informes de la OMS y los lineamientos más recientes de la FDA (Guideline on general principles of process validation).

6. RECOMENDACIONES

- Teniendo en cuenta que el contenido de azúcar no está contemplado en los atributos de calidad de producto terminado con un rango específico y en este proyecto se estableció que es afectado por las variables críticas, se recomienda a la compañía considerar éste en el procedimiento de técnicas analíticas. Su comportamiento influye directamente en el índice de homogeneidad de la mezcla, su estabilidad y desempeño.
- A pesar de que el atributo llenado mínimo de encuentra contemplado en las técnicas analíticas para producto terminado, no tiene un rango establecido en dicha documentación, se recomienda a la compañía trabajar con el rango establecido en este proyecto para dicho atributo facilitando la evaluación cuantitativa de la unidades producidas en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

AGALLOCO, James y LINDBOE JR, William G. Validation of Oral/Topical Liquids and Semisolids. En: Validation of Pharmaceutical Processes, Third Edition. CRC Press, 2007. 417-427 p.

ALARCÓN RODRÍGUEZ, Ángela Liliana; BUITRAGO MARTÍNEZ, Laura Natalia y RODRÍGUEZ VILLAMIZAR, Rafael Enrique. Validación Del Proceso De Producción De Hidrocortisona Crema 1% En Anglopharma S.A. Bogotá, D.C.: Fundación Universidad de América, 2014.

ATTIMARAD, Mahesh, et al. High-performance thin layer chromatography: A powerful analytical technique in pharmaceutical drug discovery. En: PHARMACEUTICAL METHODS. vol. 2, no. 2, p. 71-75

BUSLIK, D. A Proposed Universal Homogeneity and Mixing Index. [Electronic(1)]:1973. 111-116

CECMED Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Principios Generales Para La Validación De Los Procesos En La Industria Farmacéutica. En: 1994. Regulación 5 p.

DELGADO HURTADO, Nayla A. Calificación De Instalación y Operación De Equipos De Fabricación De Productos Farmacéuticos. [Electronic(1)]. [Consultado el 9/5/2017 2017]. Disponible en: <http://159.90.80.55/tesis/000155541.pdf>

DURÁN, D. Análisis fisicoquímico de productos farmacéuticos en las diferentes etapas del proceso de la industria farmacéutica. En: UNIVERSIDAD DE CARABOBO. ESPAÑA. [EN LÍNEA].

FLORES JAIME, Juliana. Validación concurrente del proceso de Fabricación de tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg.

FORTES, C. S.; SILVA, C. y CAMARGO, E. E. S. Pharmaceutical Indication of Medicinal Plants and Phytotherapy. En: INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL, CHEMICAL & BIOLOGICAL SCIENCES. Oct. vol. 5, no. 4, p. 765-769

GAD, Shayne Cox. Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes. John Wiley & Sons, 2008.

GONZÁLEZ, C. Validación retrospectiva y control estadístico de procesos en la industria farmacéutica. En: UNIDAD DE PRÁCTICA PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO. UNIVERSIDAD DE CHILE.

GUTIÉRREZ BOUZÁN, M^a y DROGUET, Marta. La cromatografía de gases y la espectrometría de masas: identificación de compuestos causantes de mal olor. En: GUTIÉRREZ, MC; DROGUET, M." LA CROMATOGRAFÍA DE GASES y LA ESPECTROMETRÍA DE MASAS: IDENTIFICACIÓN DE COMPUESTOS CAUSANTES DE MAL OLOR".BOLETÍN INTEXTER, JULIOL 2002, NÚM.122, p.35-41.

INSTITUTO COLOMBIANO DE NORMAS TÉCNICAS Y CERTIFICACIÓN. Documentación. Presentación de tesis, trabajos de grado y otros trabajos de investigación. NTC 1486. Sexta actualización. Bogotá: El Instituto, 2008, p. 1-42

------. Referencias bibliográficas, contenido, forma y estructura. NTC 5613. Bogotá: El Instituto, 2008, p.1-38

------. Referencias documentales para fuentes de informaciones electrónicas. NTC 4490. Bogotá: El Instituto, 1998, p.1-27

ISISRO QUISPE, Delia Araceli. Validación Concurrente Del Proceso De Fabricación De Las Tabletas De Glibenclamida 5mg.. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. [Consultado el 9/14/2017]. Disponible en: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/1086/1/Isidro_qd.pdf

Katz, Paula & Campbell, Cliff. FDA Process Validation Guidance: Process Validation Revisited.. [Consultado el 2/28/2017]. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/UCM334568.pdf>

Laboratorios Remo S.A.S. VALIDACION DEL PROCESO DE FABRICACION ROMASCOL COMPLEJO JARABE.

