

**VALIDACIÓN DEL PROCESO DE MANUFACTURA DE UNA FORMA
FARMACÉUTICA EN SUSPENSIÓN EN LABORATORIOS REMO S.A.S**

CRISTIAN FERNEY ÁLVAREZ MUÑOZ

**FUNDACIÓN UNIVERSIDAD DE AMÉRICA
FACULTAD DE INGENIERÍAS
PROGRAMA DE INGENIERÍA QUÍMICA
BOGOTÁ D.C.
2018**

**VALIDACIÓN DEL PROCESO DE MANUFACTURA DE UNA FORMA
FARMACÉUTICA EN SUSPENSIÓN EN LABORATORIOS REMO S.A.S**

CRISTIAN FERNEY ÁLVAREZ MUÑOZ

**Proyecto integral de grado para obtener el título de
INGENIERO QUÍMICO**

**Director
GUILLERMO ALFONSO LÓPEZ CAITA
Químico Farmacéutico**

**FUNDACIÓN UNIVERSIDAD DE AMÉRICA
FACULTAD DE INGENIERÍAS
PROGRAMA DE INGENIERÍA QUÍMICA
BOGOTÁ D.C.
2018**

Nota de aceptación

Elizabeth Torres Gámez
Firma del presidente del jurado

Diana Morales
Jurado 1

Leonardo De Jesús Herrera
Jurado 2

Bogotá D.C., Agosto 2018

DIRECTIVAS FUNDACIÓN UNIVERSIDAD DE AMÉRICA

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 Postgrados

Dra. ANA JOSEFA HERRERA VARGAS

Decano Facultad de Ingenierías

Dr. JULIO CESAR FUENTES ARISMENDI

Director programa Ingeniería química

Dr. LEONARDO DE JESÚS HERRERA GUTIÉRREZ

La responsabilidad de los conceptos emitidos en este escrito es exclusiva de sus autores. El trabajo del grado desarrollado se realizó con fines académicos como requisitos para optar al título de ingeniero químico.

No es grande el que siempre triunfa, sino el que jamás se desalienta...

*A mis padres,
que sencillamente lo han dado todo por mi...*

AGRADECIMIENTOS

El amor recibido, la dedicación y la paciencia con la que cada día se preocupaban mis padres por mi avance a nivel profesional y desarrollo de este trabajo, es simplemente único y se refleja en la vida de un hijo.

Gracias a ellos por ser los principales promotores de mis sueños, gracias a ellos por cada día confiar y creer en mí y en mis expectativas, gracias a mi madre por estar dispuesta a acompañarme desde la distancia y darme todas las facilidades y comodidades para lograr este objetivo; gracias a mi padre por siempre desear y anhelar lo mejor para mi vida, gracias por cada consejo y por cada una de sus palabras que me han guiado desde siempre.

No ha sido sencillo el camino hasta ahora, pero gracias a sus aportes, a su amor, a su inmensa bondad y apoyo, lo complicado de lograr esta meta se ha notado menos.

A Laboratorios REMO S.A.S., por la oportunidad brindada de desarrollar este proyecto; a todo el personal directivo y operativo de la compañía por el tiempo y dedicación para la elaboración de este trabajo.

A la profesora Elizabeth Torres Gámez, por apoyarme y entregarme parte de sus conocimientos, su gran vocación de servicio. Gracias por darme las oportunidades académicas que permitieron desarrollar este trabajo.

El paso por esta etapa me permitió conocer gente muy valiosa, y esas son las cosas que verdaderamente perduran en el tiempo.

Gracias a la vida por este nuevo triunfo, gracias a todas las personas que me apoyaron y creyeron en mí y en la realización de este proyecto.

CONTENIDO

	pág
INTRODUCCIÓN	20
OBJETIVOS	21
1. GENERALIDADES	22
1.1 LABORATORIOS REMO S.A.S	22
1.1.1 Misión	22
1.1.2 Visión	22
1.2 MARCO TEÓRICO	22
1.2.1 Validación.	22
1.2.2 Tipos de validación	23
1.2.3 Etapas de la validación de procesos	24
1.2.3.1 Etapa 1 - Diseño del proceso	24
1.2.3.2 Etapa 2 - Calificación de proceso.	24
1.2.3.3 Etapa 3 - Verificación continua del proceso.	26
1.2.4 Formas farmacéuticas	26
1.2.4.1 Formas farmacéuticas líquidas	26
1.2.5 Productos en suspensión	27
1.2.6 Aspectos críticos del proceso de manufactura de formas farmacéu- ticas líquidas	28
1.2.6.1 Planta física	28
1.2.6.2 Equipos	28
1.2.6.3 Composición de la formulación	29
1.2.6.4 Efectos del Calor	30
1.2.6.5 Calidad microbiológica	31
1.2.6.6 Llenado y envasado	32
1.3 MARCO LEGAL	33
1.3.1 Resolución 1160 de 2016	33
1.4 PRODUCTO FINOXAL SUSPENSIÓN	34
1.5 PROCESO DE FABRICACIÓN DEL PRODUCTO FINOXAL SUSPENSIÓN EN LABORATORIOS REMO S.A.S	36
1.5.1 Orden de adición de materias primas.	37
1.5.1.1 Humectación de la CMC. Sódica.	37
1.5.1.2 Preparación de la disolución de parabenos.	37
1.5.1.3 Preparación de la mezcla de Sorbitol y Tween 80.	37
1.5.1.4 Agitación en tanque principal	37
1.5.1.5 Envasado y tapado de frascos	37
1.5.1.6 Acondicionamiento	38

1.5.2 Instalaciones de producción	39
1.5.2.1 División de la planta de producción	39
1.5.3 Personal de producción	39
1.5.4 Equipos involucrados en el proceso de fabricación	40
1.5.5 Equipos involucrados en los controles de producto terminado	42
2. DIAGNÓSTICO DEL PROCESO DE MANUFACTURA	44
2.1 SITUACIÓN ACTUAL	44
2.2 ASPECTOS FAVORABLES Y DESFAVORABLES DE LA VALIDACIÓN RETROSPECTIVA DE PROCESOS	50
2.3 METODOLOGÍA DE LA VALIDACIÓN	51
2.4 REQUISITOS DE VALIDACIÓN	54
2.4.1 Acerca del proceso y las técnicas utilizadas	54
2.4.2 Acerca del personal operario de producción	55
2.4.3 Acerca de los equipos utilizados	55
2.4.3.1 Calificación de instalación (IQ)	55
2.4.3.2 Calificación de operación (OQ)	56
2.4.3.2 Calificación de desempeño (PQ)	58
3. VALIDACIÓN DEL PROCESO DE MANUFACTURA DEL PRODUCTO FINOXAL SUSPENSIÓN	59
3.1 FUENTES DE INFORMACIÓN	59
3.1.1 Batch record	59
3.1.2 Certificados de análisis de producto terminado	59
3.2 PARÁMETROS DE VALIDACIÓN	60
3.2.1 Reproducibilidad	60
3.2.1.1 Estadística matemática	61
3.2.1.2 Estadística descriptiva	62
3.2.1.3 Cartas o Gráficos de control	62
3.2.2 Índice de capacidad	63
3.3 DETERMINACIÓN DE VARIABLES CRÍTICAS DEL PROCESO	65
3.3.1 Análisis de riesgo del proceso	65
3.3.2 Análisis de causa y efectos de fallas (AMEF)	66
3.3.3 Etapas críticas para la validación del proceso	72
3.4 PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO	73
3.4.1 Producto	73
3.4.1.1 Fórmula maestra	73
3.4.1.2 Identificación de las etapas de manufactura	74
3.4.2 Selección de atributos a estudiar estadísticamente	74
3.4.3 Límites de especificación USL/LSL	75
3.4.4 Límites de control de proceso LIC/LSC	75

3.4.5 Criterios de aceptación para los estudios de capacidad	75
3.5 EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN	75
3.5.1 Evaluación de equipos	76
3.5.2 Evaluación de metodologías analíticas de valoración de principio activo	76
3.5.3 Evaluación de áreas	76
3.5.4 Evaluación de operarios	76
3.5.5 Resultados	76
3.5.5.1 Valoración del principio activo	76
3.5.5.2 pH	79
3.5.5.3 Densidad	81
3.5.5.4 Viscosidad	84
3.5.5.5 Índices de capacidad	87
3.6 Verificación de las no conformidades solventadas	97
4. DOCUMENTOS GENERADOS	99
5. CONCLUSIONES	100
6. RECOMENDACIONES	101
BIBLIOGRAFÍA	102
ANEXOS	104

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Tabla de evaluación del nivel de riesgo de seguridad (SRL)	69
Tabla 2. Cuadro de evaluación del Nivel de Riesgo	70

LISTA DE CUADROS

	pág.
Cuadro 1. Excipientes farmacéuticos para soluciones	30
Cuadro 2. Características del Finoxal Suspensión.	34
Cuadro 3. Especificaciones de atributos críticos de calidad para el producto terminado	35
Cuadro 4. Funciones de personal en Laboratorios Remo	39
Cuadro 5. Equipos involucrados en el proceso de producción	40
Cuadro 6. Equipos para análisis de producto terminado	43
Cuadro 7. Lista de verificación de cumplimiento de las BPM	45
Cuadro 8. Pruebas involucradas en la fase de calificación IQ	56
Cuadro 9. Pruebas involucradas en la fase de calificación OQ	57
Cuadro 10. Cálculo de límites en cartas de control	63
Cuadro 11. Cálculo de los índices de capacidad	64
Cuadro 12. Interpretación de los índices de capacidad de proceso	64
Cuadro 13. Severidad de fallas	68
Cuadro 14. Escala de clasificación de la probabilidad de ocurrencia	68
Cuadro 15. Escala de clasificación de la probabilidad de detección	69
Cuadro 16. Análisis de riesgos para las etapas de manufactura	71
Cuadro 17. Variables críticas y atributos para la validación del proceso de manufactura	73
Cuadro 18. Parámetros del proceso	74
Cuadro 19. Materias primas descritas en el máster de productos de la compañía	74
Cuadro 20. Evaluación de equipos	76
Cuadro 21. Resultado de la estadística matemática para la valoración de principio activo del Finoxal Suspensión	78
Cuadro 22. Resultado de la estadística matemática para pH	80
Cuadro 23. Resultado de la estadística matemática para densidad	83
Cuadro 24. Resultado de la estadística matemática para viscosidad	85
Cuadro 25. Confrontación de los datos analizados y el lote pilote actual	97
Cuadro 26. No conformidades solventadas pertinentes al diagnóstico	98
Cuadro 27. Documentos generados en el proceso de validación	99

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. Diagrama general de fabricación de Finoxal Suspensión	36
Figura 2. Orden de adición de materias primas para el proceso	38
Figura 3. Resumen de criterios para la selección de productos a validar retrospectivamente	52
Figura 4. Metodología de la validación	53
Figura 5. Diagrama de espina de pescado para identificar parámetros con impacto potencial en el proceso	67

LISTA DE GRAFICAS

	pág.
Gráfica 1. Gráfico de control para la valoración de principio activo	79
Gráfica 2. Gráfico de control de atributo pH	81
Gráfica 3. Gráfico de control de atributo densidad	84
Gráfica 4. Gráfico de control de atributo viscosidad	87
Gráfica 5. Análisis de capacidad del proceso I	89
Gráfica 6. Análisis de capacidad del proceso II	90
Gráfica 7. Análisis de capacidad del proceso III	91
Gráfica 8. Análisis de capacidad del proceso IV	92
Gráfica 9. Análisis de capacidad del proceso V	94
Gráfica 10. Análisis de capacidad del proceso VI	95
Gráfica 11. Análisis de capacidad del proceso VII	96
Gráfica 12. Análisis de capacidad del proceso VIII	97

LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo A. Protocolo de validación del producto Finoxal Suspensión	105
Anexo B. Instructivo de manufactura Finoxal Suspensión 90 Litros	106
Anexo C. Técnica analítica Finoxal Suspensión	107
Anexo D. Especificaciones técnicas Finoxal Suspensión	108

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
CMC: Carboximetil celulosa.

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.

CAPACIDAD DE PROCESO: es la habilidad del proceso para mantenerse dentro de límites de variación establecidos para el producto. Para determinarla se llevan a cabo las pruebas y/o ensayos necesarios para determinar los parámetros o variables críticas que puedan afectar los resultados del proceso y a su vez se determinan también los límites dentro de los cuales pueden variar estos parámetros con el fin de obtener resultados satisfactorios.

ESTABILIDAD: aptitud de un principio activo o de un medicamento, de mantener en el tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones establecidas, en relación a su identidad, concentración o potencia, calidad, pureza y apariencia física.

EXCIPIENTE: aplicable a los medicamentos y las preparaciones farmacéuticas a base de recurso. Es aquel compuesto o mezcla de compuesto que, en las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, no presenta actividad farmacológica significativa.

PLAN DE VALIDACIÓN: plan documentado (plan de validación maestro) que describe las normas, la base teórica, las estrategias y los métodos empleados para validar un sitio, proceso o producto. El plan se puede usar a modo de resumen para ejecutivos de una empresa, o bien para dar a conocer un proyecto de validación a personal de instituciones normativas. El plan debe determinar responsabilidades, así como el equipo y los procesos que requieren certificación o validación. También puede incluir el cronograma de un proceso general.

RESUMEN

La validación del proceso de manufactura del producto Finoxal Suspensión se realizó con el apoyo de 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 se realizó, además, siguiendo las directrices proporcionadas por la FDA (Food and Drug Administration) y la OMS (Organización Mundial de la Salud).

Para llevar a cabo el diagnóstico del proceso de manufactura del producto se revisó la documentación existente, indagando información pertinente a la 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.

Para la realización de la validación retrospectiva se analizaron las etapas de fabricación y las características químicas y físicas finales de cada producto. Estas últimas dan cuenta de la variabilidad intrínseca a la cual está sujeto un proceso de elaboración, por lo que el control estadístico de ellas, permitirá tener un control estadístico del proceso de en sí.

Los resultados arrojaron que el proceso de fabricación es constante en el tiempo y que la variabilidad existente interlote no es significativa.

Se realizó el protocolo de validación y se ejecutó obteniendo los resultados necesarios para el análisis de validación del proceso productivo.

El presente trabajo cobra utilidad cuando se analiza desde la perspectiva de ser un aporte a la implementación de este tipo de validación como una herramienta nueva de trabajo para la compañía, considerando que se trata de una metodología sencilla, económica y útil en el mejoramiento continuo de las especificaciones de calidad.

INTRODUCCIÓN

Entidades regulatorias como la FDA proporciona pautas para el desarrollo y fabricación de medicamentos. Es así como la validación de procesos mediante el nuevo concepto de “ciclo vida” y el uso de herramientas estadísticas aporta un alto grado de seguridad y calidad a los productos.

Actualmente en Colombia se encuentra el, INVIMA ente regulador encargado de verificar el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura. En tal sentido, este proyecto busca validar el proceso de fabricación de Finoxal Suspensión en LABORATORIOS REMO S.A.S. (objetivo general de este trabajo) y requisito indispensable para obtener su recertificación de BPM.

La validación de procesos de producción en laboratorios farmacéuticos es de gran importancia en la industria pues 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.

En ocasiones existen operaciones en que la validación prospectiva no es aplicable, lo cual no quiere decir que el producto salga al mercado sin que estas operaciones hayan sido debidamente validadas. En esos casos es necesario llevar a cabo la validación retrospectiva antes de registrar el producto, o sea, retrospectivo es el enfoque que se utilizó para obtener la evidencia científica de que el proceso está bajo control, lo cual no quiere decir que el producto salga al mercado sin esa evidencia.

En la industria farmacéutica es indiscutible la exigencia y estrictas regulaciones que deben tener los procesos para garantizar la calidad a sus productos, donde deben cumplir con las características esperadas para satisfacer las necesidades del consumidor por esta razón, se hace necesaria ejecutar un proceso de validación de manufactura.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Validar el proceso de fabricación de una forma farmacéutica en suspensión de vía oral en Laboratorios Remo S.A.S.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Diagnosticar el proceso actual de fabricación.
- Establecer los procesos de validación de productos en suspensión de acuerdo al diagnóstico del proceso.
- Determinar los parámetros de validación del proceso de fabricación.
- Generar la documentación de 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. Según la FDA, La validación de procesos es establecer evidencia documentada que proporciona un alto grado de seguridad de que un proceso específico, consistentemente produce un producto que cumple las especificaciones y características de calidad predeterminados. 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 dado que las compañías no utilizaban los componentes que se requerían y, además, eran adulterados trayendo consecuencias desastrosas para los consumidores². 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 consumidor³. Según la resolución 1160 de 2016, las buenas prácticas de manufactura son

¹ Laboratorios Remo S.A.S. [Consultado el 1/29/2018]. Disponible en: <http://laboratoriosremo.com/>

² 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.

³ MEZA VEGA, John Guillermo y GÓMEZ SAAVEDRA, Eduardo. Validación del proceso de manufactura y envase para el producto Calmadex solución inyectable en Vecol SA.

el conjunto de normas, procesos y procedimientos técnicos, cuya aplicación debe garantizar la fabricación uniforme y controlada de cada lote de producción, de 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 envases⁴. Actualmente en Colombia se encuentra el, INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos), encargado de verificar el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura y de autorizar y controlar la comercialización y fabricación de medicamentos y alimentos

La validación es necesaria en vista de que verifica si el producto cumple con los estándares de calidad predeterminados, lo que es realmente importante en todas las instalaciones farmacéuticas. Además, también establece que la instalación cumple con las pautas actuales de buenas prácticas de manufactura (BPM) establecidas por los organismos reguladores interesados para la industria farmacéutica, que en este caso se delegan al INVIMA.

1.2.2 Tipos de validación

- Validación prospectiva. Validación que se lleva a cabo durante la etapa de desarrollo del producto, en la cual se realiza un análisis de riesgo de cada etapa del proceso, que son luego evaluados a fin de determinar qué pasos pueden llevar a situaciones críticas.
- 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 de validación requiere la aplicación de ensayos analíticos y supervisión del proceso⁵.
- 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 proceso⁵. Se aplica para productos que ya se encuentran en el mercado y no han sido validados anteriormente.

⁴ 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-2016pdf/detail.html>,2016.

⁵ MEZA VEGA, John Guillermo y GÓMEZ SAAVEDRA, Eduardo. Validación del proceso de manufactura y envase para el producto Calmadex solución inyectable en Vecol SA.

1.2.3 Etapas de la validación de procesos. Para lograr detectar y evaluar las fuentes de variación del proceso de manufactura, identificar su impacto sobre la calidad del producto final y así proceder a mitigar los fallos dependiendo del riesgo que representen, es de vital importancia diferenciar las etapas que componen la validación. 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 una de verificación.

