

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA  
Facultad de Ciencias y Humanidades

VALIDACION DE PROCESOS  
EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA NACIONAL

BERTA CAROLINA ROJAS MENENDEZ

Trabajo de graduación  
presentado para  
optar el grado académico de  
Licenciatura en Química Farmacéutica



Guatemala

1995

VALIDACION DE PROCESOS  
EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA NACIONAL

Vo. Bo.:


(f)



Licenciado Eliego Rolando López  
Asesor

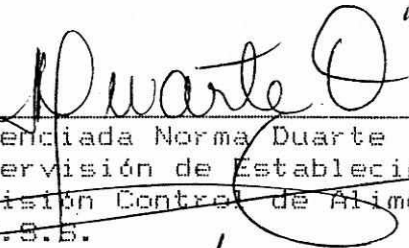
Tribunal:

(f)



Licenciada Claudia Corado  
Departamento de Control de Medicamentos  
División Control de Alimentos y Medicamentos  
D.G.S.S.

(f)



Licenciada Norma Duarte  
Supervisión de Establecimientos Farmacéuticos  
División Control de Alimentos y Medicamentos  
D.G.S.S.

(f)



Licenciado Eliego Rolando López  
Asesor

A mi Papá  
A mi Mamá

Gracias por su apoyo.

## RESUMEN

El presente trabajo establece la situación actual en la industria farmacéutica nacional, referente a validación de procesos. Propone un plan general de validación de procesos, que cumple con Buenas Prácticas de Manufactura, basándose en la situación actual del país, al igual que los recursos económicos disponibles.

La investigación se realizó a través de una encuesta dirigida a un porcentaje representativo de laboratorios farmacéuticos nacionales, ofreciendo los resultados mediante estadística descriptiva con gráficas de las respuestas.

Se detectó, por medio de la investigación, que la hipótesis no se cumple, debido a que la industria farmacéutica nacional, no aplica la validación de procesos en el aseguramiento de la calidad de sus productos. Esto se debe al desconocimiento del tema por parte de los elementos clave de la organización.

De acuerdo a los resultados, se propone un manual de "Validación de procesos en la industria farmacéutica nacional", el cual puede ser usado como la base para instaurar un programa de validación de procesos.

## CONTENIDO

	Páginas
I. INTRODUCCION	1
II. MARCO CONCEPTUAL	4
A. Antecedentes	4
B. Justificación	5
C. Planteamiento del problema	5
D. Alcances y límites	6
III. MARCO TEORICO	7
IV. MARCO METODOLOGICO	12
A. Objetivos	12
B. Hipótesis	12
C. Variables	13
D. Población y Muestra	13
E. Instrumentos	13
F. Diseño de Investigación	14
G. Análisis Estadístico	14
V. MARCO OPERATIVO	15
A. Recabación y tratamiento de datos	15
B. Recursos	15
C. Resultados	16
D. Discusión de Resultados	39
E. Conclusiones	44

	F. Recomendaciones	47
	Manual General de Validación de Procesos.	
VI.	BIBLIOGRAFIA	84
VII.	ANEXOS	86
	A. Encuesta	86

## I. INTRODUCCION

La validación es un requisito de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) de Estados Unidos de Norteamérica<sup>1</sup>, al igual que de La Comisión de Comunidades Europeas (EEC), los cuales establecen que la validación, debe reforzar las Buenas Prácticas de Manufactura<sup>2</sup>.

Entendiéndose por validación, el establecimiento de evidencia documentada que provea un alto grado de certeza acerca de un proceso específico que consistentemente genera un producto que alcance una calidad predeterminada.<sup>1</sup>

Entre los beneficios de la validación están: aumento en productividad, reducción en rechazos y en retrabajos, disminución de querellas relacionadas por fallas en el proceso. Reducción de pruebas "en proceso" y producto terminado. Investigaciones rápidas y precisas sobre desviaciones del proceso. Determinar variables por controlar en el proceso, etc.<sup>3</sup>

El programa de validación, establece metas y objetivos de lo que debe ser validado, cualifica o recualifica el equipo, establece protocolos de validación y obtiene aprobaciones para los mismos. Diseña y construye experimentos, reúne

información, evalúa la información, prepara reportes finales, resume el resultado de los experimentos. Establece y mantiene archivos de validación que contienen datos e instituye un procedimiento de control de cambios para asegurar y mantener la aceptabilidad del trabajo.<sup>1</sup>

El aseguramiento de la calidad de un producto, se obtiene del estricto control de factores que incluyen la selección de materiales, diseños apropiados de manufactura y formulación de productos, así como el control en las respectivas fases de producción hasta que el producto sale de la planta. Debido a la complejidad de los productos medicinales y a los altos volúmenes de producción en la actualidad, el análisis que se efectúa es insuficiente para asegurar la calidad de los mismos.<sup>1</sup>

Los principios básicos de aseguramiento de la calidad, tienen como objetivo, la producción de artículos que cumplan con el uso para el cual están diseñados. Estos principios se definen como: calidad, seguridad y efectividad, los cuales deben diseñarse y reflejarse en el producto. La calidad no puede ser únicamente inspeccionada o analizada en el producto terminado; ya que cada etapa del proceso de manufactura, debe controlarse para maximizar la probabilidad de que el producto

final cumpla con las especificaciones de calidad y diseño requerido. La validación de procesos es clave importante para que los objetivos de aseguramiento de calidad se cumplan.<sup>1</sup>

Es a través de un diseño y validación adecuado, tanto en los procesos como en sus controles, que un fabricante puede establecer un alto nivel de confianza para que todas las unidades producidas de lotes consecutivos sean aceptadas.<sup>2</sup>

Este trabajo establece la situación actual en la industria farmacéutica nacional, referente a validación de procesos. Propone un plan general de validación de procesos, que cumple con Buenas Prácticas de Manufactura, basándose en la situación actual del país al igual que los recursos económicos disponibles.

## II. MARCO CONCEPTUAL

### A. Antecedentes

En Guatemala las autoridades sanitarias supervisan la aplicación de Las Buenas Prácticas de Manufactura en la industria farmacéutica, lográndose resultados exitosos y un avance para esta industria en lo que a producción se refiere. El tema de validación, aún no se considera como refuerzo de Las Buenas Prácticas de Manufactura, tema que en los países desarrollados, se encuentra en su máximo auge.

La validación no es un tema nuevo. Se remonta a los años 70, durante los primeros años (1972 a 1978), se consideró como una regulación para satisfacer las exigencias del FDA (Food and Drug Administration). En la fase intermedia de su desarrollo (1978 a 1983), se consideraron los primeros esfuerzos para mejorar los procesos. Actualmente en los Estados Unidos de Norteamérica como en Europa, la validación es tema que enfatiza la optimización.<sup>4</sup>

En Guatemala, se encuentran diversos trabajos de investigación relacionados al tema de Buenas Prácticas de Manufactura y Control de Calidad. No se reporta hasta el momento, ningún estudio similar al que se presenta en este trabajo de investigación.