Laboratorios Remo S.A.S.. [Consultado el 1/27/2017]. Disponible en: <http://laboratoriosremo.com/>

MALDONADO, Ronald y GRAZIANI, Lucía. Herramientas estadísticas de la calidad para la diagnosis: estudio de un caso en la industria de productos cárnicos. En: INTERCIENCIA. vol. 32, no. 10,

MEZA VEGA, John Guillermo y GÓMEZ SAAVEDRA, Eduardo. Validación del proceso de manufactura y envase para el producto Calmadex solución inyectable en Vecol SA.

MILLER, Jane Charlotte y MILLER, James N. Estadística Para Química Analítica. 1993.

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. Resolución 1160 2016. (06/04/16). <https://www.invima.gov.co/resoluciones-en->

medicamentos/resoluciones/medicamentos/resoluci%C3%B3n-1160-de-2016-pdf/detail.html.,2016.

MONTGOMERY,Douglas C. Introduction to Statistical Quality Control. John Wiley & Sons, 2007.

NAPOLITANO,Horacio. Diseño de experimentos. En: JOURNAL ARTICLE.

ORLANDONI MERLI, Giampaolo. Gestión de la calidad: Control estadístico y Seis Sigma. En: TELOS. vol. 14, no. 2,

PATEL,Mr T. K. Process Validation of Liquid Suspension. [Electronic(1)]:

Q.F.B Díaz Nanclares, Ma.de Guadalupe. Mezclado de Sólidos Teconología Farmacéutica I. Febrero 2005.

RAE,Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. En: VIGÉSIMA SEGUNDA EDICIÓN.DISPONIBLE EN LÍNEA EN [HTTP://www.RAE.es/rae.HTML](http://www.RAE.es/rae.HTML).

Romascol Complejo Syrup 8% 6% 1.5% De Colombia. [Consultado el 5/13/20172017]. Disponible en: http://www.vademecum.es/equivalencia-lista-romascol+complejo+syrup+8%25+6%25+1.5%25-colombia-a06ab57-co_1

RUBIO-BONILLA,Maria V.; LONDONO,Roberto y RUBIO,Arcesio. Liquid Dosage Forms. En: PHARMACEUTICAL SCIENCES ENCYCLOPEDIA.

Rudolph JS. Validation of Solid Dosage Forms. Pages 167-190

En: Berry IR y Nash R. Pharmaceutical Process Validation. New York: Marcel Dekker: 1993.

TARALLO,Stephen C. Validation in a Small Pharmaceutical Company.

VERGES,E. Formas Farmacéuticas. En: MALGOR LA, VALSECIA ME; FARMACOLOGÍA MÉDICA. p. 175-176

WALPOLE,Ronald E.; MYERS,Raymond H. y MYERS,Sharon L. Probabilidad y Estadística Para Ingenieros. Pearson Educación, 1999.

World Health Organization. Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 34o informe.

World Health Organization. Forty-fifth report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations.

Colombia. Ministerio de Salud. Invima. (2002). Manual de normas técnicas de calidad. Guía técnica de análisis.

ANEXOS

ANEXO A
PROCEDIMIENTO DE VALIDACIÓN DE PRODUCTOS FITOTERAPÉUTICOS
(Ver CD)

ANEXO B
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PRODUCTO FITOTERAPÉUTICO
ROMASCOL COMPLEJO
(Ver CD)

ANEXO C
PROTOCOLOS DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN
(Ver CD)

ANEXO D
PROTOCOLOS DE CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN
(Ver CD)

ANEXO E
PROTOCOLOS DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO
(Ver CD)

ANEXO F
TÉCNICA ANALÍTICA DE SELECTIVIDAD PARA PRINCIPIOS ACTIVOS
(Ver CD)

ANEXO G
TÉCNICA ANALÍTICA PARA CONTENIDO DE ALCOHOL
(Ver CD)

ANEXO H
REPORTE DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DE
ROMASCOL COMPLEJO
(Ver CD)

 Fundación Universidad de América	FUNDACIÓN UNIVERSIDAD DE AMÉRICA	Código:
	PROCESO: GESTIÓN DE BIBLIOTECA	Versión 0
	Autorización para Publicación en el Repositorio Digital Institucional – Lumieres	Julio - 2016

AUTORIZACIÓN PARA PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL LUMIERES

Yo **Carolina Mora Cañón** en calidad de titular de la obra **Validación del proceso de producción de un producto fitoterapéutico en un laboratorio farmacéutico**, elaborada en el año 2016, autorizo al **Sistema de Bibliotecas de la Fundación Universidad América** para que incluya una copia, indexe y divulgue en el Repositorio Digital Institucional – Lumieres, la obra mencionada con el fin de facilitar los procesos de visibilidad e impacto de la misma, conforme a los derechos patrimoniales que me corresponde y que incluyen: la reproducción, comunicación pública, distribución al público, transformación, en conformidad con la normatividad vigente sobre derechos de autor y derechos conexos (Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, entre otras).