1.2.3.1 Etapa 1 - Diseño del proceso. Inicialmente es necesario distinguir las variables que afectan de manera significativa el proceso, asociándolas con operaciones unitarias y definir los límites operativos y métodos de control para solventar las no conformidades que se puedan presentar. El objetivo principal en esta etapa es diseñar un proceso que cumpla con los atributos de calidad establecidos por los organismos de control. De esta manera se tiene:

- **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 equipos⁶.
- **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 preestablecidas⁶.

1.2.3.2 Etapa 2 - Calificación de proceso. Para garantizar que todas las instalaciones, equipos y sistemas funcionan de manera adecuada y conforme con la obtención de un producto de calidad que cumpla con las especificaciones del proceso productivo se hace necesaria esta etapa. Esta sección del proceso de validación suele ser crítica, por lo que dependiendo de la meticulosidad con la que se realiza, se asegura que los lotes estudiados estarán en las mismas condiciones que cualquier otro lote producido y comercializado por la compañía.

Para las BPM, en la etapa de calificación de proceso se debe contemplar:

⁶ 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.

- 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 documentada⁷.
- 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 necesaria⁸.
- 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 extremas⁸.
- Calificación de desempeño (PQ): En esta fase el objetivo clave es demostrar que el proceso producirá de manera consistente un producto aceptable bajo condiciones normales de operación⁹. Dicho de otra manera, es la evidencia documentada de que un proceso específico genere un producto que reúna sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados.

⁷ 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.

⁸ 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.

⁹ D. JACOBSON, Elizabeth, Ph. D., GHTF Chair. Orientación de Validación de Proceso. The Global Harmonization Task Force. Junio 29,1999. [Consultado el 2/14/2018]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/sg3_n99_10_spa.pdf

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 continúan pueden ser el punto de partida para futuras mejoras y optimización de procesos aumentando su calidad, capacidad de producción y competitividad¹⁰.

Cuando dichos datos de monitoreo sobre las características de calidad demuestran una tendencia negativa, se debe estudiar la causa, tomar una acción correctiva y si no se observa un cambio significativo conforme al análisis, debe considerarse una revalidación.

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 gaseoso¹¹.

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

¹⁰ 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.

¹¹ VERGES, E. Formas Farmacéuticas. En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica. p. 175-176

de organización en el proceso de manufactura para prolongar la estabilidad hasta por lo menos la fecha de vencimiento.

Las formas farmacéuticas líquidas son una de las preferidas actualmente por el paciente, que encuentra en esta forma de dosificación buenas características organolépticas, y facilidad de administración.

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)¹².

Dentro de las formas farmacéuticas líquidas se encuentran entre otras, aquellas administradas por vía oral, tópica y en otras formas de administración que incluyen oftálmicas y óticas, que a su vez pueden ser en solución, emulsión o suspensión.

1.2.5 Productos en suspensión. De acuerdo con la guía de definiciones de formas farmacéuticas del INVIMA; son dispersiones de un sólido finamente dividido en un sólido, un líquido o un gas, pueden estar destinadas para uso interno o a uso externo (para tratamientos de la piel).

Determinadas suspensiones de uso externo cuyo dispersante es predominantemente acuoso, se suelen agrupar bajo la denominación de lociones. Muchas formas farmacéuticas tienen carácter de suspensión, por ejemplo, pomadas, supositorios, inyectables, suspensiones como material de relleno para cápsulas.

Puesto que los medicamentos insolubles o difícilmente solubles se elaboran en una forma medicamentosa de tipo suspensión y pueden, por lo tanto, ofrecerse de forma fluida que facilite su utilización por vía oral, especialmente en pediatría, estas suspensiones tienen gran importancia, además también por la posibilidad de corregir su sabor.

La evaluación farmacéutica de un producto líquido en suspensión se realiza, 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 criterios¹³.

- Todos los procedimientos en la elaboración de productos farmacéuticos naturales deberán estar de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura.

¹² MORA CAÑÓN, Carolina. Validación Del Proceso De Producción De Un Producto Fitoterapéutico En Un Laboratorio Farmacéutico. Bogotá, D.C.: Fundación Universidad de América, 2017.

¹³ World Health Organization. Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 34o informe.

- 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.

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 acondicionado¹⁴. 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. Las cadenas de auto oxidación se terminan cuando los radicales libres reaccionan entre sí o con moléculas antioxidantes (enfriamiento)¹³. En este caso, los productos elaborados por la compañía no son de tipo estéril ni se aplican por vía intravenosa, lo cual significa que no son sensibles de manera significativa a estos riesgos.

El control en las áreas de manufactura, de la presión, temperatura, el sistema de aire, de agua purificada e incluso de la inocuidad de los trajes de los operarios de producción, son acciones requeridas y fundamentales para minimizar la contaminación cruzada y la contaminación microbiológica, así mismo; el fabricante puede desarrollar procedimientos especiales para el aislamiento de procesos, en donde, el nivel de aislamiento de las instalaciones depende de los tipos de productos a fabricar, debido a la vulnerabilidad y/o resistencia de estos.

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 mantenimiento¹³.

¹⁴ GAD, Shayne Cox. Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes. John Wiley & Sons, 2008.

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.

Los equipos son una de las partes cruciales a tener en cuenta en el proceso de validación, de ello depende la tendencia y reproducibilidad de los datos a la hora de realizar el análisis numérico.

La medición de los parámetros y condiciones de operación son vitales en el diagnóstico para la calificación de los equipos y las áreas en las cuales se encuentran. Es importante realizar un plan de calificación, que, mediante un protocolo, ejecute las calificaciones y se garantice en los dictámenes finales, que los equipos están en las condiciones adecuadas para obtener un producto de calidad y conforme con los parámetros y especificaciones de las BPM.

Es importante también, hacer uso de la hoja de vida de cada equipo utilizado en el proceso, considerando que es fundamental, precisar y evaluar su comportamiento a lo largo del tiempo, de esta manera se tendrá un mejor control sobre las eventuales no conformidades que se puedan presentar.

Luego de ser calificados, se debe inspeccionar cualquier tipo de afectación de la que pueda ser objeto el equipo, el proceso y como tal el producto final.

Para minimizar la contaminación cruzada y la contaminación microbológica, 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.

1.2.6.3 Composición de la formulación. Según la definición dada por el INVIMA un medicamento es aquél preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica.

De esta manera, se pueden encontrar dentro de la composición uno o varios principios activos que son los que producen el efecto medicinal deseado sobre el organismo y a su vez sustancias inactivas denominadas excipientes, que es el vehículo al que se incorpora el principio activo para poder administrarlo, dado que en la mayoría de los casos la cantidad de principio activo que debe suministrarse es muy pequeña.

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

Conocer y comprender las materias primas involucradas en el proceso de producción es indispensable a la hora de proceder con una evaluación; los diversos tipos que forman parte de las soluciones tienen diferentes objetivos como lo expresa el cuadro 1.

Cuadro 1. Excipientes farmacéuticos para soluciones

Propósito	Agente
Protección de los ingredientes activos del producto	Buffer, antioxidantes, conservantes.
Mantenimiento de la apariencia	Colorantes, estabilizantes, co-solventes, conservantes antimicrobianos, electrolitos.
Sabor	Edulcorantes, aromas.

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 disolvente.

La forma amorfa de un producto químico suele ser más soluble que la forma cristalina, a su vez, la forma cristalina suele ser más estable que la forma amorfa. De esta manera la selección de la forma amorfa o cristalina de un fármaco puede ser de considerable importancia para facilitar la formulación, el manejo y estabilidad durante y después del proceso de manufactura.

Sin embargo, la velocidad de disolución aumentará con el aumento de la temperatura o la velocidad de agitación, variables a tener en cuenta durante el proceso productivo; la reducción de la viscosidad, los cambios de pH y la naturaleza del disolvente también influyen significativamente a la hora de obtener el resultado final.

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, se requieren gráficos de tiempo y cantidad de tratamientos de temperatura para disolver los materiales y herramientas útiles como las pruebas de disolución¹⁶.

Refiriéndose al producto terminado, la Convención de la Farmacopea de los

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

Estados Unidos (USP) establece normas para garantizar la calidad de los medicamentos y recomienda que todos los medicamentos deben ser protegidos del calor excesivo, que se define como 40 °C. Sin embargo, la mayoría de laboratorios actualmente manejan un control riguroso de la temperatura en sus áreas de acondicionamiento y bodega asegurando así un ambiente adecuado para el almacenamiento de los productos finales del proceso.

1.2.6.5 Calidad microbiológica. Las pruebas microbiológicas son la manera por la cual se logra verificar si el proceso cumple con los parámetros y especificaciones requeridas por los organismos de control.

En este aspecto el fabricante debe contar con un documento donde detalle los métodos para aislar e identificar los microorganismos, así como el número de máximo permitido por las farmacopeas vigentes y los planes de acción que deben tomarse cuando los límites son excedidos.

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*¹⁷.

Es indispensable evaluar los resultados de cada prueba realizada a los lotes de producción con el fin de llevar a cabo un seguimiento detallado en caso de la manifestación relevante de microorganismos, debido a que un alto número de estos puede indicar deficiencias en el proceso de fabricación.

El INVIMA recomienda que las dependencias encargada de estas inspecciones de rutina posean equipos calibrados, con un mantenimiento periódico y que se lleven registros en cuando a su estado.

Las condiciones más sobresalientes a la hora de realizar los análisis microbianos deben tener en cuenta diversos factores como el aire, las superficies cercanas del entorno, los límites críticos para la aceptación o rechazo y también la rotación de los detergentes usados en la limpieza en cada una de las sartas de producción.

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, lo cual permita obtener un producto libre de atributos contaminantes en calidad microbiológica.

¹⁷ 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 segregar 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 empaque¹⁸.

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 especificados¹⁸.

De igual manera es importante garantizar que el área de llenado y envase esté libre de contaminación de cualquier tipo, porque el producto ya cuenta con un certificado que le permite embalsarse y acondicionarse para la posterior comercialización y una fuente contaminante en esta sección puede llegar a ser desastrosa.

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 cartón¹⁹.

Una vez realizado el proceso de manufactura, acondicionamiento y comercialización, se debe almacenar una cantidad específica de productos del lote con el fin de realizar pruebas de control de calidad y tener acceso a unas muestras de retención que serán útiles para posteriores estudios de estabilidad que se requieran y además de ser la guía para reclamos, quejas y devoluciones por parte de los clientes.

¹⁸ MORA CAÑÓN, Carolina. Validación Del Proceso De Producción De Un Producto Fitoterapéutico En Un Laboratorio Farmacéutico. Bogotá, D.C.: Fundación Universidad de América, 2017.

¹⁹ 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:

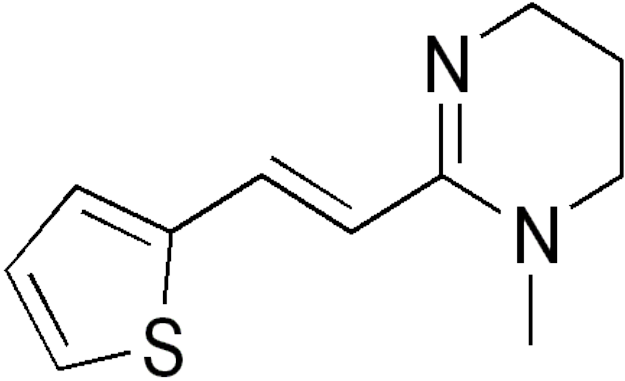
- Todos los procesos de manufactura deben estar claramente definidos demostrando ser los adecuados para la manufactura consistente de los medicamentos de la calidad requerida con el cumplimiento de las especificaciones dadas
- Se llevan a cabo calificación y validación
- Todos los recursos deben ser 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 FINOXAL SUSPENSIÓN

El Finoxal es una suspensión de administración vía oral con las características detalladas en el cuadro 2.

Cuadro 2. Características del Finoxal Suspensión.

<p>Presentación Comercial: Frasco en PET ámbar por 30 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>The image shows the chemical structure of Pamoato de Pirantel. It consists of a thiophene ring (a five-membered aromatic ring with one sulfur atom, labeled 'S') connected via a propyl chain to a piperazine ring (a six-membered ring with two nitrogen atoms, labeled 'N'). The piperazine ring is substituted with a methyl group (represented by a vertical line) and a propyl chain that is part of the thiophene substituent.</p>
<p>Principios Activos: Cada 5ml contiene: Pamoato de pirantel equivalente a 250 mg de Pirantel Base</p>	
<p>Actividad Terapéutica: Antihelmíntico para infecciones mixtas por áscaris, tricocéfalos y oxiuros.</p>	

El pirantel (en forma de pamoato) es un antihelmíntico inicialmente desarrollado para tratamientos veterinarios. Sin embargo, su baja toxicidad y su gran efectividad frente a los helmintos tanto en los animales como en el hombre han permitido que este fármaco sea utilizado por el hombre, incluso sin receta médica. El pamoato de pirantel se utiliza en el tratamiento de infestaciones intestinales por todo tipo de áscaris, oxiuros y uncinarias²⁰.

El pirantel se administra por vía oral y se absorbe mínimamente en el tracto digestivo. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en un plazo de 1 a 3 horas.

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

²⁰ Fasanmade AA, Akanni AO, Olaniyi AA, Fasanmade AA, Tayo F. Bioequivalence of pyrantel pamoate dosage forms in healthy human subjects. Biopharm Drug Dispos. Agosto de 1994. p34

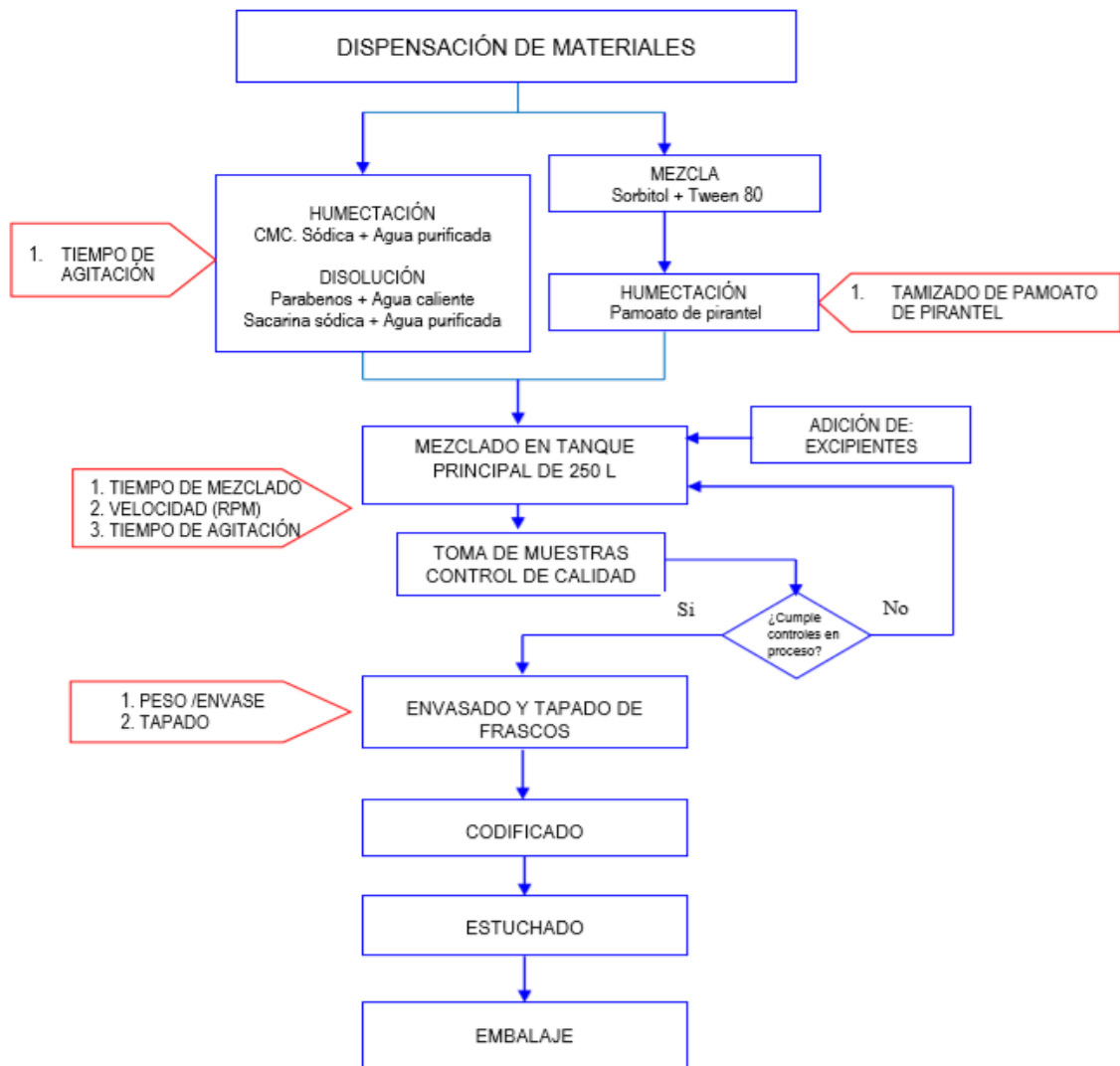
Cuadro 3. Especificaciones de atributos críticos de calidad para el producto terminado.

Atributo	Especificación
Aspecto	Líquido viscoso de color amarillo, homogéneo, sabor agradable, olor característico a vainilla.
pH	4,50 – 6,00
Densidad	1,00 g/mL – 1,30 g/mL
Viscosidad	500 cP – 2500 cP
Llenado mínimo	El contenido neto promedio de 10 envases no es menor a la cantidad declarada.
Tipo de envase/cierre	Frasco PET ámbar. Tapa rosca
Seguridad del cierre	Hermético
Identificación de Pamoato de pirantel	El valor Rf de la mancha principal de la solución prueba corresponde con el obtenido de la solución estándar. El tiempo de retención de los picos principales debidos al pirantel base y al ácido pamóico de la solución muestra corresponden a los de solución estándar según se obtiene en la valoración.
Valoración Pamoato de pirantel	90,0% - 110,0%
Uniformidad de dosis	$L \leq 15,0$
Limites microbiológicos	Recuento total de microorganismos Aerobios: Máximo 200ufc/mL Recuento total combinado de Hongos filamentosos y levaduras: Máximo 20ufc/mL Coliformes totales y Escherichia coli: Ausencia

1.5 PROCESO DE FABRICACIÓN DEL PRODUCTO FINOXAL SUSPENSIÓN EN LABORATORIOS REMO S.A.S

El presente trabajo se centra en el proceso de fabricación de Finoxal Suspensión que está clasificado como una forma farmacéutica líquida en suspensión. 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 Finoxal Suspensión.