## B. Justificación

La validación de procesos, debe ser una herramienta importante en la optimización de procesos para garantizar la invariabilidad de la calidad de los productos y no un obstáculo en el desarrollo de procesos de producción. Debe establecerse como el control del proceso total, en lugar de estar solamente orientado a pruebas. Debe considerarse como una inversión a largo plazo, como medio para afirmar la calidad y no solo como control de calidad.<sup>1</sup>

La validación de procesos en la industria farmacéutica, garantiza la calidad de los productos, mejora la competitividad con empresas y optimiza los procesos de producción.

Esta investigación, permite obtener referentes a la instauración de programas de validación de procesos en la industria farmacéutica nacional. Propone un manual de validación de procesos para la industria farmacéutica.

## C. Planteamiento del Problema

El análisis de programas de validación de procesos en la industria farmacéutica nacional, muestra la situación actual referente a este tema. Refleja la necesidad de unificar

criterios que permitan la instauración de un manual general de validación de procesos que cumpla con las Buenas Prácticas de Manufactura. Que sea factible su aplicación en la industria farmacéutica guatemalteca.

D. Alcances y límites del problema

La investigación, se realizó a nivel de la industria farmacéutica nacional. Se analizó en un porcentaje representativo de industrias, la situación actual referente a validación de procesos. Es decir, porcentaje de industrias que poseen programas de validación de procesos, al igual que se determinó si existen industrias que planifican la instauración de programas de validación, como también a las industrias que desconocen de estos procesos y las que están interesadas en desarrollarlo.

Los resultados son válidos para Guatemala. Posiblemente pueden ser generalizados para otros países latinoamericanos.

### III. MARCO TEORICO

La experiencia demuestra que los programas de control de calidad, tradicionalmente empleados por muchos fabricantes, no han sido suficientes para evitar que lotes de calidad inaceptable salgan al mercado, seguidos de su consecuente rechazo. Por lo tanto, se hace imprescindible validar la fabricación completa del producto, a fin de garantizar la invariabilidad de su calidad.<sup>5</sup>

Validación, es comprobar que los procedimientos, equipo, materiales, recursos físicos y recursos humanos, hayan sido diseñados o escogidos apropiadamente. Que mantienen sin alteración el grado de calidad de lote a lote y de unidad a unidad.<sup>1</sup>

La evidencia, se obtiene en 2 posibles formas: 1) por medio de estudios científicamente realizados en los procesos de manufactura; 2) de la experiencia y datos acumulados a lo largo del tiempo en que se ha fabricado el producto. Los resultados obtenidos, son analizados a fin de establecer las condiciones y la forma apropiada de llevar a cabo la manufactura de ese producto en particular. Esto puede representar la modificación del proceso existente, o el diseño de uno completamente nuevo.<sup>1</sup>

Validación prospectiva, es el establecimiento de documentación para evidenciar que un proceso o sistema, hace lo que pretende hacer, basado en el análisis de los datos recopilados al desarrollar un plan experimental o protocolo de validación. Es la validación realizada antes de la producción normal y de la liberación de un nuevo producto. Debe realizarse en un mínimo de 3 lotes consecutivos. La liberación y distribución del producto, no puede realizarse hasta que se haya completado satisfactoriamente.\*

Validación concurrente, es el establecimiento de documentación para evidenciar que un proceso o sistema, hace lo que pretende hacer, basado en información o datos generados durante el desarrollo actual del proceso mismo. Se efectúa durante la producción normal y se utiliza para productos existentes en el mercado o aquellos en que el número de lotes a fabricar por año es muy poco (1 a 3). Los requerimientos son los mismos que para la validación prospectiva.\*

Validación prospectiva única: se realiza en un sólo lote, que se fabricará por una sola vez y que se usará para muestras, pruebas de mercado o ensayos clínicos. Los requerimientos, son más estrictos que los datos para la validación normal.\*

Validación retrospectiva, es el establecimiento de documentación para evidenciar que un proceso o sistema hace lo que pretende hacer, basado en la recopilación y análisis de información o datos históricos. Se basa en la revisión de los datos y registros de producciones anteriores, de productos ya existentes en el mercado. Debido a lo laborioso e inexacto que puede resultar esta validación, se prefiere efectuar la validación concurrente para los productos y la prospectiva es obligatoria para los productos nuevos.\*

Los elementos de validación de procesos son varios:

1. Calificación de instalación (IQ): establece evidencia documentada de que el equipo y sus accesorios o equipo auxiliar, están contruidos e instalados de acuerdo a los requerimientos del proceso y/o el fabricante. Esta actividad no incluye la operación del equipo.
2. Calificación de operación (OQ): establece evidencia documentada de que el equipo opera adecuadamente y de acuerdo a las especificaciones establecidas. Esta actividad requiere evaluar el equipo bajo diferentes condiciones de operación, ya que incluye condiciones de operación fuera de lo normal.
3. Calificación de desempeño (PQ): establece evidencia documentada de que el desempeño del equipo entrega un producto que cumple con los atributos pre-establecidos. La evaluación

puede incluir la operación del equipo en múltiples condiciones de variables, con rangos anticipados (diferente velocidad, diferente tamaño de lote, diferente temperatura, etc.).<sup>1</sup>

Cada fase de la validación, debe iniciarse con la preparación de un protocolo que indica la forma en que debe llevarse a cabo. Incluir características del producto y parámetros. El protocolo debe estar aprobado antes de empezar el proceso de validación. Todos los protocolos deben tener la aprobación del Gerente de Aseguramiento de la Calidad, Gerente de Producción, Gerente de Seguridad de Procesos.<sup>6</sup>

El reporte final, incluye copias de los protocolos, resultados y conclusiones de IQ/OO/PO. Debe ser aprobado por las mismas personas que aprobaron el protocolo.<sup>1</sup>

Los procesos, pueden ser revalidados cuando se hace un cambio significativo, o después de periodos largos en que se han hecho cambios insignificantes. Cambio significativo: cambio de tamaño de lote, cambio de equipo, cambio de condiciones de operación del equipo.<sup>1</sup>

La validación, aplica principalmente a 5 áreas del proceso de manufactura: 1) los procedimientos de manufactura y control

de calidad, 2) la maquinaria y equipo, 3) los recursos y ambiente físico de manufactura, 4) materia prima y 5) los recursos humanos.<sup>1</sup>

Si cada una de las 5 áreas del proceso de manufactura exhibiesen variaciones continuamente, se producirán situaciones distintas en cada lote y por tanto, en cada uno se obtendría un producto de características diferentes. La validación separada de cada área, es necesaria para fijar los parámetros que conduzcan a la obtención de una calidad uniforme lote tras lote.<sup>1</sup>

No existe un método estándar para validar por igual todas las áreas de operaciones, pues cada producto es diferente y único en su contenido, fabricación, uso, etc. Se requiere pues, que para cada forma de dosificación específica y para cada área o elemento del proceso, se desarrolle su particular e indicado método de validación. Hay sin embargo, guías o pasos generales que sirven de ayuda a los profesionales de validación en el desarrollo de sus métodos individuales.<sup>4</sup>

#### IV. MARCO METODOLOGICO

##### A. Objetivos

###### 1. Generales

- a. Contribuir a la optimización de los procesos de manufactura a nivel industrial.
- 

###### 2. Específicos

- a. Evaluar la situación actual, referente a la instauración de programas de Validación de procesos en la Industria Farmacéutica Nacional.
- b. Elaborar un manual de Validación de Procesos con base a los resultados obtenidos, útil para la Industria Farmacéutica nacional, basado en los recursos accesibles y el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.