Al respecto como Autor manifiesto conocer que:

- La autorización es de carácter no exclusiva y limitada, esto implica que la licencia tiene una vigencia, que no es perpetua y que el autor puede publicar o difundir su obra en cualquier otro medio, así como llevar a cabo cualquier tipo de acción sobre el documento.
- La autorización tendrá una vigencia de cinco años a partir del momento de la inclusión de la obra en el repositorio, prorrogable indefinidamente por el tiempo de duración de los derechos patrimoniales del autor y podrá darse por terminada una vez el autor lo manifieste por escrito a la institución, con la salvedad de que la obra es difundida globalmente y cosechada por diferentes buscadores y/o repositorios en Internet, lo que no garantiza que la obra pueda ser retirada de manera inmediata de otros sistemas de información en los que se haya indexado, diferentes al Repositorio Digital Institucional – Lumieres de la Fundación Universidad América.
- La autorización de publicación comprende el formato original de la obra y todos los demás que se requiera, para su publicación en el repositorio. Igualmente, la autorización permite a la institución el cambio de soporte de la obra con fines de preservación (impreso, electrónico, digital, Internet, intranet, o cualquier otro formato conocido o por conocer).
- La autorización es gratuita y se renuncia a recibir cualquier remuneración por los usos de la obra, de acuerdo con la licencia establecida en esta autorización.
- Al firmar esta autorización, se manifiesta que la obra es original y no existe en ella ninguna violación a los derechos de autor de terceros. En caso de que el trabajo haya sido financiado por terceros, el o los autores asumen la responsabilidad del cumplimiento de los acuerdos establecidos sobre los derechos patrimoniales de la obra.
- Frente a cualquier reclamación por terceros, el o los autores serán los responsables. En ningún caso la responsabilidad será asumida por la Fundación Universidad de América.
- Con la autorización, la Universidad puede difundir la obra en índices, buscadores y otros sistemas de información que favorezcan su visibilidad.

Conforme a las condiciones anteriormente expuestas, como autor establezco las siguientes condiciones de uso de mi obra de acuerdo con la **licencia Creative Commons** que se señala a continuación:

 Fundación Universidad de América	FUNDACIÓN UNIVERSIDAD DE AMÉRICA	Código:
	PROCESO: GESTIÓN DE BIBLIOTECA	Versión 0
	Autorización para Publicación en el Repositorio Digital Institucional – Lumieres	Julio - 2016

	Atribución- no comercial- sin derivar: permite distribuir, sin fines comerciales, sin obras derivadas, con reconocimiento del autor.	<input checked="" type="checkbox"/>
	Atribución – no comercial: permite distribuir, crear obras derivadas, sin fines comerciales con reconocimiento del autor.	<input type="checkbox"/>
	Atribución – no comercial – compartir igual: permite distribuir, modificar, crear obras derivadas, sin fines económicos, siempre y cuando las obras derivadas estén licenciadas de la misma forma.	<input type="checkbox"/>

Licencias completas: http://co.creativecommons.org/?page_id=13

Siempre y cuando se haga alusión de alguna parte o nota del trabajo, se debe tener en cuenta la correspondiente citación bibliográfica para darle crédito al trabajo y a su autor.

De igual forma como autor autorizo la consulta de los medios físicos del presente trabajo de grado así:

AUTORIZO	SI	NO
La consulta física (sólo en las instalaciones de la Biblioteca) del CD-ROM y/o Impreso	x	
La reproducción por cualquier formato conocido o por conocer para efectos de preservación	x	

Información Confidencial: este Trabajo de Grado contiene información privilegiada, estratégica o secreta o se ha pedido su confidencialidad por parte del tercero, sobre quien se desarrolló la investigación. En caso afirmativo expresamente indicaré, en carta adjunta, tal situación con el fin de que se respete la restricción de acceso.	SI	NO
		x

Para constancia se firma el presente documento en Bogotá, a los 02 días del mes de Noviembre del año 2017.

EL AUTOR:

Autor

Nombres	Apellidos
Carolina	Mora Cañón
Documento de identificación No	Firma
1026583770	