Los controles en proceso que se realizan se encuentran enunciados en el protocolo de validación y tienen que ver con el aspecto, la densidad y el pH; pruebas que se llevan a cabo al terminar la etapa de preparación, con tiempos de respuesta inmediatos, los cuales permiten aprobar el producto para su envase y codificado.

1.5.1 Orden de adición de materias primas. Después de que el personal involucrado en la fabricación de la suspensión 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 utilizarán 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 Humectación de la CMC. Sódica. Para el primer paso de la producción del Finoxal suspensión, se requiere un proceso realizado la noche anterior al día cero, en donde en un recipiente de acero inoxidable, se humecta con agitación continua la mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica con aproximadamente 50 litros de agua. Una vez se obtiene una dispersión suave, libre de grumos, se procede a adicionarlo al tanque de 250 litros y se deja dicha dispersión en reposo durante una noche completa.

1.5.1.2 Preparación de la disolución de parabenos. Para la etapa de preparación de la disolución de parabenos, se disuelve en un recipiente auxiliar el metilparabeno base y el propilparabeno base en aproximadamente 5 litros de agua caliente. Es importante que el agua se encuentre en punto de ebullición, debido a la complejidad de disolución completa de estos en agua a temperaturas menores.

1.5.1.3 Preparación de la mezcla de Sorbitol y Tween 80. Para la etapa de mezcla del sorbitol y el tween 80 se dispone de un recipiente auxiliar, en donde se agregan cuidadosamente ambos reactivos y una vez se logra homogeneidad, se procede a humectar el pamoato de pirantel previamente tamizado. Aquí es importante asegurarse del completo tamizado del pamoato y de mantener agitación constante en el proceso de humectación.

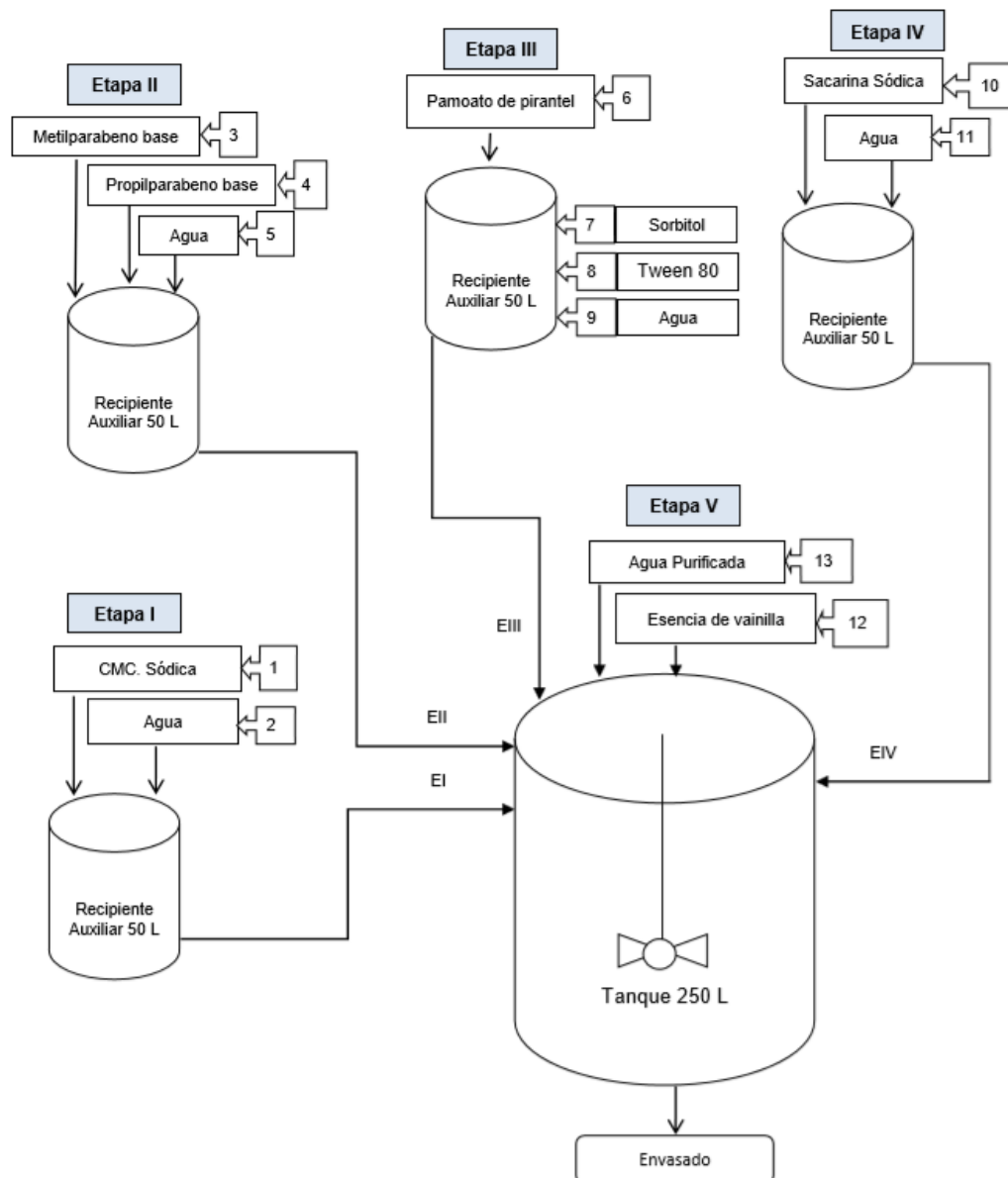
1.5.1.4 Agitación en tanque principal. Tanto la CMC. Sódica humectada y la solución de parabenos se agregan a la suspensión preparada a partir de sorbitol y tween 80; y estos a su vez se adicionan con constante agitación al tanque de preparación principal de 250 litros. Se lleva a volumen total con agua purificada y se mantiene agitación constante durante media hora. En este punto se agregan algunos excipientes, propios de la fórmula maestra.

1.5.1.5 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.

1.5.1.6 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 para el proceso.



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. Actualmente la compañía dispone de cinco zonas para el proceso de manufactura de sus productos:

- 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 tales como el muestreo para los controles en proceso, garantizar el adecuado uso de los equipos en el etiquetado, rotular los lotes aprobados, llevar un control de muestras de retención, cumpliendo así, 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.

Cuadro 4. (Continuación).

<p>Dirección Técnica y de Calidad</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Coordinar la validación. ▪ Elaboración de los protocolos e informes de validación ▪ Coordinación de las 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. ▪ 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 líquidos de Laboratorios Remo se encuentran ubicados los equipos necesarios para el proceso de manufactura. Estos se muestran en el cuadro 5.

Cuadro 5. Equipos involucrados en el proceso de producción

Etapa: Producción	
Equipo	Imagen
<p>Tanque de 250L INOXMOR</p>	
<p>Agitador ALSOP (Modelo 114 serie CQ 4769)</p>	

Cuadro 5. (Continuación)

**Envasadora de líquidos Dayton
(Modelo IMO serie 0396)**



Sopladora de frascos



**Tapadora de frascos
semiautomática**




Cuadro 5. (Continuación)

Etapa: Acondicionamiento	
Equipo	Imagen
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 Finoxal Suspensión se utilizan los enunciados en el cuadro 6.

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 MANUFACTURA 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

Dentro de la normatividad referente a los procesos de manufactura de productos farmacéuticos, es de carácter obligatorio certificar el cumplimiento de los parámetros y disposiciones establecidas por los organismos de control nacional. Las buenas prácticas de manufactura (BPM) se han consolidado como un procedimiento indispensable en la evaluación de los procesos de producción de los laboratorios farmacéuticos en el país.

El objetivo principal es llevar a cabo los procesos de validación para que todos los productos sean generados 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.

La validación es necesaria puesto que verifica si el producto terminado cumple con los estándares de calidad, lo que es realmente importante en todas las compañías farmacéuticas. Además, también establece una estrategia muy útil para el fabricante de controlar, prever y solventar no conformidades que puedan o no, surgir dentro de sus procesos productivos.

Partiendo de los criterios establecidos por la OMS informe 32, el cual presenta las recomendaciones de un grupo internacional de expertos convocado por la Organización Mundial de la Salud, para que examine diversos asuntos relativos a la garantía de la calidad de los productos farmacéuticos, las especificaciones aplicables a sustancias y formas farmacéuticas, y se exponen recomendaciones sobre las prácticas adecuadas de fabricación de productos farmacéuticos, se evalúa la situación actual de Laboratorios Remo.

El diagnóstico comprende 10 requisitos fundamentales, estipulados por las organizaciones encargadas de la supervisión de las compañías farmacéuticas. Para efectos del presente trabajo, se resalta la importancia entre otras del ítem de documentación, puesto que es el primer paso y primordial a la hora de realizar una validación retrospectiva, esto con el fin de disponer de una gran fuente de información válida de la cual se pueda detallar los procesos realizados por la compañía.

A partir de una documentación bien elaborada, se puede prever un mapa de cumplimiento general conforme a las BPM que junte de una manera global todos los demás requisitos que intervienen en el diagnóstico, los cuales, también se muestran en detalle en el cuadro 7.

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
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

Cuadro 7. (Continuación)

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
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

Cuadro 7. (Continuación)

38	Las áreas de producción cuentan con sistema de extracción localizada de polvos	C
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
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

Cuadro 7. (Continuación)

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
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	C

Cuadro 7. (Continuación)

83	Se ejecutan actividades de validación de metodologías analíticas	C
84	Las actividades de validación son registradas por medio de protocolos aprobados	NC
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

Como se puede apreciar en el cuadro anterior, el ítem correspondiente a la validación, presenta varios requisitos que no se cumplen actualmente por la compañía; debido a reformas, actualización y creación de nuevas estrategias por parte de la dirección técnica, que permita describir y exponer los resultados obtenidos.

De esta manera se pretende realizar una validación retrospectiva, con el fin de dar cumplimiento a las no conformidades aquí expuestas mediante una metodología válida y aplicable para los intereses de la empresa y sus organizaciones supervisoras, tanto nacional como internacionalmente.

2.2 ASPECTOS FAVORABLES Y DESFAVORABLES DE LA VALIDACIÓN RETROSPECTIVA DE PROCESOS

La validación retrospectiva de procesos se basa en la recopilación de datos históricos de un producto farmacéutico, a partir de los cuales se obtiene documentación útil para la determinación de la reproducibilidad de dicho proceso²⁰; esto con el fin de garantizar que los productos obtenidos cumplan con los estándares y parámetros de calidad expuestos por las entidades supervisoras en el país.

Por esto, para la obtención de información no es necesario aplicar ensayos analíticos, ni tampoco se requiere de una supervisión del proceso en forma explícita, lo que la hace una metodología económica en comparación con otros tipos de validación²¹.

Con el paso del tiempo, en la industria farmacéutica existen muchos productos que han sido fabricados sin presentar ningún problema de tipo técnico o de calidad.

²¹ GONZÁLEZ GONZÁLEZ, Claudio Daniel. Validación Retrospectiva Y Control Estadístico De Procesos En La Industria Farmacéutica. p21. Santiago CH.: Universidad de Chile, 2005.

Sin embargo, hoy en día, se exige que esa condición demostrada en el tiempo sea documentada de manera adecuada.

Para estos productos, la validación retrospectiva de sus procesos de manufactura ofrece una excelente alternativa para asegurar la entrega de la misma calidad en el futuro si se mantienen invariables las etapas del proceso validado²¹.

No obstante, dentro de los aspectos negativos que pudiese tener esta metodología de trabajo están los inconvenientes en la recolección de datos, considerando que existen empresas que no cuentan con sistemas automatizados que permitan una rápida recopilación de éstos, haciendo larga y engorrosa esta tarea.

El trabajar con datos acumulados en el tiempo que contienen el registro de mediciones obtenidas por distintos operarios, da la posibilidad de que esos datos tengan un cierto grado de error, sumado a la variabilidad intrínseca de las mediciones y a la veracidad de estos registros, podrían restarle veracidad de los resultados finales del estudio²².

Esta metodología de trabajo, a pesar de presentar algunos inconvenientes, está siendo considerada como una gran alternativa para el aseguramiento de la calidad en los productos farmacéuticos y además ofrece una estrategia de control fundamental para las compañías que siempre persiguen reconocerse ante los consumidores como una agrupación con alto grado de confiabilidad en sus procesos de manufactura.

2.3 METODOLOGÍA DE VALIDACIÓN

Dentro del plan maestro de validación (PMV) de cada compañía farmacéutica, se debe estipular los tiempos, metodologías y procesos necesarios para realizar todo el programa de validaciones, como también, sus principales responsables y realizadores.

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 fabricación²³. En caso de no estar actualizadas o en casos extremos donde no se cuente con dichas calificaciones, se procede a su actualización/realización inmediatamente.

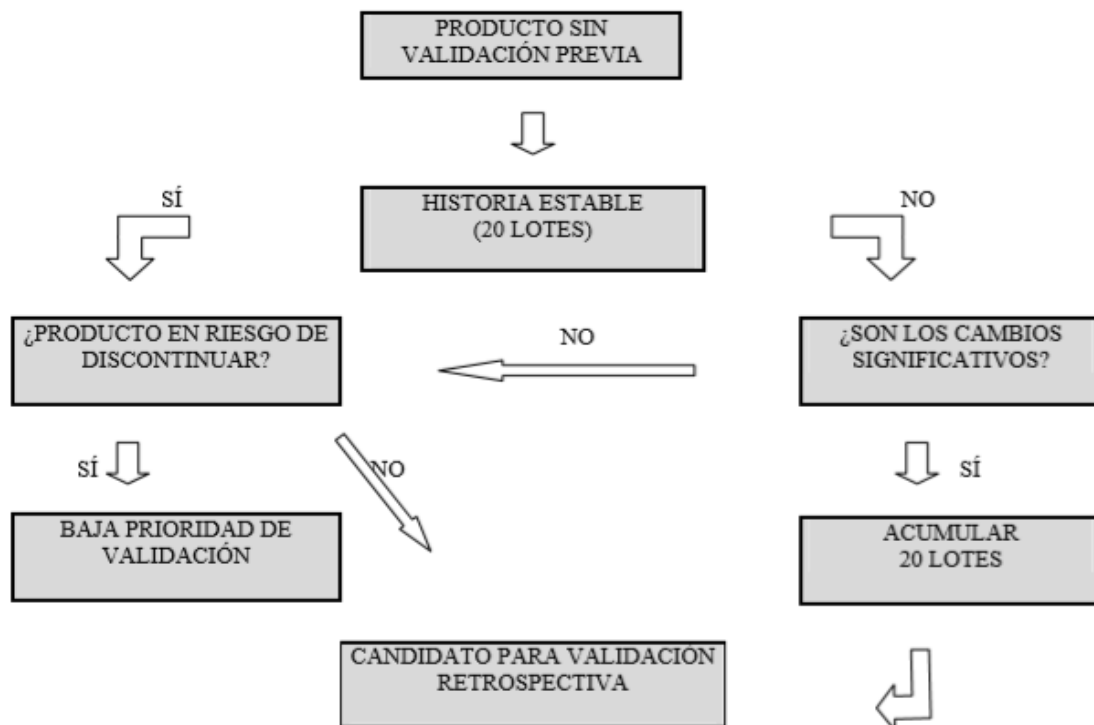
²¹ GONZÁLEZ GONZÁLEZ, Claudio Daniel. Validación Retrospectiva Y Control Estadístico De Procesos En La Industria Farmacéutica. p21. Santiago CH.: Universidad de Chile, 2005.

²² Ibid., p.22

²³ LABORATORIOS REMO S.A.S. Validación del proceso de manufactura de Finoxal Suspensión.

Para el propósito de este estudio se seleccionó el producto Finoxal Suspensión, fabricado en el área de líquidos de la compañía en un periodo de tiempo que va desde el año 2015 al 2016 basándose en los criterios presentados en la figura 3.

Figura 3. Resumen de criterios para la selección de productos a validar retrospectivamente.



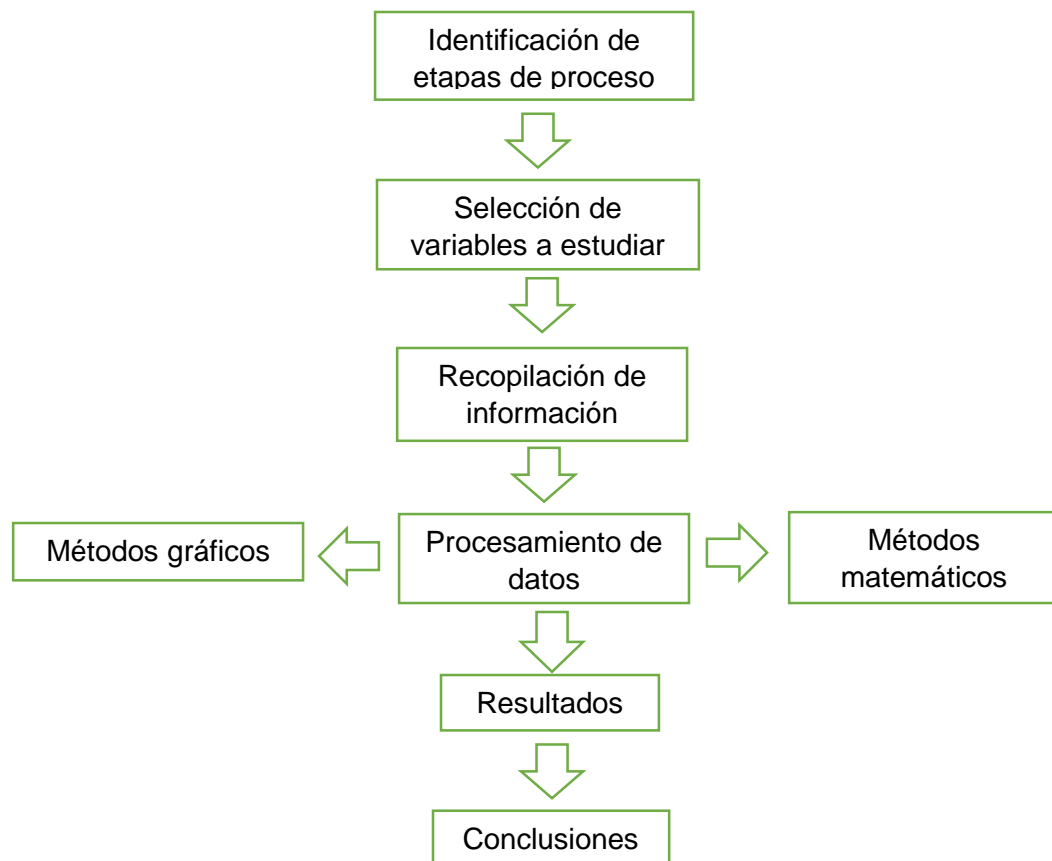
Fuente: GONZÁLEZ GONZÁLEZ, Claudio Daniel. Validación Retrospectiva Y Control Estadístico De Procesos En La Industria Farmacéutica

Durante el año 2015 se fabricaron un total de tres lotes aprobados por la dirección técnica y control de calidad, los cuales en conjunto sumaban 17591 unidades dispuestas para acondicionamiento. Para el año 2016 se fabricaron un total de cinco lotes, de los cuales cuatro fueron aprobados y liberados por la dirección técnica y control de calidad; estos, en conjunto suman 23147 unidades dispuestas para acondicionamiento.