##### B. Hipótesis

La industria farmacéutica nacional en cumplimiento de Normas de Buenas Prácticas de Manufactura, aplica la validación de procesos en el aseguramiento de la calidad de sus productos.

### C. Variables

Variable independiente: Número de laboratorios farmacéuticos nacionales

Variable dependiente: Laboratorios farmacéuticos que han instaurado programa de validación de procesos.

Variable moderadora: Situación actual de la validación de procesos en la industria farmacéutica nacional.

### D. Población y muestra

Universo de trabajo: 100% de los laboratorios farmacéuticos nacionales registrados en la Dirección General de Servicios de Salud.

Tamaño de la Muestra: 20% de los laboratorios farmacéuticos nacionales.

### E. Instrumentos

El instrumento que se utilizó para la realización de este trabajo de investigación es una encuesta.

#### F. Diseño de Investigación

Del 100% de los laboratorios farmacéuticos nacionales reportados por el Departamento de Control de Medicamentos de la Dirección General de Servicios de Salud, se obtuvo una muestra estratificada del 20%. Se presentaron posteriormente, los resultados obtenidos mediante estadística descriptiva.

#### G. Análisis estadístico

Se realizó mediante estadística descriptiva con gráficas de las respuestas obtenidas, en cada una de las preguntas de la encuesta.

## V. MARCO OPERATIVO

### A. Recabación y tratamiento de datos

Para obtener las respuestas a las preguntas planteadas en la encuesta, se visitó cada uno de los laboratorios farmacéuticos que colaboraron con la realización de este trabajo.

### B. Recursos

#### 1. Humanos

Autora: Berta Carolina Rojas Menéndez

Asesor: Licenciado Elfego Rolando López G.

Colaboradores: jefes de producción o de control de calidad de cada una de las industrias farmacéuticas nacionales evaluadas.

#### 2. Materiales

Integrados por equipo de oficina y una computadora IBM compatible, para la elaboración e impresión de este trabajo de investigación.

### C. RESULTADOS

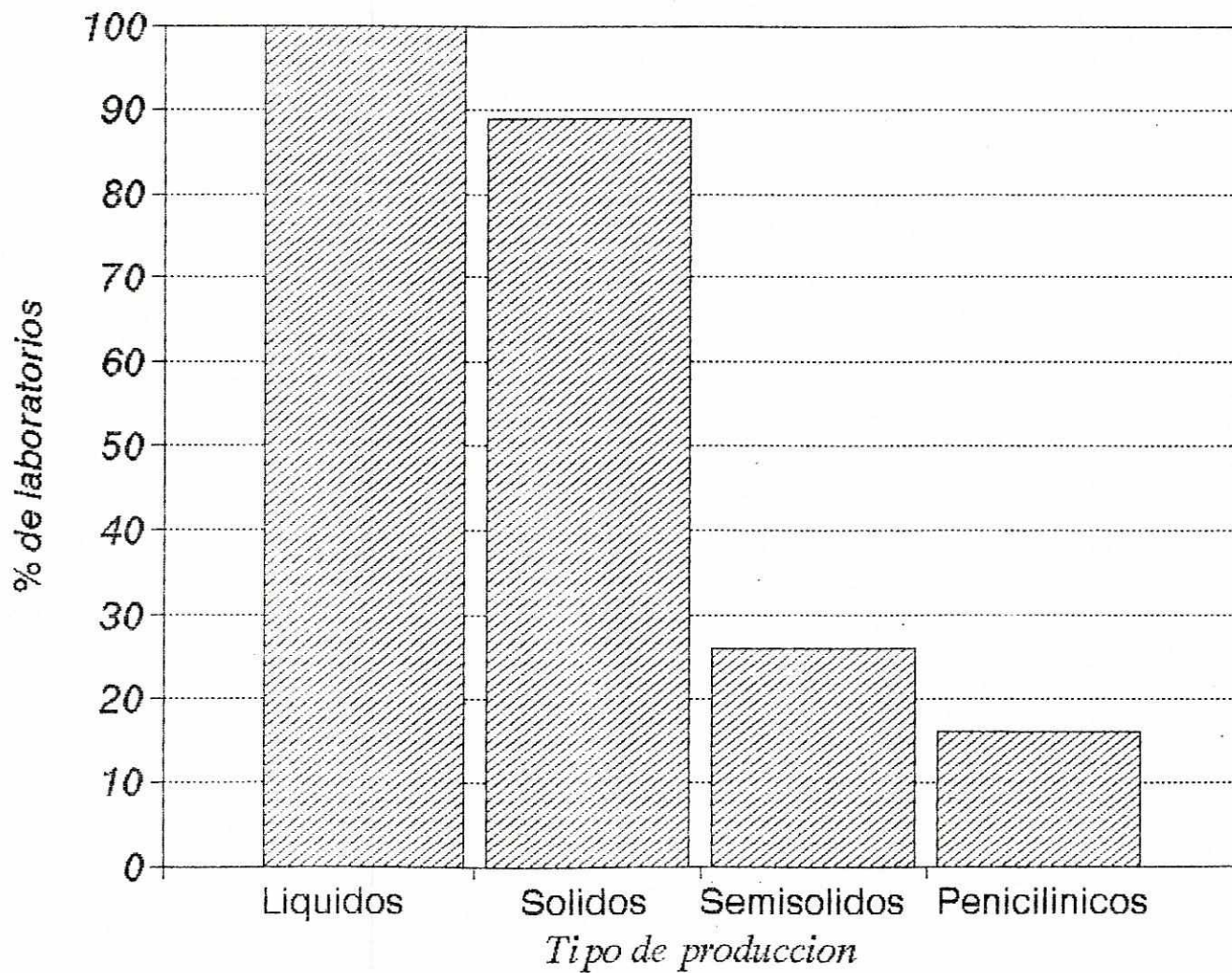
A continuación, se presentan los resultados obtenidos a través de la encuesta. Dichos resultados se presentan en forma de gráficas.