Como se puede observar, el tamaño de la muestra son 7 lotes totales para los dos años de producción; según el cuadro anterior, para garantizar una historia estable, se debe comprobar que los cambios no sean significativos durante todo el proceso productivo; la determinación de estos se hace con la ayuda de los batch record y los certificados de producto terminado que posee cada lote. Además de verificar que la fórmula maestra no haya sufrido modificaciones, se debe asegurar que tanto los equipos y el instructivo de manufactura en general, no hayan sido reemplazados o actualizados ya que esto no permitiría una validación correcta y efectiva.

Para cada uno de los lotes fabricados se identificarán las etapas de manufactura y se analizarán las características finales de cada producto, con la ayuda de los certificados de análisis de producto terminado, gestionados por el laboratorio de control de calidad de la compañía. Dichos resultados dan cuenta de la variabilidad propia a la cual está sujeto un proceso de elaboración, por lo que el control estadístico de ellos, permitirá tener un control estadístico del proceso como tal y de la misma manera una garantía de que los procesos y el producto final cumple con los estándares de calidad establecidos. Se debe tener en cuenta que los análisis se realizan al producto en granel y no a las unidades acondicionadas ya que para llegar a la etapa de envasado se debe contar con el certificado aprobado previamente. En el esquema propuesto en la figura 4, se mencionan las principales etapas que se desarrollarán en este capítulo.

Figura 4. Metodología de la validación.



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 (certificados de materias primas, análisis de producto terminado, rendimientos de lote, etc.) se hace

simultáneamente con la ayuda de la revisión anual de producto, llevada a cabo por el departamento de control y garantía de calidad de la compañía; recolectando de esta manera la información necesaria para realizar los procedimientos de la validación y protocolos para futuras validaciones de tipo concurrente.

Con esta idea, se puede construir un documento de trabajo el cual sirva como una metodología aplicable a este otro tipo de validación.

El protocolo de validación generado 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 previsto²⁴.

El segundo y tercer paso comprende la identificación de las variables críticas del proceso junto con los parámetros de funcionamiento de los equipos, los cuales producen un efecto significativo en los atributos de calidad del producto. A partir de esto, se conduce al procesamiento de toda la información obtenida para establecer el cumplimiento de los parámetros de validación de proceso.

Por último, se discuten los resultados obtenidos teniendo muy en cuenta la desviación que se presente en los datos. Para ello se realizará una comprobación de atributos, verificando su relación cuantitativa con un lote piloto producido en el presente año con la idea de asegurar el cumplimiento de las no conformidades expuestas en el diagnóstico del capítulo anterior. Es de suma importancia identificar y mitigarlas teniendo en cuenta que estas podrían ocasionar problemas con las autoridades regulatorias. Una deficiencia en materiales, proceso o servicios pueden afectar significativamente la calidad, pureza, seguridad o eficacia de un producto²³. 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.

Una vez aprobado el reporte de validación, por el jefe de validaciones, el jefe de producción y la dirección técnica, deberá actualizarse, en caso de ser necesario, el instructivo de manufactura del producto de acuerdo con las conclusiones y recomendaciones realizadas en este.

²⁴ MORA CAÑÓN, Carolina. Validación Del Proceso De Producción De Un Producto Fitoterapéutico En Un Laboratorio Farmacéutico. Bogotá, D.C.: Fundación Universidad de América, 2017.

2.4 REQUISITOS DE VALIDACIÓN

Los requisitos particulares para la validación de procesos cambian de acuerdo a la naturaleza de los productos farmacéuticos obtenidos y la complejidad de la producción; los conceptos establecidos en este documento tienen aplicación para los fármacos no estériles y proveen un marco aceptable para la construcción de una validación retrospectiva de manufactura.

2.4.1 Acerca del proceso y las técnicas utilizadas. Se debe verificar inicialmente que el producto se siga fabricando actualmente, independientemente de su frecuencia y que sea utilizada la misma fórmula maestra del producto, que en este caso se encuentra descrita en la orden de producción del proceso. También se debe verificar que el instructivo de manufactura y las técnicas analíticas sean las mismas que se utilizaron en todos los lotes. El proceso debe presentar ausencia de no conformidades y debe considerarse, además, que los lotes sean aproximadamente del mismo tamaño de unidades acondicionadas.

2.4.2 Acerca del personal operario de producción. El personal involucrado en la manufactura y en el control del producto debe estar debidamente capacitado y poseer experiencia en el procedimiento que realiza.

Esto se logra mediante una jornada de reuniones a cargo de la dirección técnica, donde se describen los procesos, técnicas, planes de control, obligaciones y demás para que los operarios tengan total conocimiento de su tarea, además se llevan a cabo una serie de evaluaciones a cada uno de ellos con el fin de verificar si se encuentran con capacidad para ejercer su labor en planta.

2.4.3 Acerca de los equipos utilizados. Esta sección es muy importante en vista de que un mal diagnóstico de los equipos podría desencadenar una no conformidad irreparable a la hora de llevar a cabo la validación.

Se debe haber utilizado los mismos equipos, y de existir algún cambio, éste no debe ser significativo, es decir, deben tener una hoja de vida constante a lo largo del tiempo.

De la misma manera, los equipos involucrados tanto en el proceso de manufactura como en los controles del producto terminado deben estar correctamente calificados. A continuación, se presenta objetivo, alcance, responsabilidades y pruebas a realizar de cada uno de los protocolos.

2.4.3.1 Calificación de instalación (IQ). Tiene como objetivo verificar que el 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 la instalación en el área de líquidos 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, en el cuadro 8, se muestran las pruebas a realizar como parte de la fase de calificación de instalación.

Cuadro 8. Pruebas involucradas en la fase de calificación IQ.

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

2.4.3.2 Calificación de operación (OQ). Tiene como objetivo Describir la calificación operacional 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 ubicado en el área de líquidos 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 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: En el cuadro 9, se muestra el listado de las pruebas que deben ser realizadas como parte de la calificación operacional.

Cuadro 9. Pruebas involucradas en la fase de calificación OQ.

Número de prueba	Características críticas
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: Se trata de 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: Se trata de 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.

2.4.3.3 Calificación de desempeño (PQ). Tiene como objetivo describir el procedimiento para la calificación de desempeño a realizar 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 y el reporte de calificación.
- Dirección Técnica: Aprobar el protocolo y el reporte de calificación.

Descripción breve del equipo:

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

Pre requisitos: Antes de validar el equipo se debe asegurar:

- Finalización exitosa de la calificación operacional del mismo según el protocolo.
- Disponibilidad de los protocolos de prueba.
- Disponibilidad de los siguientes procedimientos POS de operación y limpieza del equipo.

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

3. VALIDACIÓN DEL PROCESO DE MANUFACTURA DEL PRODUCTO FINOXAL SUSPENSIÓN

El plan de validación de procesos de manufactura establecido en Laboratorios Remo S.A.S da como primer lineamiento identificar el estado del proceso, esto es, en el caso de una validación retrospectiva del producto Finoxal Suspensión para los lotes fabricados en el año 2015 y 2016, recolectar toda la documentación existente, referente al proceso de manufactura y los análisis realizados al producto terminado, para posteriormente verificar la desviación presente o no, con un lote piloto elaborado en el presente año.

Para ello se emplea el uso de diferentes fuentes específicas de información.

3.1 FUENTES DE INFORMACIÓN

3.1.1 Batch record. En este documento se detallan cada uno de los pasos en el proceso de manufactura y se registran las etapas desde la disposición de materias primas hasta la obtención del producto final.

Es un libro extenso con toda la información del proceso y que por lo general se lleva a cabo por los operarios de producción, siguiendo unos formatos y protocolos descritos por la compañía. Una vez terminada cada sección del batch, el jefe de producción es el encargado de verificarlo y autorizarlo con el fin de liberar los lotes fabricados bajo esas condiciones, al acondicionamiento por la Dirección Técnica.

En general, se puede decir que este está compuesto principalmente por:

- Fórmula maestra
- Equipos utilizados
- Especificaciones del producto
- Especificaciones de materias primas
- Pesaje de materias primas
- Instructivo de manufactura
- Controles en proceso
- Rendimientos de lotes

Para este estudio se seleccionarán datos correspondientes a las etapas críticas de fabricación del producto Finoxal Suspensión.

3.1.2 Certificado de Análisis de Producto Terminado. Este documento forma parte de los registros del Departamento de Control de Calidad y en él se detallan las características finales del producto, determinadas a través de pruebas físicas, químicas y fisicoquímicas sobre las distintas formas farmacéuticas fabricadas.

Estas pruebas de rutina se encuentran validadas por la compañía según los criterios establecidos por la farmacopea vigente para las técnicas analíticas y de valoración de principios activos en productos terminados. Una vez se obtienen los resultados, el Departamento de Control de Calidad los remite a la Dirección Técnica para su chequeo y aprobación. En forma general, este se compone por:

- Identificación de la muestra
- Características físicas
- pH y Viscosidad
- Identificación de principio(s) activo(s)
- Valoración de principio(s) activo(s)
- Control microbiológico

3.2 PARÁMETROS DE VALIDACIÓN

Los parámetros de validación son aquellas especificaciones que deben ser evaluadas en las variables críticas y atributos de calidad del producto que afecten el proceso de manufactura. 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 variabilidad²⁵. El proceso de manufactura se considerará adecuadamente validado y certificado, una vez se demuestre su reproducibilidad, capacidad y estabilidad durante el tiempo, que corresponden a los parámetros de validación establecidos previamente por la Dirección Técnica de la compañía y siguiendo los lineamientos de las farmacopeas vigentes y las BPM del INVIMA.

3.2.1 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 especificación²⁶.

²⁵ ORLANDONI MERLI, Giampaolo. Gestión de la calidad: Control estadístico y Seis Sigma. En: Telos. vol. 14, no. 2.

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.

3.2.1.1 Estadística matemática. Los cálculos de estadística básica consisten en calcular para los valores de los atributos de producto que miden etapas críticas, la media y la desviación estándar con el fin de hacer referencia a la variabilidad de sus datos. Los criterios de aceptación establecidos por la compañía son, que, el promedio se encuentre dentro de la especificación del atributo y el coeficiente de variación sea menor al cuatro por ciento ($CV \leq 4\%$).

- **Media.** Se define como un valor representativo de una serie de mediciones de un parámetro determinado. Estas mediciones deben ser tomadas bajo las mismas condiciones de tal modo que el valor resultante represente en forma objetiva dicho parámetro. Esta medida señala dónde está el centro de los datos en una muestra.

Numéricamente, se obtiene del cociente entre la sumatoria de todos los valores de la serie, y el número total de mediciones, así:

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

Ecuación 1. Fórmula de la media²⁷.

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

- **Desviación estándar.** Es una medida de la dispersión de una serie de mediciones de un determinado parámetro, lo cual quiere decir que proporciona la idea de la variación entre cada valor y la media calculada anteriormente.

Numéricamente, la desviación estándar se obtiene de la raíz cuadrada de la sumatoria de los cuadrados de la diferencia entre cada valor de la serie y su media, dividido por el número total de mediciones menos 1, es decir:

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

Ecuación 2. Fórmula de la desviación estándar²⁶.

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

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

²⁷ WALPOLE, Ronald E.; MYERS, Raymond H. y MYERS, Sharon L. Probabilidad y Estadística Para Ingenieros. Pearson Educación, 1999.

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

Ecuación 3. Fórmula del coeficiente de variación

Donde \bar{X} corresponde a la media y s a la desviación estándar, determinadas con las ecuaciones mencionadas anteriormente.

3.2.1.2 Estadística descriptiva.

- 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.²⁸

3.2.1.3 Cartas o Gráficos de control. Esta herramienta permite observar en forma gráfica si el proceso está bajo control estadístico, es decir, estimar si el proceso está sujeto sólo a variables fortuitas (aquellas que son imposibles de eliminar). Para ello se establecen límites de control, los cuales pueden ser determinados por la distribución de frecuencia de cada característica observada²⁹.

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 defectuosos³⁰.

Por políticas internas y con el fin de asegurar una variación mínima en los resultados, en Laboratorios Remo S.A.S. se establece el rango de aceptación de acuerdo a los límites de control determinados mediante la distribución de frecuencia.

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.

²⁹ GONZÁLEZ GONZÁLEZ, Claudio Daniel. Validación Retrospectiva Y Control Estadístico De Procesos En La Industria Farmacéutica. p21. Santiago CH.: Universidad de Chile, 2005.

³⁰ MORA CAÑÓN, Carolina. Validación Del Proceso De Producción De Un Producto Fitoterapéutico En Un Laboratorio Farmacéutico. Bogotá, D.C.: Fundación Universidad de América, 2017.

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 (LSC, LIC) paralelos a la línea central representativa del valor medio y se muestran en el cuadro 10.

Cuadro 10. Cálculo de límites en cartas de control.

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

Para el presente documento, se realizan gráficos o cartas de control para los parámetros de densidad, pH y viscosidad los cuales sirven para visualizar que los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos de manera cualitativa.

Para poder concluir que el proceso está bajo control estadístico, se debe verificar si los valores de las variables estudiadas de cada lote caen dentro de los límites establecidos anteriormente. Existen algunas características, tales como la valoración de principios activos, que deben cumplir además con los Límites expuestos por la especificación de la farmacopea vigente.

3.2.2 Índice de capacidad. Para determinar el índice de capacidad serán analizados y evaluados los valores arrojados en la valoración de principio activo. Lo anterior permite establecer si el proceso es capaz de generar consistente y reproduciblemente, productos que cumplen con las especificaciones previstas.

El índice Cp 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 Cpk es una versión corregida del Cp, que si toma en cuenta el centrado del proceso como tal; la forma de determinarlos se expresa en el cuadro 11.

En esta sección se medirá el grado de aptitud que tiene el proceso 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 proceso³¹.

³¹ MORA CAÑÓN, Carolina. Validación Del Proceso De Producción De Un Producto Fitoterapéutico En Un Laboratorio Farmacéutico. Bogotá, D.C.: Fundación Universidad de América, 2017.

Cuadro 11. Cálculo de los índices de capacidad.

Índice	Definición	Ecuación
Cp (Capacidad potencial)	Índice de capacidad para procesos con dos especificaciones, relaciona los límites de tolerancia con la variabilidad inherente al proceso.	$Cp = \frac{USL - LSL}{6s}$
Cpk (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.	$Cpk = \text{Min} \left(\frac{USL - \bar{X}}{3s}, \frac{\bar{X} - LSL}{3s} \right)$

Donde: USL es el límite de control superior; LSL es el límite de control inferior; \bar{X} es la media y s es la desviación estándar.

El cálculo de estos índices de capacidad y desempeño son necesarios a la hora de evaluar la aptitud del proceso para producir productos que cumplan con las especificaciones de calidad establecidas por los organismos de control.

Los criterios de aceptación para los índices de capacidad y desempeño tenidos en cuenta por Laboratorios Remo S.A.S. para esta etapa se encuentran en el cuadro 12.

Cuadro 12. Interpretación de los índices de capacidad de proceso.

Valor del Índice de Cp	Clase o Categoría del proceso	Decisión (Si es proceso está centrado)
Cp ≥ 2	Clase mundial	Se tiene calidad Seis Sigma*
Cp > 1.33	1	Adecuado.
1 < Cp ≤ 1.33	2	Parcialmente adecuado, requiere de un control estricto.
0.67 < Cp ≤ 1	3	No adecuado para el trabajo. Un análisis del proceso es necesario. Requiere modificaciones serias para alcanzar una calidad satisfactoria.
Cp ≤ 0.67	4	No adecuado para el trabajo. Requiere modificaciones muy serias

Nota: Si el Cpk < Cp 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.

Para efectos del presente documento, Laboratorios Remo S.A.S. ha decidido que, para la validación, se tome como criterios de aceptación que $C_{pk} < C_p$ y el valor de $C_p > 1.33$.

3.3 DETERMINACIÓN DE VARIABLES CRÍTICAS DEL PROCESO

Se entiende por variable crítica aquella que es fundamental para las características finales del producto; por el contrario, las variables de tipo estándar, son aquellas que, a pesar de su importancia, no afectan significativamente las características finales del mismo.

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 cuales se recolectan datos y se realizan controles de proceso para posteriormente analizar si las variaciones tienen un efecto significativo sobre los atributos de calidad del producto³².

Dentro de los parámetros elegidos para la realización de este documento, se le dio un tratamiento más riguroso a la valoración del principio activo del Finoxal Suspensión, atribuyéndole la categoría de variable crítica; por la importancia que reviste en la calidad y posterior efecto farmacológico que producirá en los consumidores.

3.3.1 Análisis de riesgo del proceso. Para determinar las etapas críticas del proceso se utiliza la metodología de análisis de riesgo y estas serán aquellas con calificación de riesgo alto, como se ilustra en el cuadro 16.

Tales etapas críticas son las que se vigilan más estrechamente por medio de un monitoreo intenso de los atributos del producto que se está procesando.

Los resultados de las mediciones se registran en los instructivos de manufactura y tablas de registro y estarán evaluados contra las especificaciones establecidas para cada prueba. Una vez que los registros de manufactura sean revisados por Dirección Técnica y de Calidad, se solicitará una copia para incluirla como parte del reporte de validación.

Para la elaboración del cuadro 16 se siguen los lineamientos del P.O.S VA-004 “Validación de procesos” de la compañía.

³² MORA CAÑÓN, Carolina. Validación Del Proceso De Producción De Un Producto Fitoterapéutico En Un Laboratorio Farmacéutico. Bogotá, D.C.: Fundación Universidad de América, 2017.

3.3.2 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 detección³³.

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 las unidades.

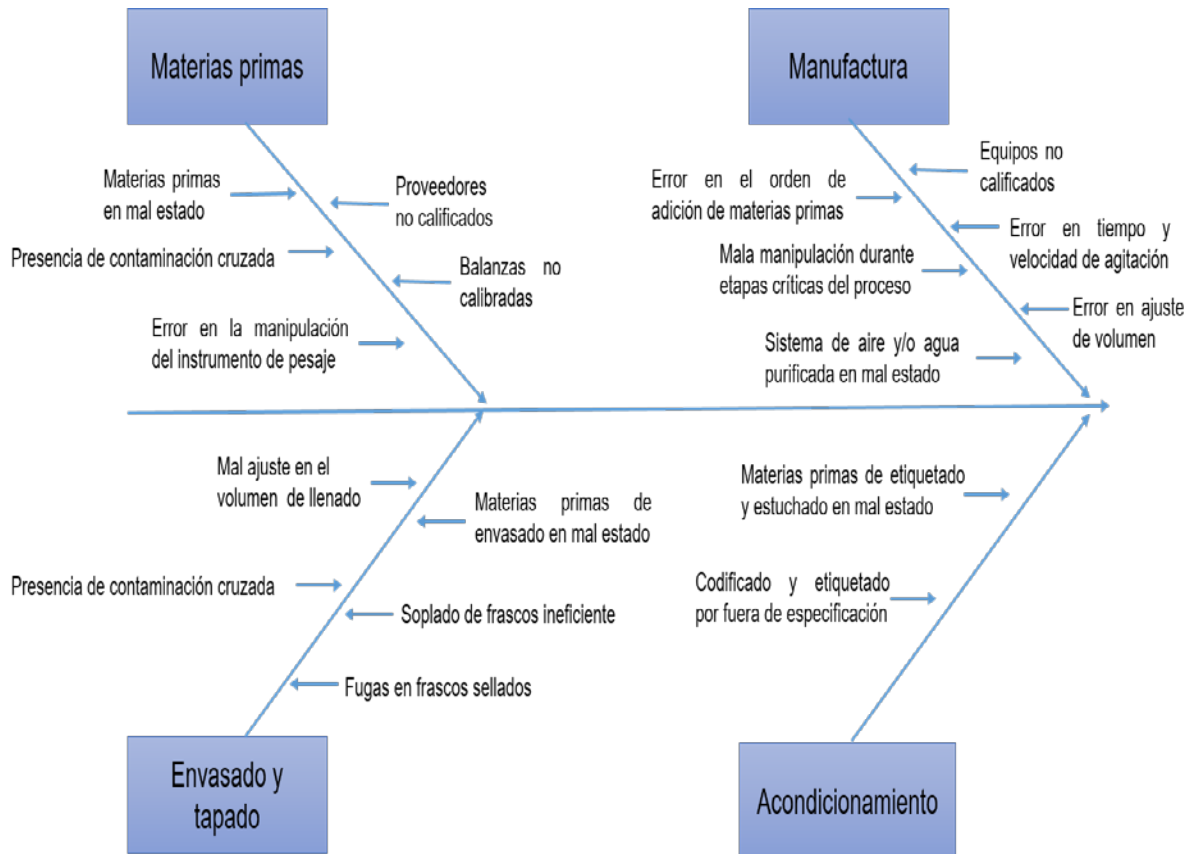
La detección es la facilidad con la que se detecta dicha falla. Se califica de 1 a 3 siendo 1 la facilidad más alta, es decir, la falla siempre se puede detectar y será detectada y 3 la facilidad más baja, es decir, muy probablemente la falla se pase por alto antes de la utilización del producto³⁴.

El diagrama de espina de pescado se hace necesario entonces, para identificar los parámetros con impacto potencial en el proceso de manufactura y se muestra en la figura 5.

³³ 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.

³⁴ MORA CAÑÓN, Carolina. Validación Del Proceso De Producción De Un Producto Fitoterapéutico En Un Laboratorio Farmacéutico. Bogotá, D.C.: Fundación Universidad de América, 2017.

Figura 5. Diagrama de espina de pescado para identificar parámetros con impacto potencial en el proceso.



Una vez realizado el diagrama de espina de pescado, se determinan las consecuencias potenciales sobre las características analíticas del producto final, como cumplimiento regulatorio, para garantizar la productividad y control consistente del proceso. Esto se lleva a cabo en función de su severidad (S), según el cuadro 13.

Es importante eliminar las causas controlables de variación porque esto reducirá la probabilidad de error en el resultado del proceso y dará como un mayor grado de aseguramiento de que el este cumplirá de manera consistente con las especificaciones establecidas.

Cuadro 13. 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 y se procede a establecer la probabilidad de ocurrencia (P), es decir, qué tan frecuente podría ocurrir la falla. Asignando un valor según el cuadro 14.

Cuadro 14. 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 ($SRL=SxP$) y 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 por último 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 o falla, según la clasificación mostrada en el cuadro 15.




Cuadro 15. 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 semiautomático 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. Tabla 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 

Por último, se procede a registrar el resultado del análisis AMEF en el formato ilustrado en el cuadro 16.

Cuadro 16. Análisis de riesgos para las etapas de manufactura.

Etapa del proceso	Modo de falla potencial	Potencial efecto de la falla	Severidad	Causas potenciales	Ocurrencia	Controles / acciones disponibles	Valor SLR	SRL	Detección	Nivel de riesgo
Dispensación de materias primas	Error en el pesaje de materias primas	Producto fuera de especificaciones	8	Descalibración de balanzas	2	Verificación del pesaje en materias primas	16	Alto	1	Moderado
Preparación	Tiempo de agitación en formulación final fuera de especificación	Tiempo superior establecido causa retención de aire, por ende no homogeneidad y tiempo inferior al establecido causa no completa homogenización	8	Falta de monitoreo del proceso	1	Verificación parte del operador	8	Alto	2	Alto
Envasado	Mal ajuste de tornillo micrométrico de la envasadora	Peso del contenido del tubo por fuera de especificación	4	Mal ajuste de la envasadora	3	Verificación del tornillo micrométrico de control por parte del operador	8	Alto	2	Alto
Acondicionamiento	Etiquetado, codificado y estuchado por fuera de especificación	Producto que incumple la especificación de llenado mínimo	4	Error humano durante el proceso	2	Verificación por parte de los operadores	8	Alto	1	Moderado

SLR: Nivel de riesgo de seguridad.

3.3.3 Etapas críticas para la validación del proceso. Con base en el análisis del punto anterior, las etapas consideradas críticas son aquellas que se les calificó el riesgo como ALTO. Estas son: preparación, por el potencial fallo en el tiempo de agitación que podría causar no homogeneidad y envasado, por el potencial fallo en el mal ajuste de la envasadora que podría causar incumplimiento en la especificación de control de llenado.

En el cuadro 17 se muestran los atributos del producto que, como consecuencia de lo anterior, deben monitorearse más intensamente para medir si tales etapas determinadas como críticas, se encuentran controladas y por ende el proceso es confiable y reproducible.

El monitoreo de la etapa crítica de envase se hace por medio del peso como variable para control de llenado, teniendo en cuenta la densidad y la especificación de volumen.

Cuadro 17. Variables críticas y atributos para la validación del proceso de manufactura.

	Parámetros de proceso		Atributos de calidad		
	Parámetro	Especificación	Atributo	Especificación	Criterio de aceptación
Preparación	Tiempo de agitación	30 min	Valoración de principio activo	90,0% - 110,0%	Cumple con la especificación
Envasado	Ajuste de tornillo micrométrico de la envasadora	Ajuste de maquina a 30 ml	Control de llenado	30 g a 31 g	

En el cuadro 18 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. Como se explicó en el apartado 3.3 de este capítulo, se le dio un tratamiento más riguroso a la valoración del principio activo del Finoxal Suspensión, por la importancia que reviste en la calidad y posterior efecto farmacológico que producirá en los consumidores.

Cuadro 18. Parámetros del proceso.

Etapa	VARIABLES CRÍTICAS DEL PROCESO	Atributos de calidad afectados en el producto
Manufactura	Tiempo y velocidad de agitación del taque principal de 250L	<ul style="list-style-type: none"> • Valoración de principios activos • Densidad • pH • Viscosidad
Envasado y tapado de frascos	Mal ajuste de tornillo micrométrico de la envasadora	<ul style="list-style-type: none"> • Peso • Llenado mínimo

3.4 PROTOCOLO DE VALIDACIÓN RETROSPECTIVA

3.4.1 Producto. Para la validación retrospectiva del Finoxal Suspensión, se hará un seguimiento de la manufactura del granel de 7 lotes entre enero de 2015 y diciembre de 2016.

Durante el año 2015 se fabricaron un total de tres lotes aprobados por la dirección técnica y control de calidad, los cuales en conjunto sumaban 17591 unidades dispuestas para acondicionamiento. Para el año 2016 se fabricaron un total de cinco lotes, de los cuales cuatro fueron aprobados y liberados por la dirección técnica y control de calidad; estos, en conjunto, suman 23147 unidades dispuestas para acondicionamiento.

3.4.1.1 Fórmula maestra. El detalle de los insumos que intervienen en el proceso de manufactura se enseñan en el cuadro 19.

Cuadro 19. Materias primas descritas en el máster de productos de la compañía.

Insumo	Cantidad	Tipo
Pamoato de pirantel	XX Kg	Principio Activo
Celulosa microcristalina + carboximetilcelulosa sódica (neo 591)	XX Kg	Excipiente
Sorbitol 70% usp	XX Kg	Excipiente
Metilparabeno base usp	XX Kg	Excipiente
Propilparabeno base usp	XX Kg	Excipiente
Ácido cítrico usp	XX Kg	Excipiente
Esencia de vainilla	XX Kg	Excipiente
Tween 80 usp	XX Kg	Excipiente
Sacarina sódica usp	XX Kg	Excipiente

3.4.1.2 Identificación de las etapas de manufactura. En la figura 2 presente en el primer capítulo de este documento se describen las etapas del proceso de manufactura del Finoxal Suspensión, asimismo, se expresa el orden de adición de las materias primas en cada una de ellas.

3.4.2 Selección de los parámetros a estudiar estadísticamente. Estos atributos dan cuenta de la variabilidad intrínseca a la cual está sujeto un proceso de manufactura, por lo que el control estadístico de ellos, permitirá tener un control estadístico del proceso en sí, como ya se había dicho anteriormente.

Es importante tener en cuenta que esto se hace posible siempre y cuando permanezcan constantes el resto de los parámetros que sí permiten ser manejados en forma relativa, como tiempo, velocidad de agitación, temperatura, etc., además de no modificar los equipos y aparatos utilizados en la fabricación.

Los parámetros a elegidos estudiar en desarrollo del presente documento son los siguientes:

- Valoración del principio activo. Según la definición dada por el INVIMA; es un compuesto o mezcla de compuestos que tiene una acción farmacológica. Es la materia prima fundamental del proceso de manufactura y para este caso evalúa por la técnica de valoración por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), en condiciones especificadas en los registros de BPM para laboratorios de control de calidad.
- pH. Es la medida que indica el grado de acidez o basicidad de un compuesto o mezcla; esta determinación se realiza en forma potenciométrica mediante equipo que consta de un electrodo de referencia de calomelano, y un electrodo indicador de vidrio. Para ello se usa como muestra una mezcla de varios frascos de solución que representan el inicio, medio y final del proceso, a una temperatura de cercana a la de ambiente.
- Densidad. Esta medida se refiere a la cantidad de masa en un determinado volumen; su determinación se realiza mediante un picnómetro calibrado. Se registra el peso de un volumen determinado de una muestra representativa y se procede con los cálculos respectivos.
- Viscosidad. En términos generales, este atributo es una medida de la resistencia que puede ofrecer un fluido a su deformación. Esta determinación se realiza a temperatura ambiente en un viscosímetro. Consiste en medir el tiempo en segundos que requiere un volumen específico de solución para recorrer en forma capilar una determinada distancia.

3.4.3 Límites de especificación USL/LSL. Estos límites son determinados al momento del registro de cada producto en relación a lo que el laboratorio propone al Instituto Médico de Vigilancia para Medicamentos y Alimentos INVIMA, en base a requerimientos de Farmacopeas vigentes; o en su defecto se establecen para dar cumplimiento a las políticas de calidad interna aplicadas por la compañía.

3.4.4 Límites de control de proceso LIC/LSC. A diferencia de los valores anteriores, estos no son determinados previamente, ni de acuerdo a una regulación existente, sino que dependen exclusivamente del comportamiento de los datos del análisis. La ecuación para determinar estos límites se encuentra descrita en el cuadro 10.

3.4.5 Criterios de aceptación para los estudios de capacidad. Para efectos del presente documento, Laboratorios Remo S.A.S. ha decidido que, para la validación, se tome como criterios de aceptación que $Cpk < Cp$ y el valor de $Cp > 1.33$. Para una mejor comprensión e interpretación de estos valores se recomienda observar el cuadro 12.

3.5 EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN

Según la metodología descrita en capítulos anteriores y el tipo de validación, se realizan las pruebas contempladas en el protocolo y se procede con la primera fase del procedimiento.

3.5.1 Evaluación de equipos. El resumen del estado de los equipos involucrados en el proceso de manufactura de Finoxal Suspensión en las condiciones del presente documento se muestran en el cuadro 20.

Cuadro 20. Evaluación de equipos.

Equipo	Ubicación	Estado
Tanque de 250L INOXMOR	Área de líquidos	Calificado
Agitador ALSOP	Área de líquidos	Calificado
Envasadora de líquidos Dayton	Área de líquidos	Calificado
Sopladora de frascos	Área de líquidos	Calificado
Tapadora de frascos semiautomática	Área de líquidos	Calificado
Etiquetadora axiomática	Acondicionamiento	Control y mantenimiento periódico

Cuadro 20. (Continuación)

Banda transportadora	Acondicionamiento	Control y mantenimiento periódico
Codificadora Ink Ject	Acondicionamiento	Control y mantenimiento periódico
Balanza sartorius	Lab. Control de calidad	Control y mantenimiento periódico
Potenciómetro	Lab. Control de calidad	Control y mantenimiento periódico

3.5.2 Evaluación de metodologías analíticas de valoración de principio activo.

La metodología analítica para la valoración del principio activo se encuentra correctamente validada bajo el nombre de “Validación Del Método Analítico De Valoración De Pamoato De Pirantel Por HPLC” que se encuentra dentro de las técnicas analíticas del departamento de Control y Garantía de Calidad, al igual que sus especificaciones técnicas.

3.5.3 Evaluación de áreas. Las áreas involucradas en el proceso de manufactura de Finoxal Suspensión se encuentran debidamente validadas, mediante protocolos de sanitización y limpieza del área de líquidos y acondicionamiento. Así mismo se verifica que la validación tanto de agua purificada como del sistema de aire se encuentren vigentes y cumplan con los requisitos de las entidades reguladoras.

3.5.4 Evaluación de operarios. Los operarios de producción tienen una rotación mínima, por lo cual los procesos de manufactura se llevan a cabo por las mismas personas, bajo la supervisión del Jefe de Producción y con las capacitaciones justas y adecuadas. Por esta razón la variabilidad interoperarios no cuantificada, se estima despreciable.

3.5.5 Resultados. Para cada una de los atributos estudiados de los lotes fabricados, se evaluó su comportamiento mediante el cálculo de la media y desviación estándar, con el fin de determinar las tendencias en el tiempo que toman dichos valores; complementando, también, dicha información con los índices Cp y Cpk; estos últimos métodos se utilizaron para la valoración del principio activo específicamente, en vista de que es una variable crítica de especial cuidado.

Para realizar los cálculos correspondientes se utilizaron las fórmulas descritas en este capítulo, y los resultados se resumen a continuación.

3.5.5.1 Valoración del principio activo. El análisis con HPLC 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 HPLC 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.³⁵

Para el análisis de la valoración del principio activo del Finoxal Suspensión, se realizaron procedimientos de estadística matemática y descriptiva, como se observa más adelante.

Cuadro 21. Resultados de la estadística matemática para valoración de principio activo del Finoxal Suspensión.

Valoración del principio activo	
Especificación 90,00% – 110,00%	
Lote	Resultado
010415	97,80 %
020615	100,40 %
030815	104,70 %
010316	102,70 %
030616	106,80%
040816	108,30%
050916	105,40 %
\bar{X}	103,73%
<i>s</i>	0,037
<i>%CV</i>	3,548

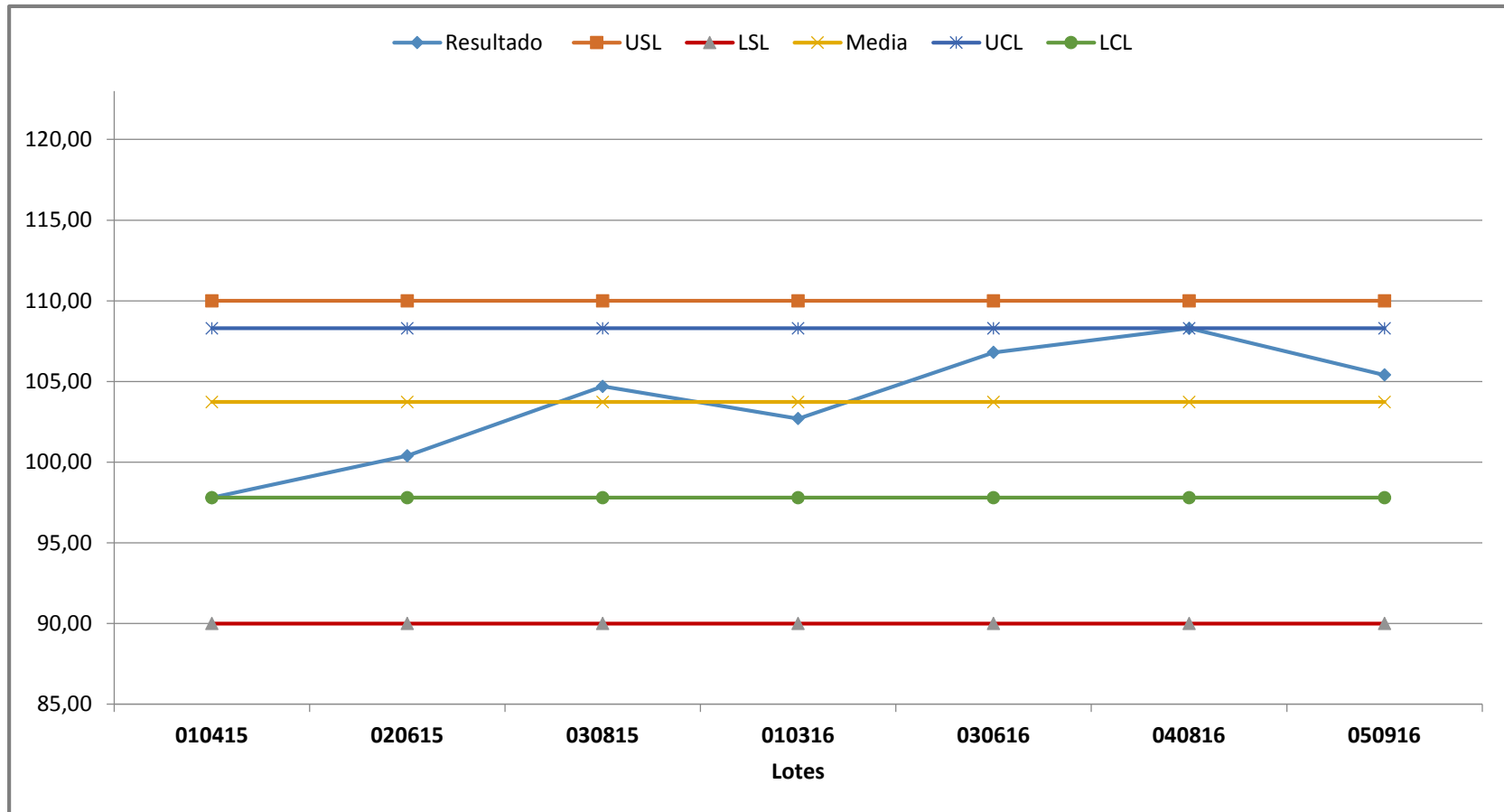
Se evidencia entonces las medidas de dispersión obtenidas para los 7 lotes fabricados.