Cada gráfica posee el número correspondiente a cada pregunta en la encuesta, la que se transcribe en Anexos.

## DATOS GENERALES

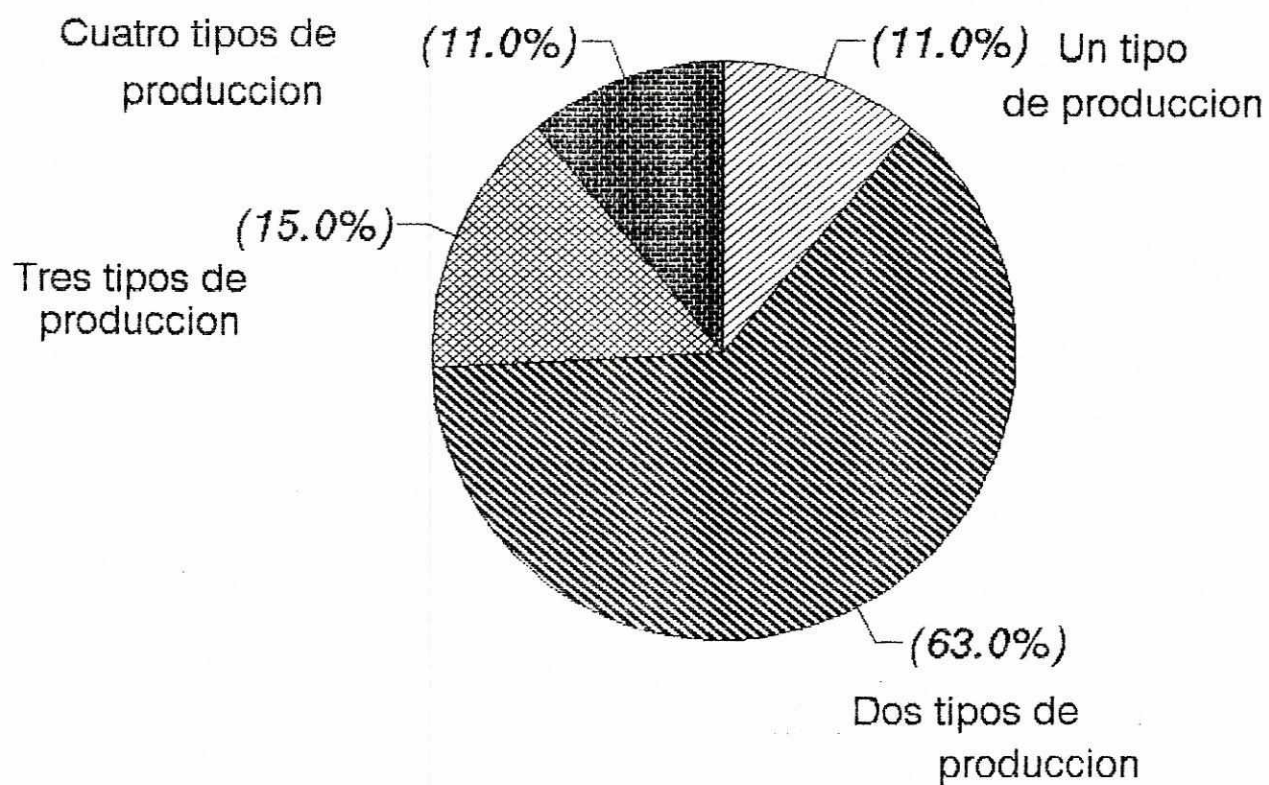
Gráfica No.1

## 1. TIPO DE PRODUCCION



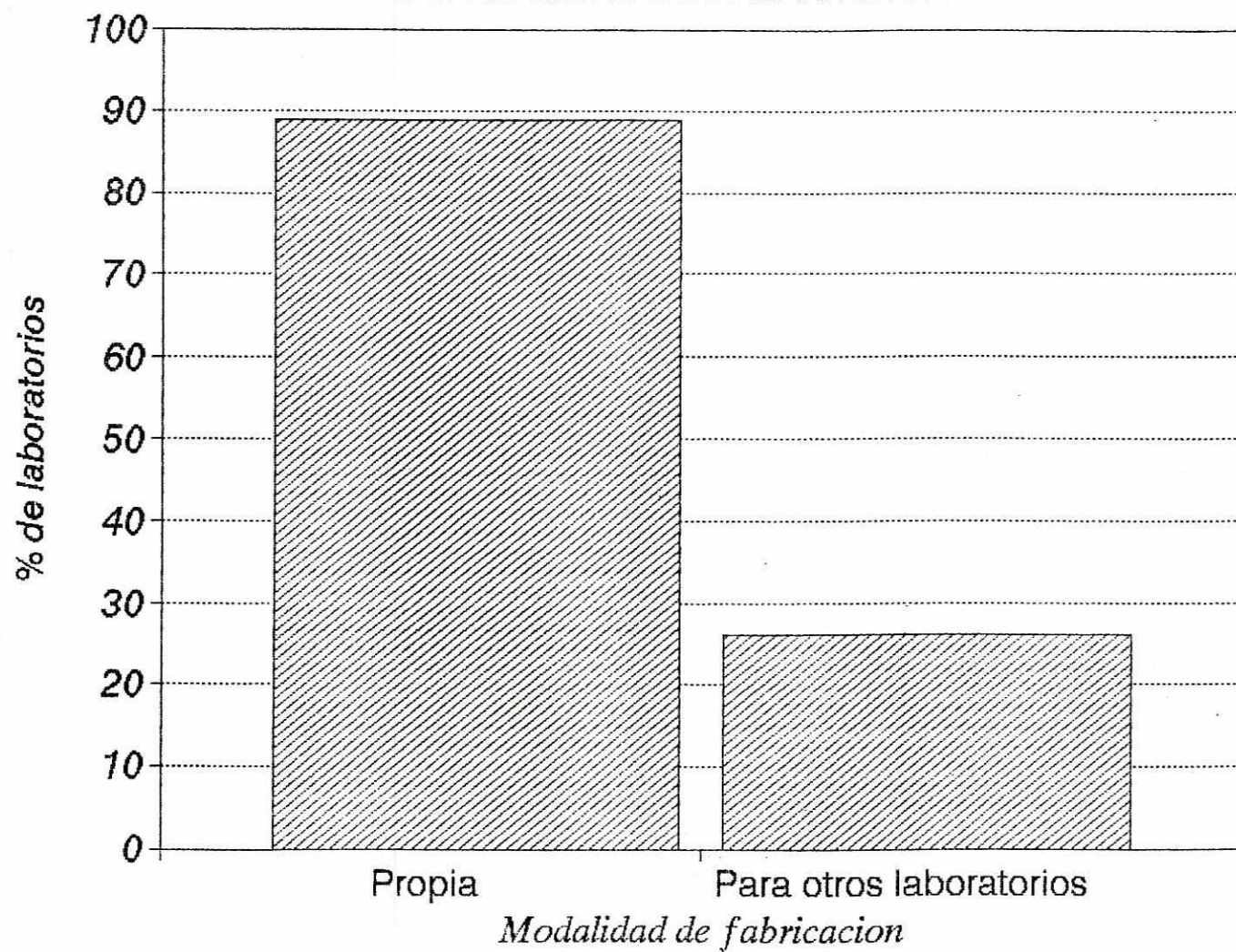
Gráfica No.2

*DIVERSIDAD DE TIPOS DE PRODUCCION  
POR LABORATORIO*



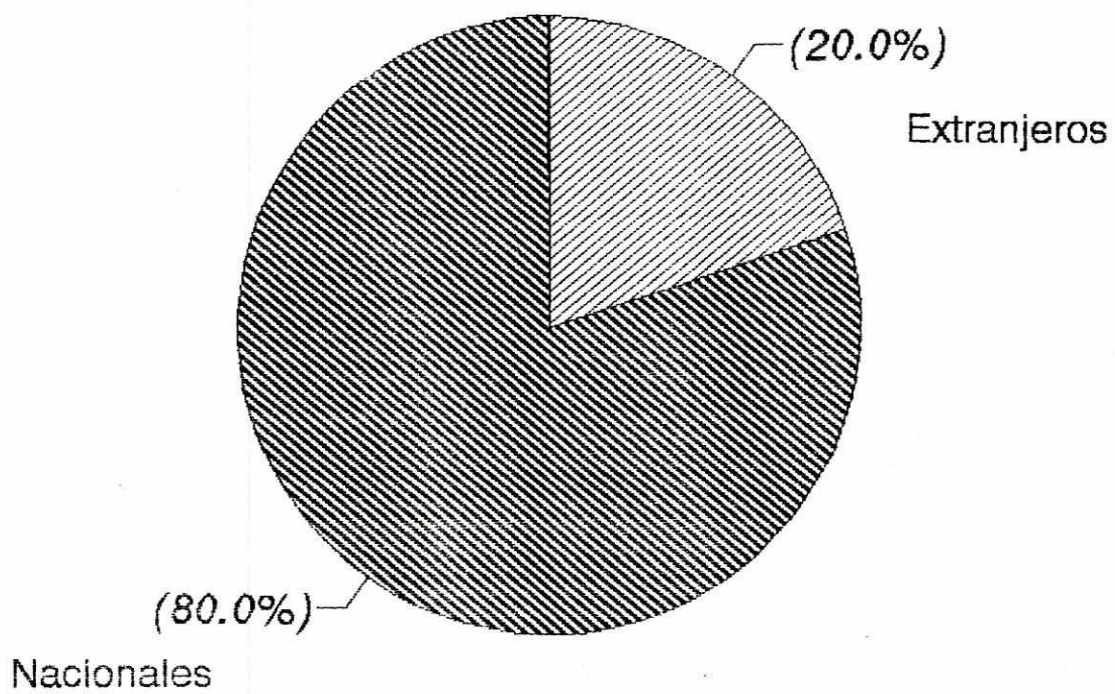
Gráfica No.3

## 2. MODALIDAD DE FABRICACION

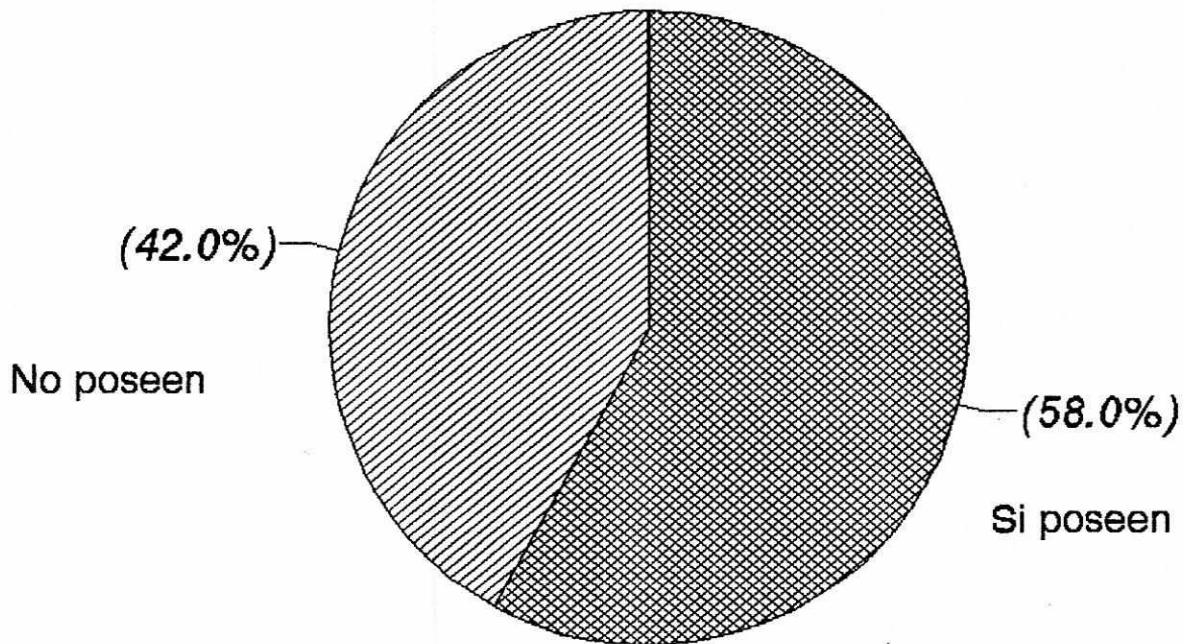


Gráfica No.4

FABRICACION PARA OTROS LABORATORIOS