Los valores correspondientes de desviación estándar indican que los datos no presentan una dispersión significativa alrededor de la media y cumplen los requerimientos expuestos en la especificación dada por la farmacopea vigente.

³⁵ 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

☐ Gráfico de control:

Gráfica 1. Gráfico de control para la valoración de principio activo.



Debido a que los procesos se encuentran estandarizados y descritos en el instructivo de manufactura, no se detectaron grandes variaciones atribuibles a las posibles causas de fallos evaluadas en este capítulo.

Sin embargo, existen datos que podrían detallarse en forma más objetiva, como es el caso de los tiempos de operación y una especial vigilancia a los tiempos de agitación del tanque principal, dado que es una variable crítica que podría ocasionar fallos significativos, como se observó en este capítulo.

3.5.5.2 pH. En 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 activo³⁶. Según el procedimiento de la técnica analítica para Finoxal Suspensión, la determinación de pH se realiza con un potenciómetro el cual determina la concentración de iones hidronios mediante un electrodo de vidrio. Los resultados se expresan a continuación.

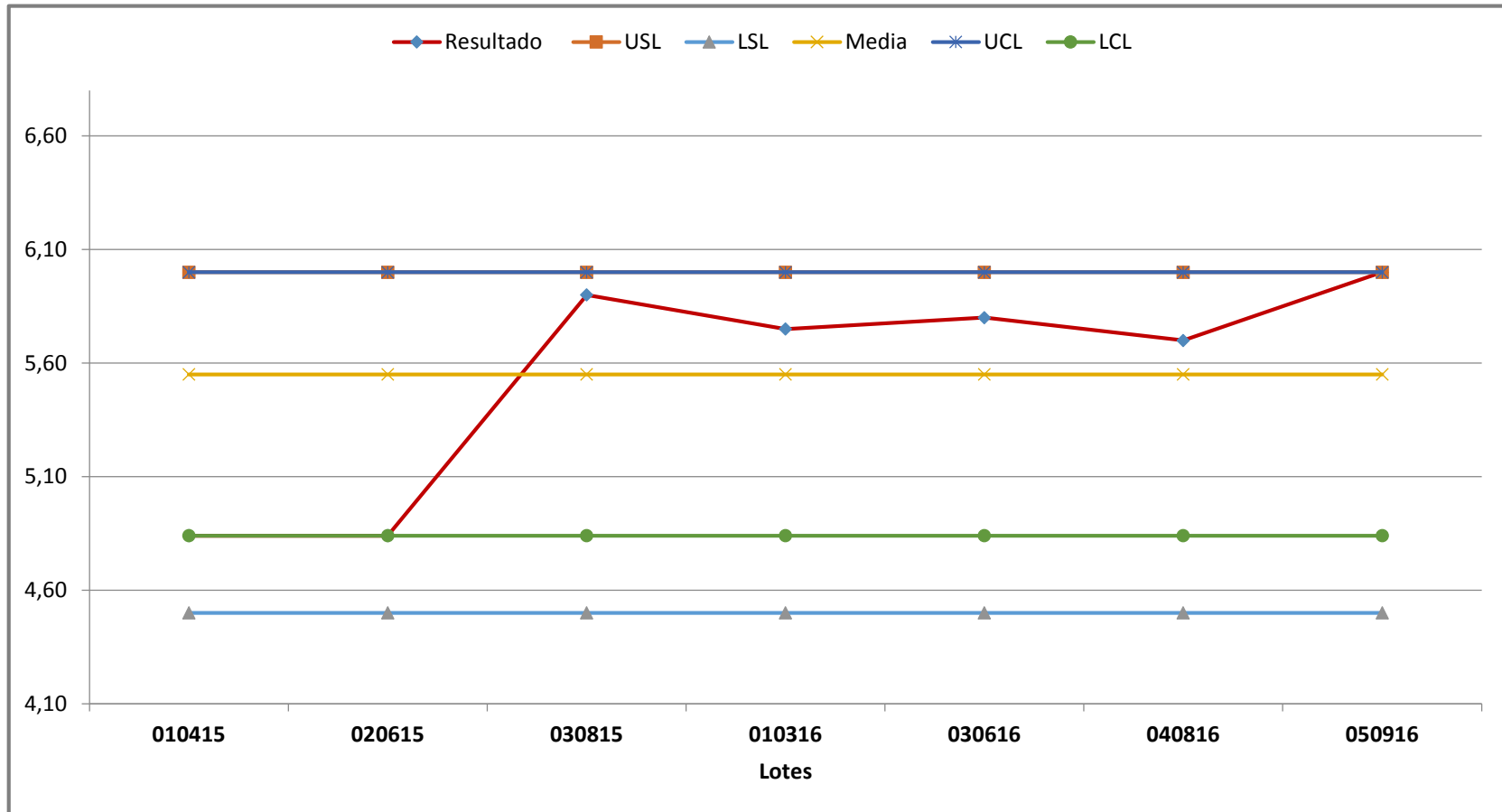
Cuadro 22. Resultados de la estadística matemática para pH.

pH	
Especificación 4,50 – 6,00	
Lote	Resultado
010415	4,84
020615	4,84
030815	5,90
010316	5,75
030616	5,80
040816	5,70
050916	6,00
\bar{X}	5,55
<i>s</i>	0,492
<i>%CV</i>	8,88

³⁶ 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 2. Gráfico de control para atributo pH.



Se evidencia entonces las medidas de dispersión obtenidas para los 7 lotes fabricados.

Los valores correspondientes de desviación estándar indican que los datos no presentan una dispersión significativa alrededor de la media y cumplen los requerimientos expuestos en la especificación dada por la farmacopea vigente.

Debido a que los procesos se encuentran estandarizados y descritos en el instructivo de manufactura, no se detectaron grandes variaciones atribuibles a las posibles causas de fallos evaluadas en este capítulo.

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 observa un dato correspondiente al lote 050916 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, pues la media de los datos se encuentra por debajo de este valor.

3.5.5.3 Densidad. La suspensión objeto de este estudio es una forma farmacéutica líquida de administración oral que contiene un fármaco insoluble en el disolvente empleado. Los polvos para suspensión son preparaciones de fármacos finamente pulverizados, para suspenderse en vehículos líquidos. Por naturaleza, la materia particulada de una suspensión puede sedimentar lentamente en el vehículo en que se encuentra dispersa, ya que su densidad casi siempre es mayor que la del vehículo³⁷.

Para su determinación en cada uno de los lotes fabricados se aplicó la siguiente fórmula:

$$GE = \frac{Pp - Pv}{PH2O - Pv}$$

Ecuación 4. Cálculo de gravedad específica.

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)

Para el análisis de la densidad del Finoxal Suspensión, se realizaron procedimientos de estadística matemática y descriptiva, como se observa a continuación.

³⁷ DURÁN, D. Análisis fisicoquímico de productos farmacéuticos en las diferentes etapas del proceso de la industria farmacéutica. En: Universidad De Carabobo.España.[En Línea].

Cuadro 23. Resultados de la estadística matemática para densidad.

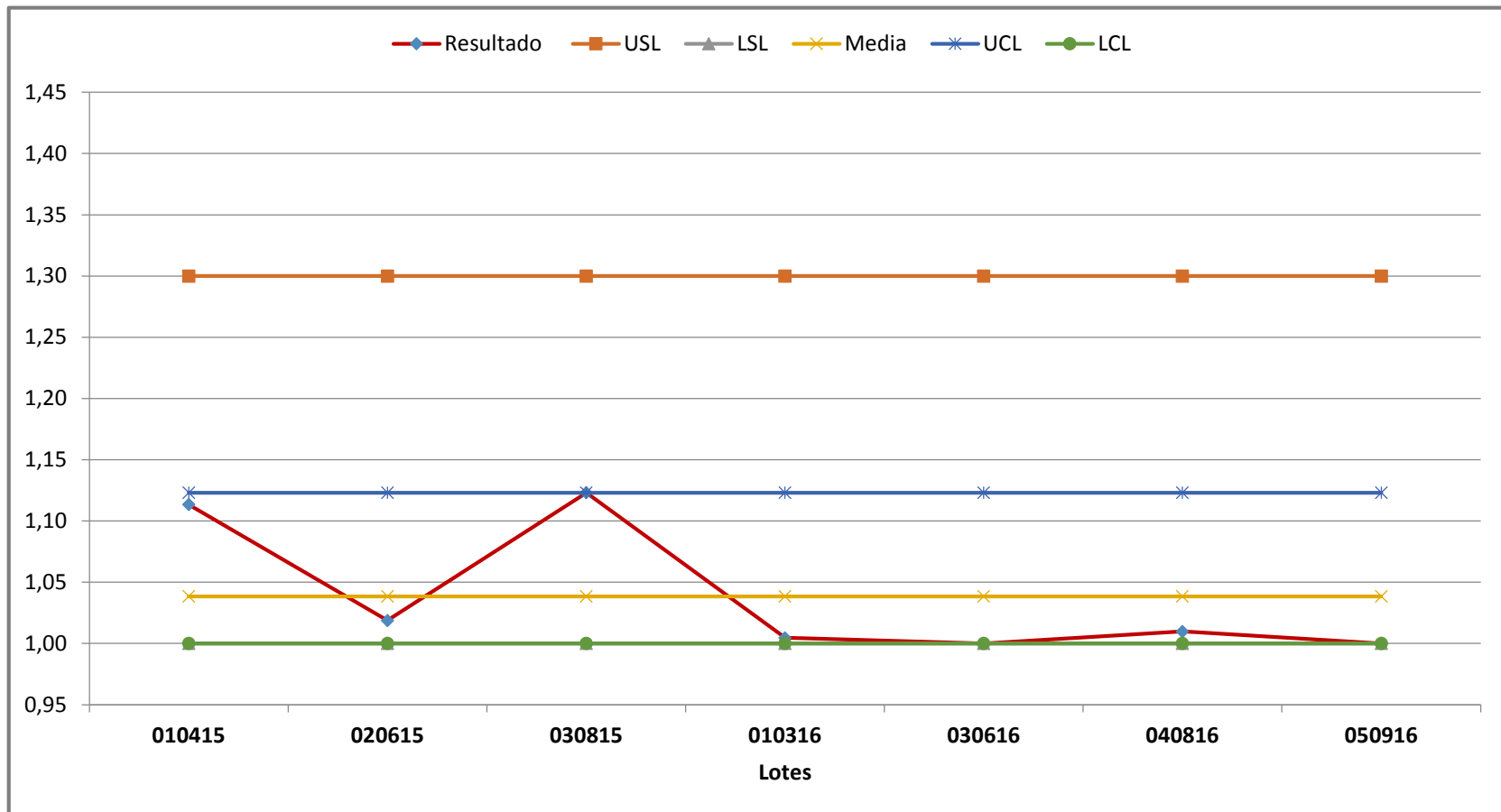
Densidad	
Especificación 1,00 g/mL – 1,30 g/mL	
Lote	Resultado
010415	1,1134 g/mL
020615	1,0188 g/mL
030815	1,1231 g/mL
010316	1,0047 g/mL
030616	1,0000 g/mL
040816	1,0098 g/mL
050916	1,0000 g/mL
\bar{X}	1,0385 g/mL
<i>s</i>	0,054
<i>%CV</i>	5,29

Los resultados obtenidos para el atributo densidad muestran que la media de los datos obtenidos por lote es completamente representativa del total de datos del proceso, 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.

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; lo anterior se puede observar en detalle en la gráfica 3.

□ Gráfico de control:

Gráfica 3. Gráfico de control para atributo densidad.



Se evidencia entonces las medidas de dispersión obtenidas para los 7 lotes fabricados.

Los valores correspondientes de desviación estándar indican que los datos no presentan una dispersión significativa alrededor de la media y cumplen los requerimientos expuestos en la especificación dada por la farmacopea vigente.

Debido a que los procesos se encuentran estandarizados y descritos en el instructivo de manufactura, no se detectaron grandes variaciones atribuibles a las posibles causas de fallos evaluadas en este capítulo.

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 observan dos datos correspondientes a los lotes 030616 y 050916 los cuales se encuentran en el límite de control inferior, pero sin sobrepasarlo. Este valor se le puede atribuir a un error humano de medición, o descalibración del equipo ya lo que la media de los datos se encuentra por debajo de este valor. Además, se debe tener en cuenta la cantidad de cifras significativas con las que se reportan los datos de densidad en el proceso. Como no existe una variación significativa entre los datos como este en particular.

3.5.5.4 Viscosidad. Como se expresó anteriormente en este capítulo, en términos generales, este atributo es una medida de la resistencia que puede ofrecer un fluido a su deformación. Esta determinación se realiza a temperatura ambiente y con la utilización de un viscosímetro. El proceso consiste en medir el tiempo en segundos que requiere un volumen específico de solución para recorrer en forma capilar una determinada distancia, el cual se compara con el tiempo que demora un líquido referencia y se expresa en centipoise (cps).

Los resultados para las pruebas de viscosidad dadas a conocer en los certificados de análisis de producto terminado se muestran a continuación.

Cuadro 24. Resultados de la estadística matemática para viscosidad.

Viscosidad	
Especificación 500 cP – 2500 cP	
Lote	Resultado
010415	1452 cP
020615	1408 cP
030815	1850 cP
010316	1729 cP
030616	1792 cP
040816	1410 cP
050916	1792 cP
\bar{X}	1633.29 cP
<i>s</i>	199.99
<i>%CV</i>	12.24

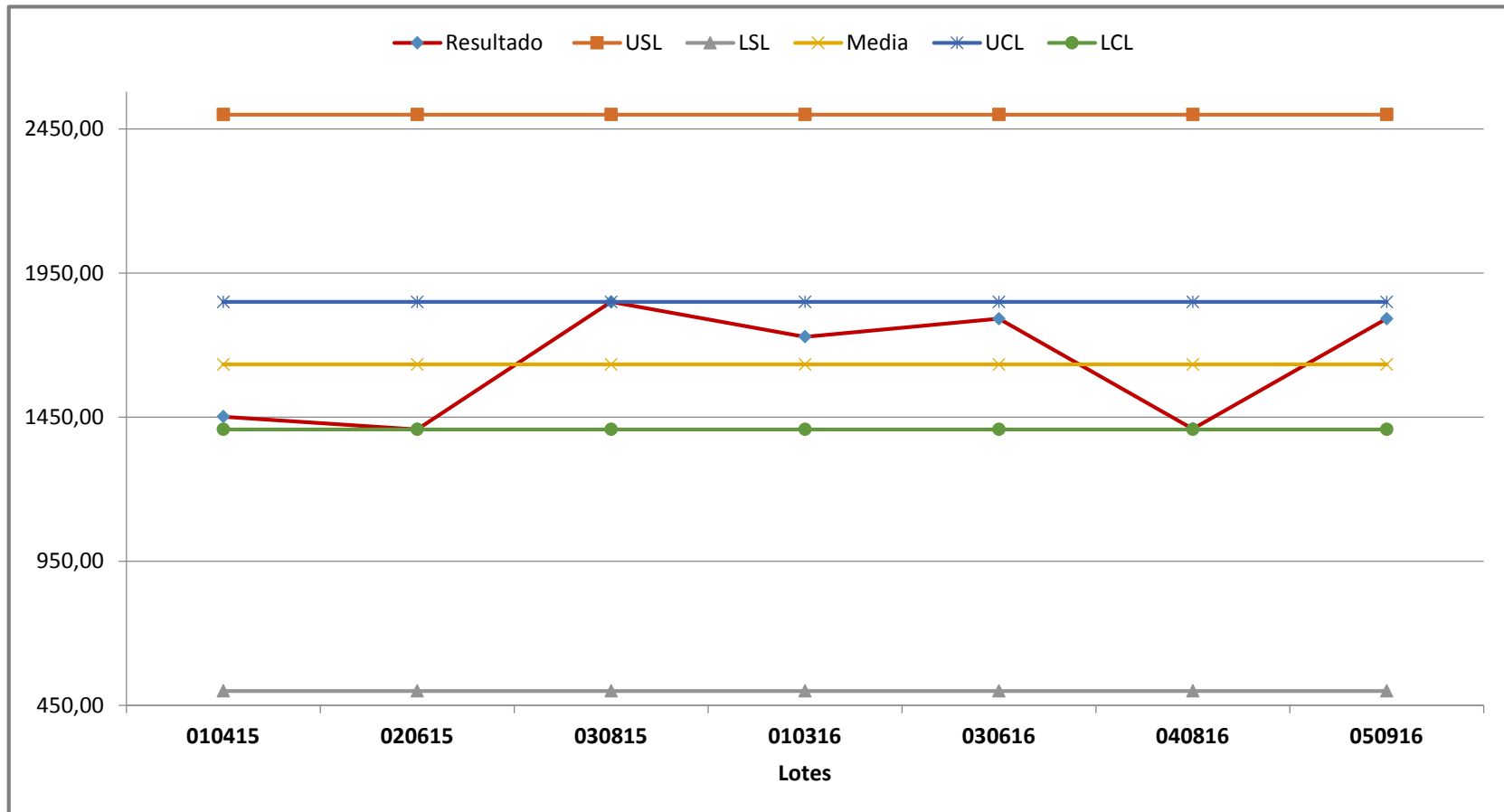
Por su misma naturaleza, los sólidos en una suspensión pueden sedimentar en el fondo del envase. Tal sedimentación también puede conducir a la aglutinación y la solidificación del sedimento con la resultante dificultad para la redispersión de la suspensión por agitación. Para impedir tales problemas se emplean una variedad de sustancias auxiliares tales como agentes tensioactivos, agentes viscosantes de distintos tipos (polímeros hidrofílicos, arcillas), agentes floculantes, modificadores de la densidad, etc.³⁸

Debido a que los procesos se encuentran estandarizados y descritos en el instructivo de manufactura, no se detectaron grandes variaciones atribuibles a las posibles causas de fallos evaluadas en este capítulo. Sin embargo, a pesar de que los datos no presenten una variabilidad significativa, el coeficiente de variación obtenido, que hace referencia, a la relación entre el tamaño de la media y la variabilidad de la viscosidad, indica que los datos sí presentaron una tendencia especial, en comparación con otros atributos; y aunque no pueda llegar a generar una potencial falla en el proceso, se aprecia que debe ser tenida en cuenta en futuros análisis más rigurosos, debido principalmente a su papel esencial en las características finales del producto. Esta tendencia variable, se puede apreciar en la gráfica 4.