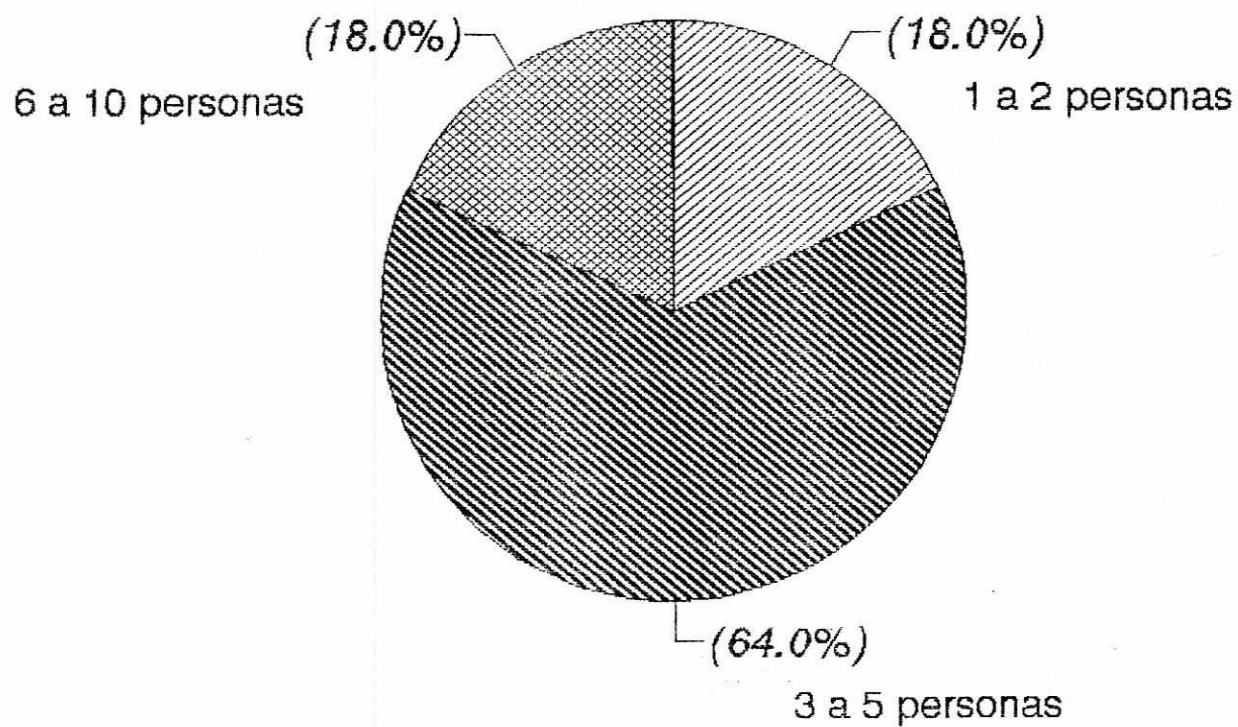


### 3. LABORATORIOS QUE POSEEN DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD



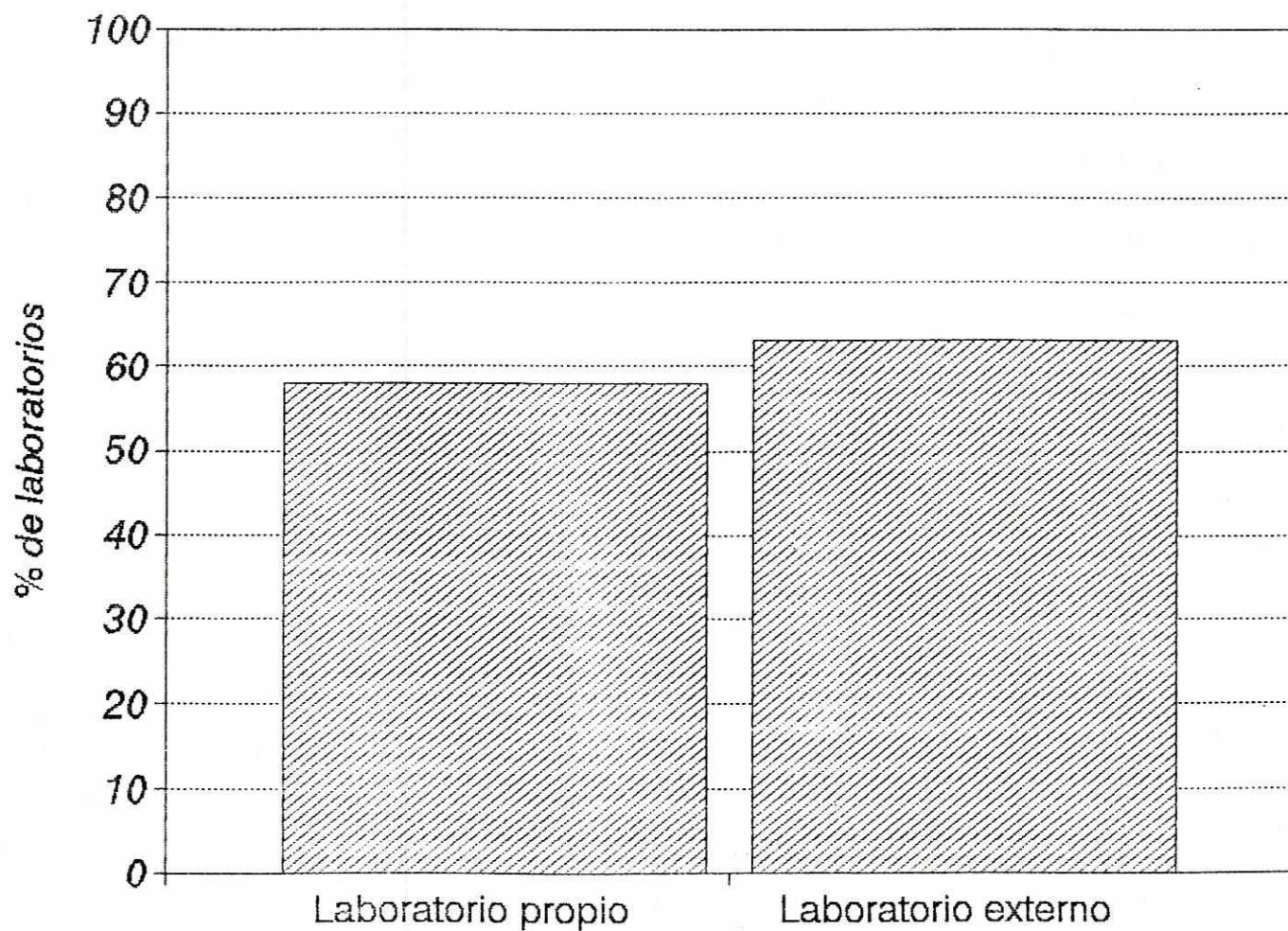
Gráfica No.6

NUMERO DE PERSONAS QUE INTEGRAN EL  
LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD



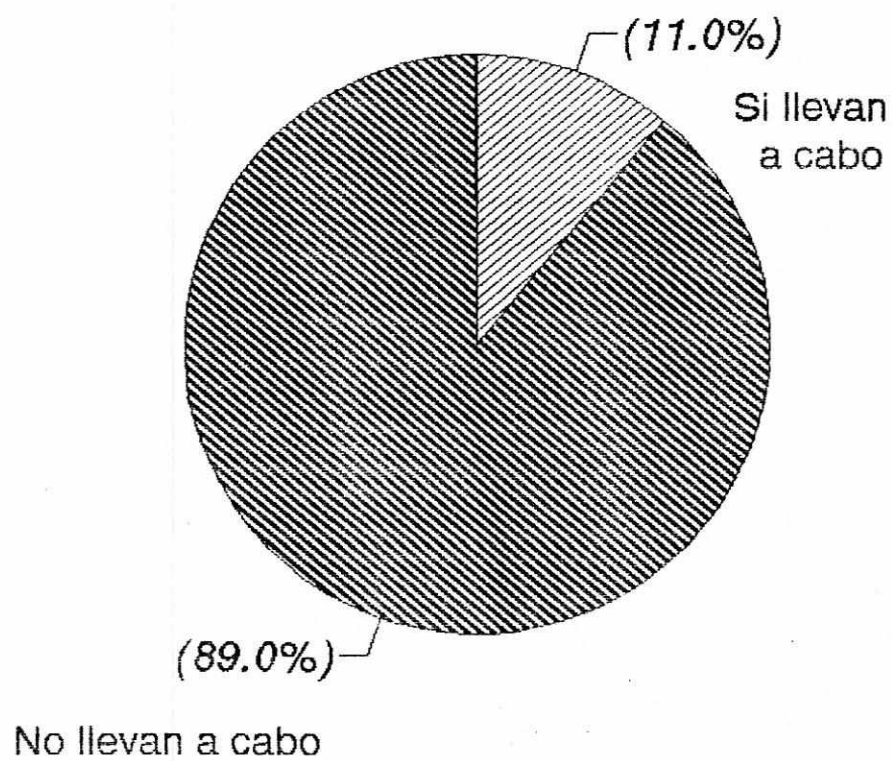
Gráfica No.7

#### 4. FORMA DE EFECTUAR EL ANALISIS DEL PRODUCTO



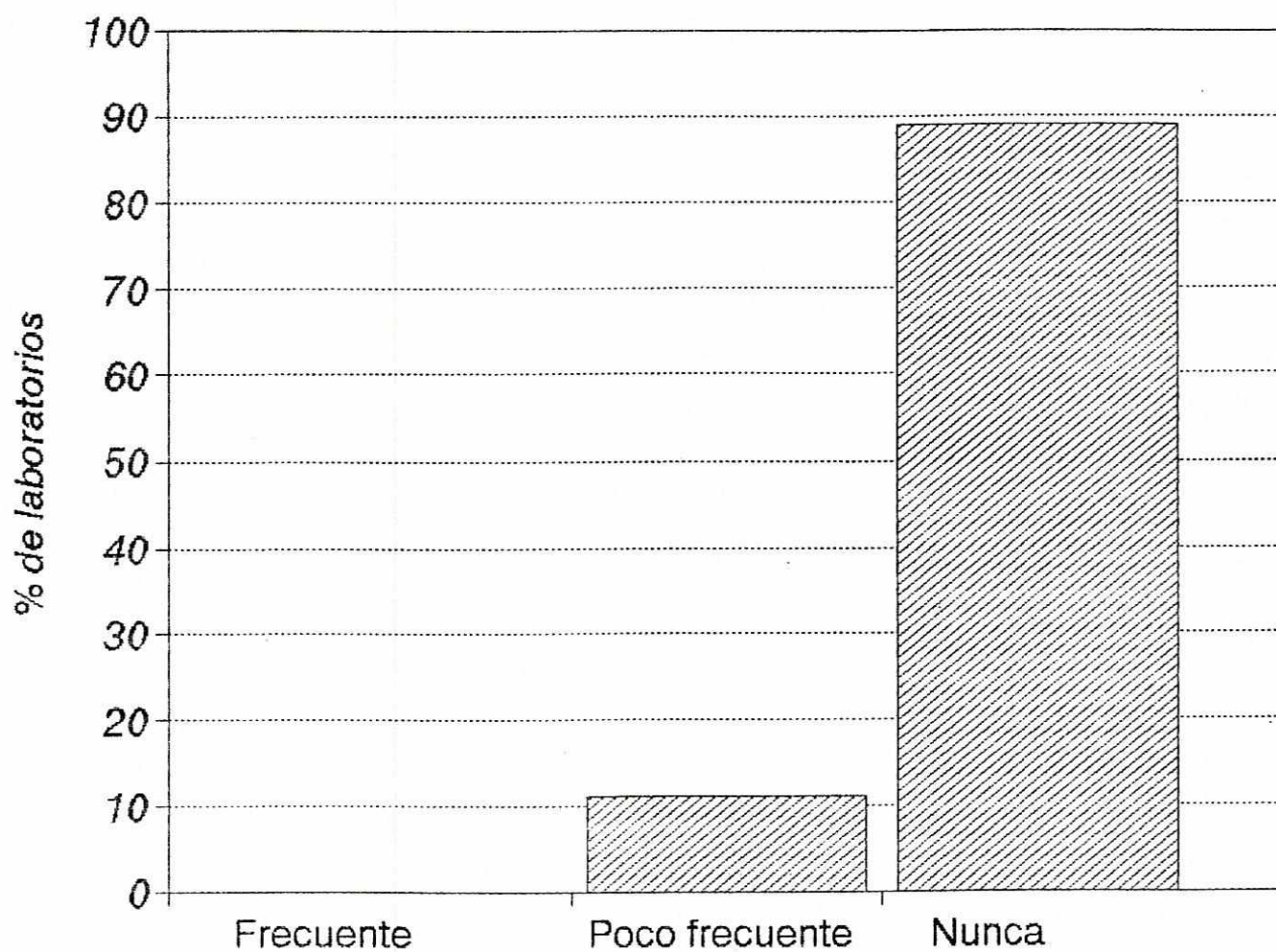
## INFORMACION DE PROCESOS

Gráfica No.8