³⁸ 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 4. Gráfico de control para atributo viscosidad.



3.5.5.5 Índices de capacidad. Con el fin de realizar un mejor análisis en términos de capacidad del proceso de manufactura, se agruparon los lotes por año, es decir, que se describirán a continuación dos índices de capacidad del proceso realizados con la herramienta virtual MathLab.

- Índice de capacidad para los lotes fabricados en el año 2015.

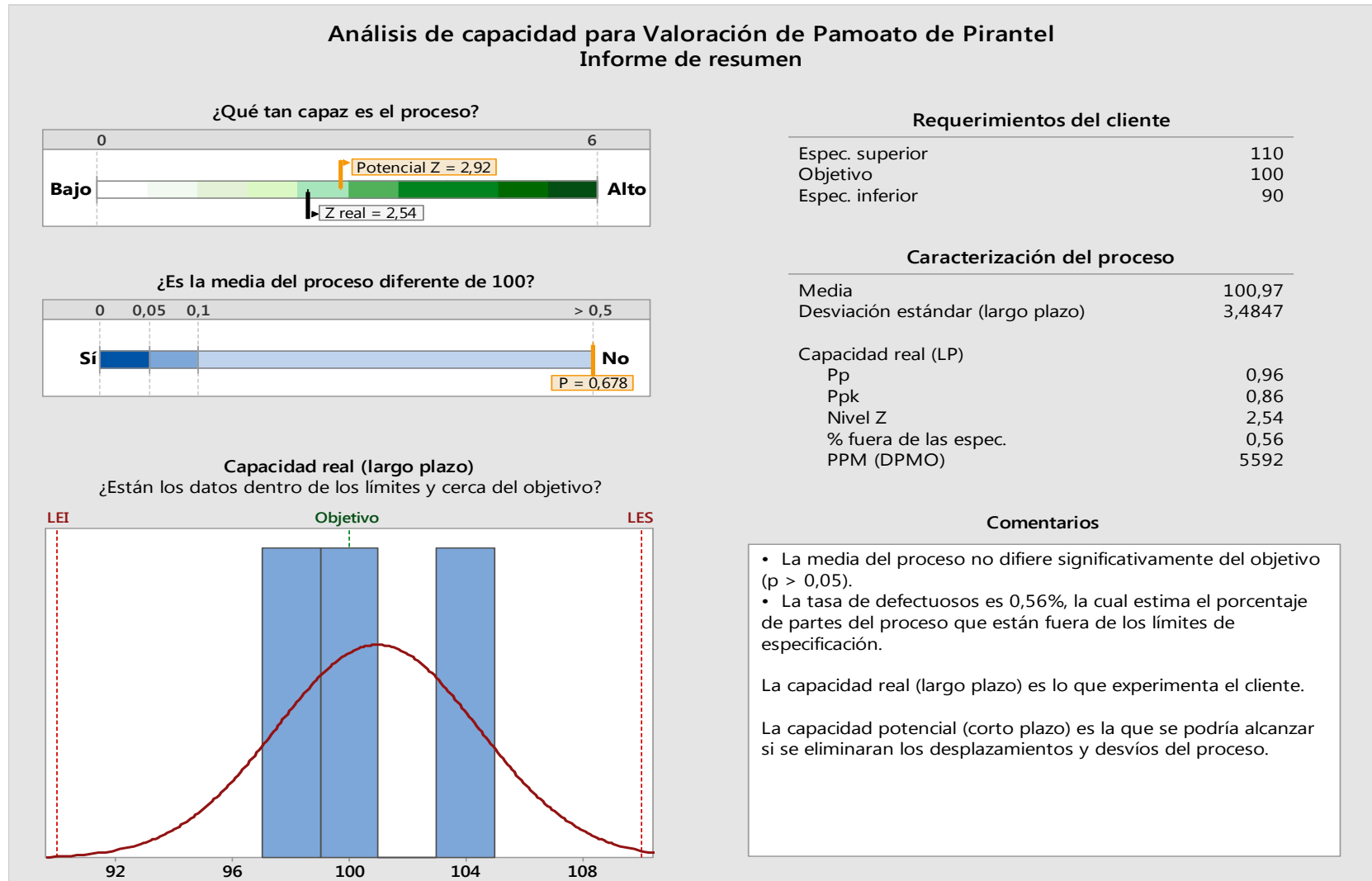
Dentro del informe para este año, se puede evidenciar que la media del proceso no difiere significativamente del objetivo planteado y que las tasas de defectuosos o datos que se encuentran fuera de especificación, son del 0,56%, lo que quiere decir que el proceso cumple de muy buena forma con los requerimientos descritos tanto por las farmacopeas vigentes como las BPM.

Además, se enseñan las curvas de capacidad real (a largo plazo), que experimenta el cliente y de la misma manera las de capacidad potencial (a corto plazo), que describe lo que se podría alcanzar si se eliminan los desvíos y fallos del proceso de manufactura.

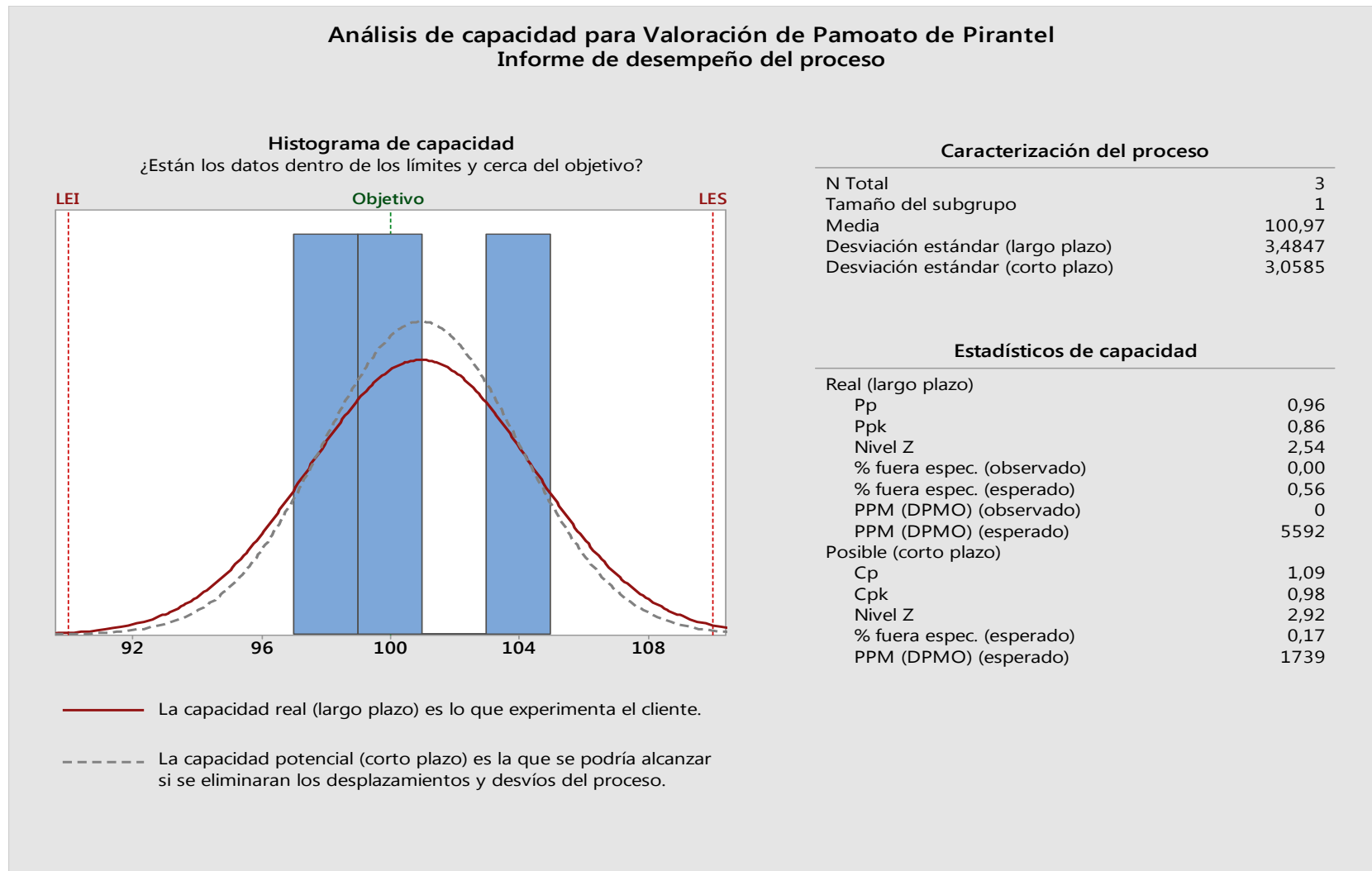
Los resultados arrojados por la prueba en términos de estabilidad del proceso, concluyen que la media y la variación del proceso son estables y no hay puntos críticos fuera de control. También muestra que los datos pasaron la prueba de normalidad, lo que garantiza que las estimaciones de la capacidad deberían ser razonablemente precisas. Y por último hace una alerta sobre la cantidad total de datos ingresos al análisis, ratificando que, de poseerse más, la aproximación se realizará de una manera más confiable y certera.

El informe de resultados en detalle, se puede apreciar a continuación.

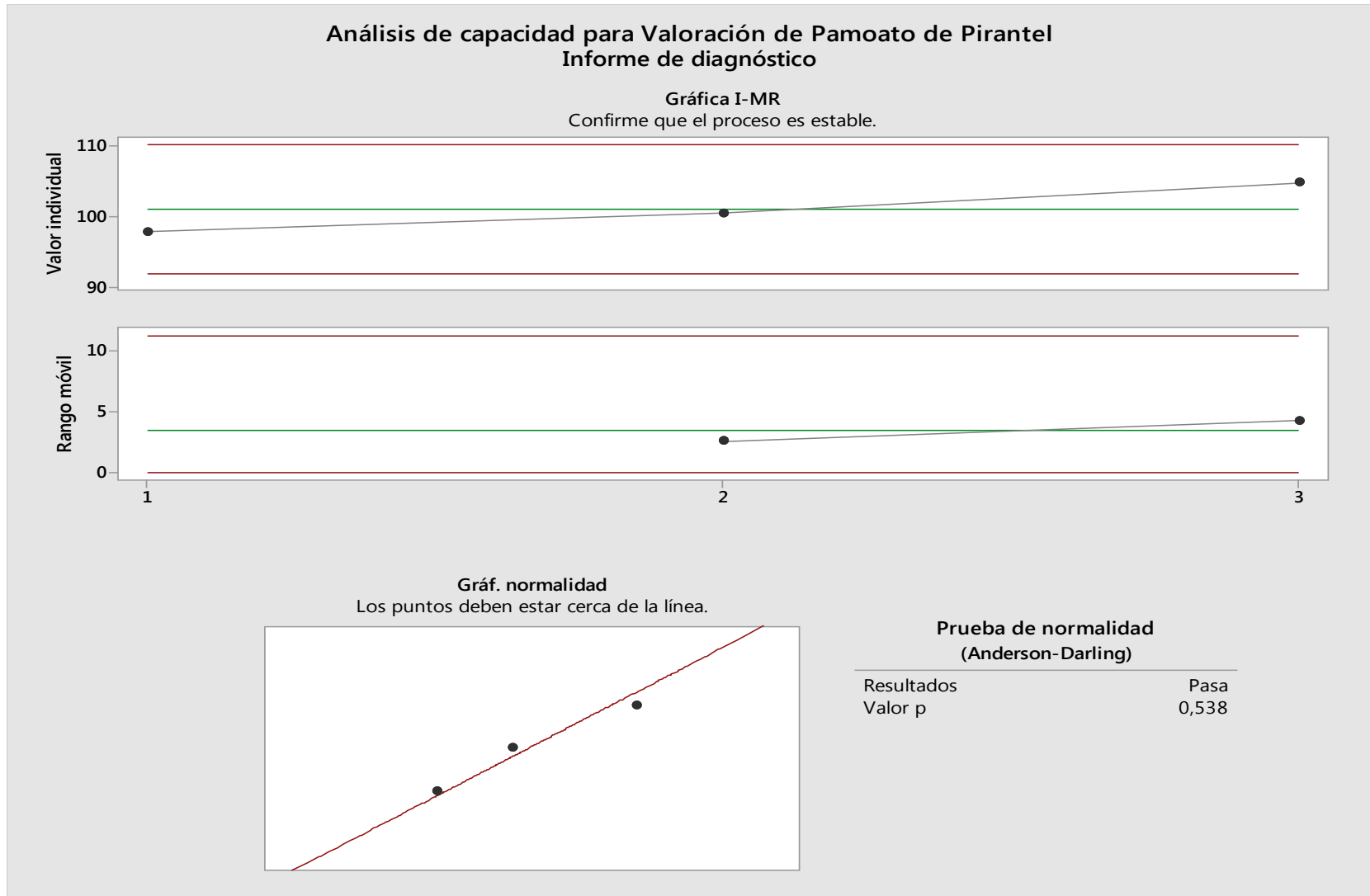
Gráfica 5. Análisis de capacidad del proceso (Informe resumen).







Gráfica 6. Análisis de capacidad del proceso. (Informe de desempeño del proceso)



Gráfica 7. Análisis de capacidad del proceso (Informe de diagnóstico del proceso).



Gráfica 8. Análisis de capacidad del proceso (Tarjeta de informe).

Análisis de capacidad para Valoración de Pamoato de Pirantel Tarjeta de informe		
Verificar	Estado	Descripción
Estabilidad		La media y la variación del proceso son estables. No hay puntos fuera de control.
Número de subgrupos		Usted sólo tiene 3 subgrupos. Para un análisis de capacidad, generalmente se recomienda que usted recolecte por lo menos 25 subgrupos durante un período de tiempo lo suficientemente largo para captar las diferentes fuentes de variación del proceso.
Normalidad		Sus datos pasaron la prueba de normalidad. Mientras tenga suficientes datos, las estimaciones de la capacidad deberían ser razonablemente precisas.
Cantidad de datos		El número total de observaciones es menor que 100. Usted pudiera no contar con suficientes datos para obtener estimaciones razonablemente precisas de la capacidad. La precisión de las estimaciones disminuye a medida que se reduce el número de observaciones.

- Índice de capacidad para los lotes fabricados en el año 2016.

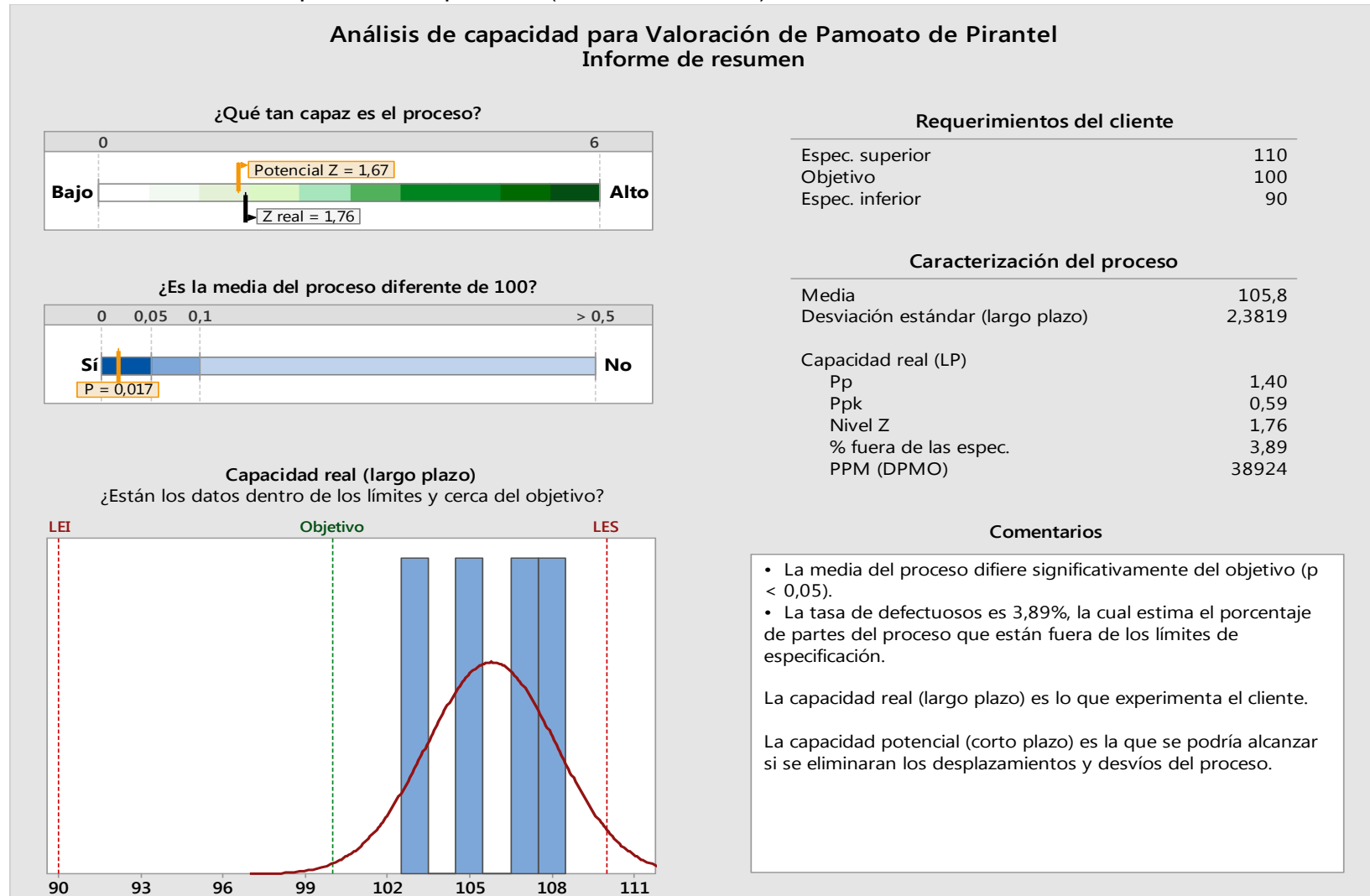
Dentro del informe para este año, se puede evidenciar que la media del proceso difiere significativamente del objetivo planteado y que las tasas de defectuosos o datos que se encuentran fuera de especificación, son del 3,89%, lo que quiere decir que el proceso en este año presentó cierta inconsistencia en los datos resultantes de los análisis de producto terminado; sin embargo, cumple en buena forma con los requerimientos descritos tanto por las farmacopeas vigentes como las BPM.

Además, se enseñan las curvas de capacidad real (a largo plazo), que experimenta el cliente y de la misma manera las de capacidad potencial (a corto plazo), que describe lo que se podría alcanzar si se eliminan los desvíos y fallos del proceso de manufactura.

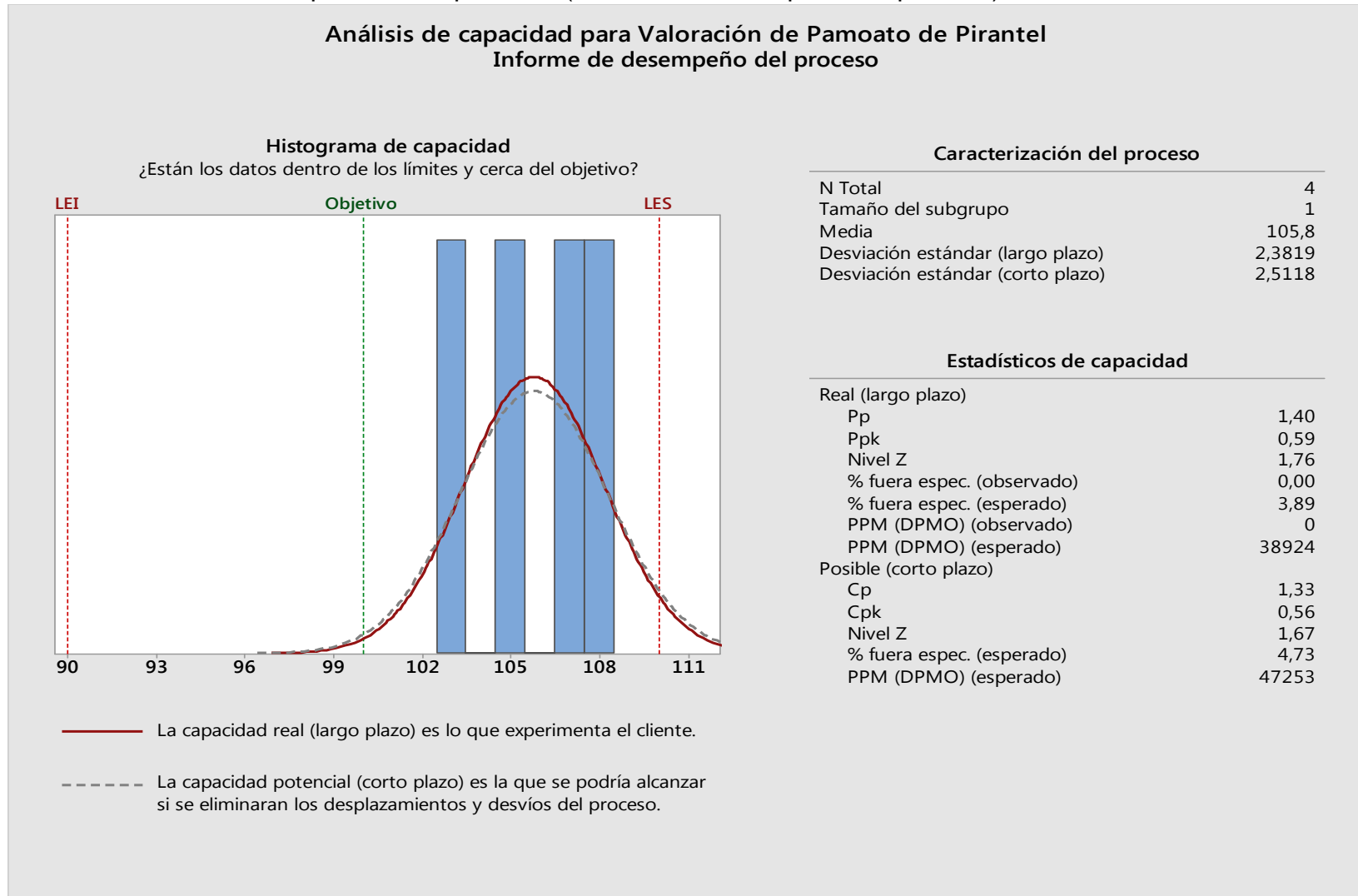
Los resultados arrojados por la prueba en términos de estabilidad del proceso, concluyen que la media y la variación del proceso son estables y no hay puntos críticos fuera de control. También muestra que los datos pasaron la prueba de normalidad, lo que garantiza que las estimaciones de la capacidad deberían ser razonablemente precisas. Y por último hace una alerta sobre la cantidad total de datos ingresos al análisis, ratificando que, de poseerse más, la aproximación se realizará de una manera más confiable y certera.

El informe de resultados en detalle, se puede apreciar a continuación.

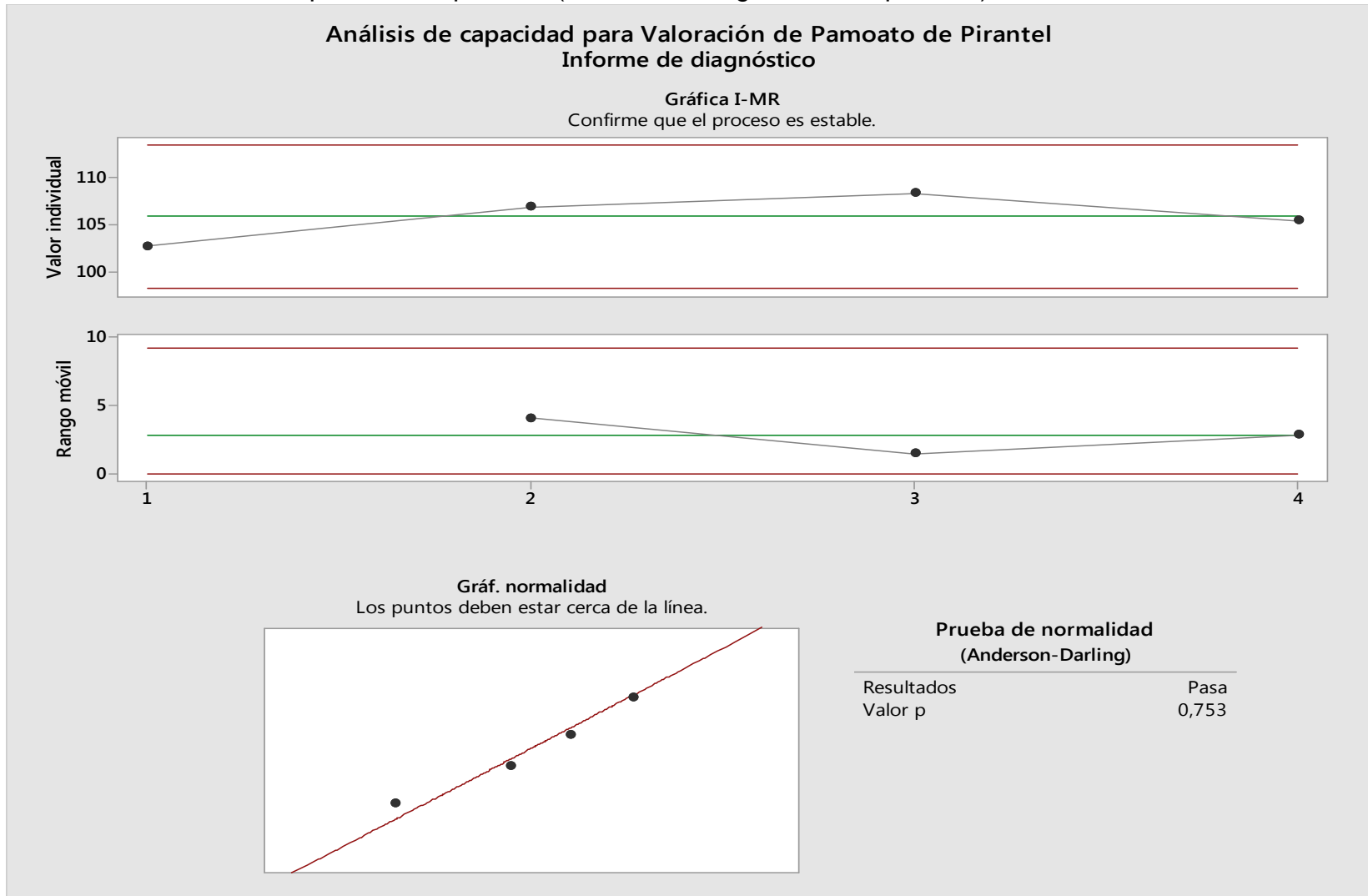
Gráfica 9. Análisis de capacidad del proceso (Informe resumen).







Gráfica 10. Análisis de capacidad del proceso. (Informe de desempeño del proceso)



Gráfica 11. Análisis de capacidad del proceso (Informe de diagnóstico del proceso).



Gráfica 12. Análisis de capacidad del proceso (Tarjeta de informe).

Análisis de capacidad para Valoración de Pamoato de Pirantel Tarjeta de informe		
Verificar	Estado	Descripción
Estabilidad		La media y la variación del proceso son estables. No hay puntos fuera de control.
Número de subgrupos		Usted sólo tiene 4 subgrupos. Para un análisis de capacidad, generalmente se recomienda que usted recolecte por lo menos 25 subgrupos durante un período de tiempo lo suficientemente largo para captar las diferentes fuentes de variación del proceso.
Normalidad		Sus datos pasaron la prueba de normalidad. Mientras tenga suficientes datos, las estimaciones de la capacidad deberían ser razonablemente precisas.
Cantidad de datos		El número total de observaciones es menor que 100. Usted pudiera no contar con suficientes datos para obtener estimaciones razonablemente precisas de la capacidad. La precisión de las estimaciones disminuye a medida que se reduce el número de observaciones.

3.6 Verificación de las no conformidades solventadas. Con el propósito de comprobar que el proceso de manufactura de Finoxal Suspensión cumple con los parámetros y características de calidad requeridas por el INVIMA y la Farmacopea vigente y que, además, su proceso productivo garantiza la repetibilidad sin la presencia de una desviación significativa de los datos obtenidos para los atributos analizados y reportados en los certificados de producto terminado; se realiza una relación en paralelo de los datos obtenidos para los años 2015 y 2016 con los arrojados en la fabricación de un lote piloto, en el presente año (2018) evidenciando la reproducibilidad de estos, dentro de los límites y especificaciones establecidas por los organismos de control.

De esta manera, en el cuadro 25 se confrontan los datos analizados, permitiendo, con certeza, solventar las no conformidades referentes a los procesos de validación descritas en el diagnóstico del capítulo anterior; dando por terminado la validación retrospectiva de manera satisfactoria.

Cuadro 25. Confrontación de los datos analizados y el lote piloto actual.

Lotes	Valoración de principio activo	pH	Densidad	Viscosidad
	Especificación 90,00% - 110,00%	Especificación 4,50 – 6,00	Especificación 1,00g/mL – 1,30g/mL	Especificación 500cP – 2500cP
010415	97,80%	4,84	1,1134 g/mL	1452 cP
020615	100,40%	4,84	1,0188 g/mL	1408 cP
030815	104,70%	5,90	1,1231 g/mL	1850 cP
010316	102,70%	5,75	1,0047 g/mL	1729 cP
030616	106,80%	5,80	1,0000 g/mL	1792 cP
040816	108,30%	5,70	1,0098 g/mL	1410 cP
050916	105,40%	6,00	1,0000 g/mL	1792 cP
Lote Piloto	107,10%	6,00	1,015 g/mL	714,4 cP

El cuadro 26 muestra los parámetros referentes a los procedimientos de validación expuestos en el diagnóstico, que se cumplieron con la realización del presente documento.

Siendo así, la base, para iniciar un posterior análisis, que involucre una validación de carácter concurrente, que permita evaluar los efectos de las variables críticas del proceso de manufactura en tiempo real y ratifique que la compañía cumple con los parámetros de calidad dispuestos por las organizaciones reguladoras.

Cuadro 26. No conformidades solventadas pertinentes al diagnóstico.

VALIDACIÓN		
79	Se cuenta con protocolos aprobados e informes que reportan resultados y conclusiones	C
81	Se ejecutan actividades de validación de procesos de fabricación	C
84	Las actividades de validación son registradas por medio de protocolos aprobados	C
85	Los resultados de las actividades estipuladas en los protocolos son reportados por medio de informes aprobados	C
86	Cualquier modificación importante sobre el proceso de fabricación es soportada por medio de la validación correspondiente	C
87	Se emplean sistemas confiables de procesamiento electrónico de datos para las actividades de validación.	C

*Cumple: C / No cumple: NC

4. DOCUMENTOS GENERADOS

Los documentos generados durante el desarrollo de la validación retrospectiva del proceso de manufactura del producto Finoxal Suspensión se presentan en el cuadro 27.

Cuadro 27. Documentos generados en el proceso de validación.

Documento	Descripción
Protocolo de validación del producto Finoxal Suspensión (Ver anexo)	El protocolo de validación es un plan documentado que describe como investigar la fiabilidad y reproducibilidad del proceso de manufactura del producto Finoxal Suspensión.
Instructivo de manufactura Finoxal Suspensión 90 Litros (Ver anexo)	Indica las instrucciones actualizadas del proceso de manufactura para un lote de 90 Litros de Finoxal Suspensión.

5. CONCLUSIONES

- Se realizó el diagnóstico del estado actual del proceso de manufactura del producto, Finoxal Suspensión, 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 verificó los protocolos de calificación IQ, OQ y DQ de cada equipo se hayan ejecutado, según los requerimientos. 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 identificaron las fuentes de información necesarias para llevar a cabo el proceso de validación; logrando así, conforme al diagnóstico, desarrollar una metodología retrospectiva, apropiada para la realización de cada etapa del proyecto.
- Se establecieron los parámetros de validación para el proceso de manufactura del producto, Finoxal Suspensión, por medio del análisis de causa y efecto de fallas (AMEF). Para este fin se establece que el principio activo se evalúa de manera cualitativa según la normatividad vigente de las Farmacopeas y el INVIMA, para productos líquidos en suspensión. Se define entonces la valoración de principio activo, como la variable crítica principal que indica el efecto terapéutico en los consumidores. Se establecen también, el pH, la densidad y la viscosidad como atributos críticos evaluando la repetibilidad y reproducibilidad de los mismos por medio de análisis de estadística matemática y descriptiva. Demostrándose que el proceso conduce satisfactoriamente a los resultados de calidad esperados.
- Se genera la documentación del proceso de validación de manufactura del producto, Finoxal Suspensión, consistente en protocolos e informes de cada etapa, evidenciando conformidad con los principios de las BPM y verificando que el proceso es idóneo para la obtención de productos que cumplan las especificaciones de calidad dispuestas. Se valida el proceso de manufactura del producto Finoxal Suspensión en Laboratorios Remo S.A.S, siguiendo el plan maestro de validación de procesos vigente en la compañía; 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

- Si bien es cierto, el tiempo de agitación está contemplado como una variable crítica, fundamental en el proceso de manufactura; esta no cuenta con una especificación precisa para garantizar que la homogenización sea un proceso reproducible entre etapas; se recomienda a la compañía fijar unos valores máximos y mínimos de tiempo con el fin de precisar una mayor uniformidad en los procesos.
- A pesar de que el atributo viscosidad se encuentra contemplado en las pruebas de certificación para el producto terminado, no tiene una técnica analítica propia donde se describa el proceso para la realización de la misma, se recomienda a la compañía trabajar en la actualización y formulación de nuevas técnicas con el fin de llevar un control mucho más detallado de los procesos que se realizan, sobre todo a la hora de certificar el producto y liberarlo al área de acondicionamiento.
- A partir de los estudios de índices de capacidad del proceso, se puede identificar como podrían mejorar las aproximaciones y análisis de los datos estudiados en este documento, por eso, se recomienda verificar el impacto que trae consigo la utilización de más lotes de producción, y en caso de realizarse algún cambio en el proceso de manufactura, llevar a cabo una revalidación.
- Teniendo en cuenta que la validación realizada en el presente trabajo, fue de tipo retrospectivo; se puede aprovechar gran parte de la información obtenida para precisar el desarrollo de una nueva que apoye los resultados obtenidos. Por lo tanto, se recomienda la realización de una validación concurrente, partiendo del protocolo y las fuentes de información aquí expuestas.

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.

CHALONER-LARSSON, Gillian; ANDERSON, Roger; EGAN Anik. Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF).

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

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

FUNDACIÓN UNIVERSIDAD DE AMÉRICA Guía Metodológica Para La Elaboración De Trabajos De Grado Y Proyectos De Investigación En Pregrado. [En línea]. Disponible en: <https://trabajodegradouamerica.wikispaces.com/file/view/GUIA%20METODOLOGICA.pdf/403371492/GUIA%20METODOLOGICA.pdf>

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.

INSTITUTO COLOMBIANO DE NORMAS TECNICAS 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

LABORATORIOS REMO S.A.S. [En línea]. Disponible en: <http://laboratoriosremo.com/>

LABORATORIOS REMO S.A.S. Validación Del Proceso De Manufactura De Finoxal Suspensión.

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

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

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

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)

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.

ANEXOS

**ANEXO A.
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PRODUCTO FINOXAL SUSPENSIÓN
(VER CD)**

**ANEXO B.
INSTRUCTIVO DE MANUFACTURA FINOXAL SUSPENSION 90 LITROS
(VER CD)**

**ANEXO C.
TÉCNICA ANALÍTICA FINOXAL SUSPENSIÓN
(VER CD)**

**ANEXO D.
ESPECIFICACIONES TÉCNICAS FINOXAL SUSPENSIÓN
(VER CD)**