**1. LABORATORIOS EN QUE SE LLEVAN A CABO  
REPROCESOS EN PRODUCTOS**

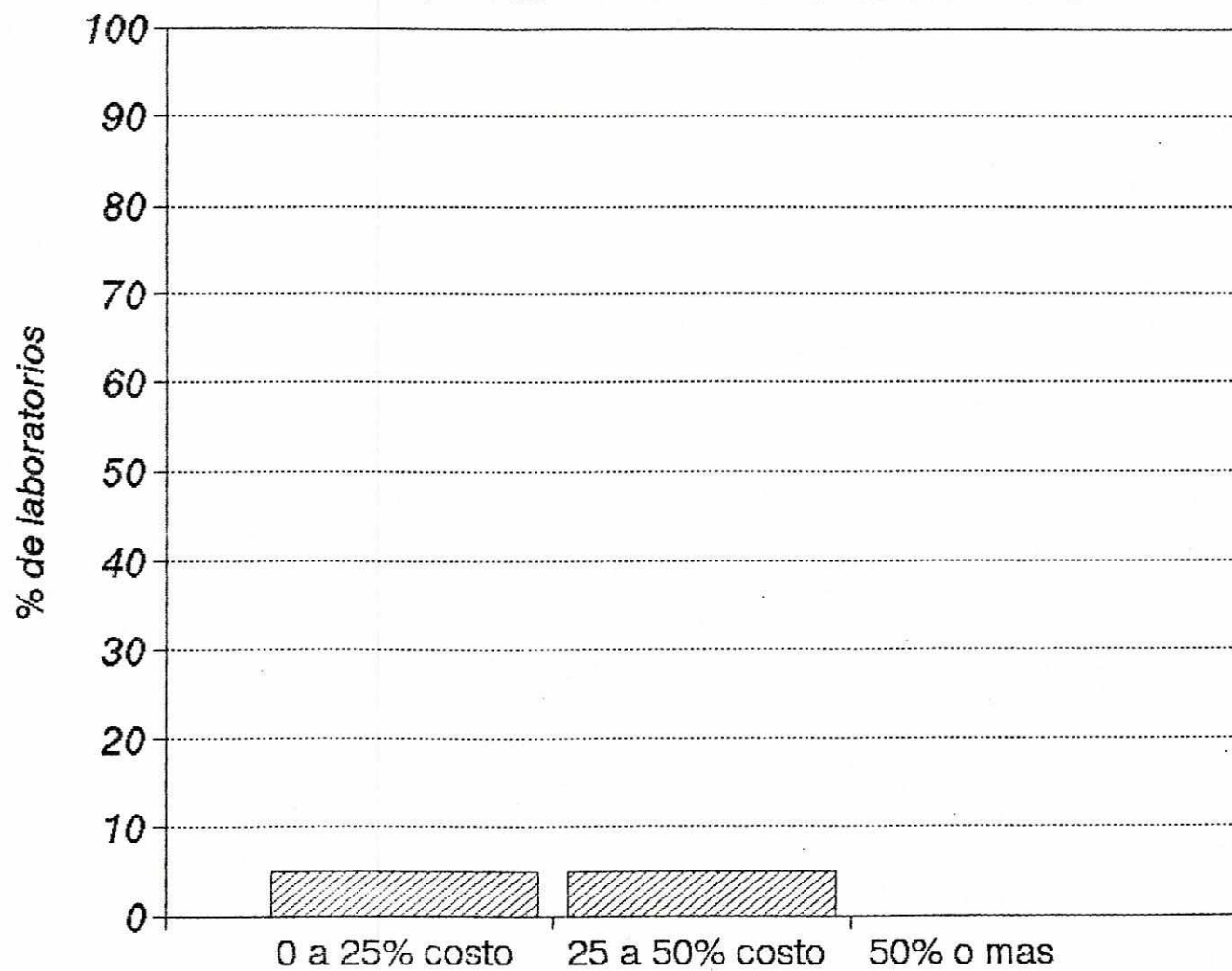
Gráfica No.9

FRECUENCIA CON QUE SE REALIZAN  
REPROCESOS EN PRODUCTOS

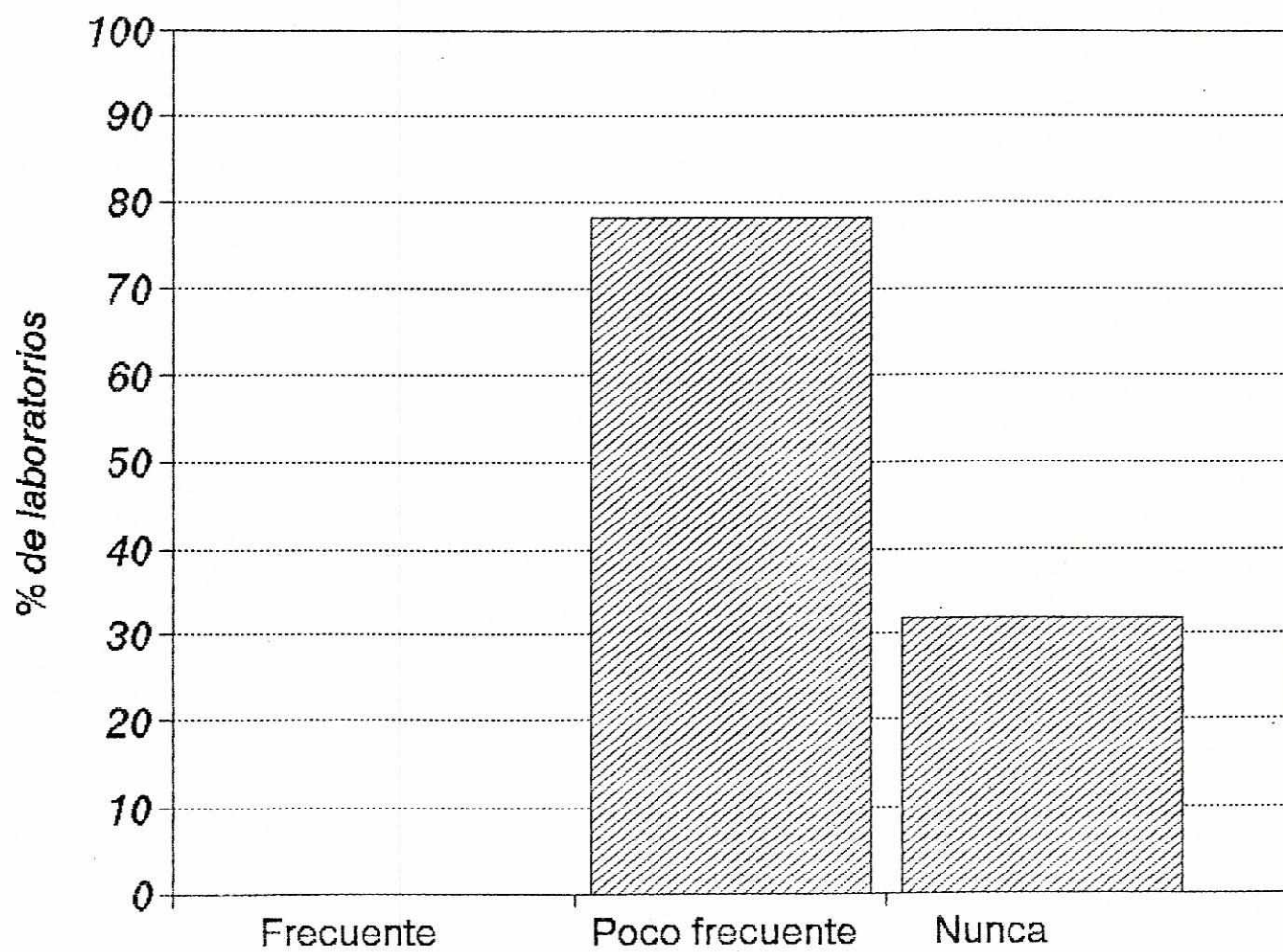


Gráfica No.10

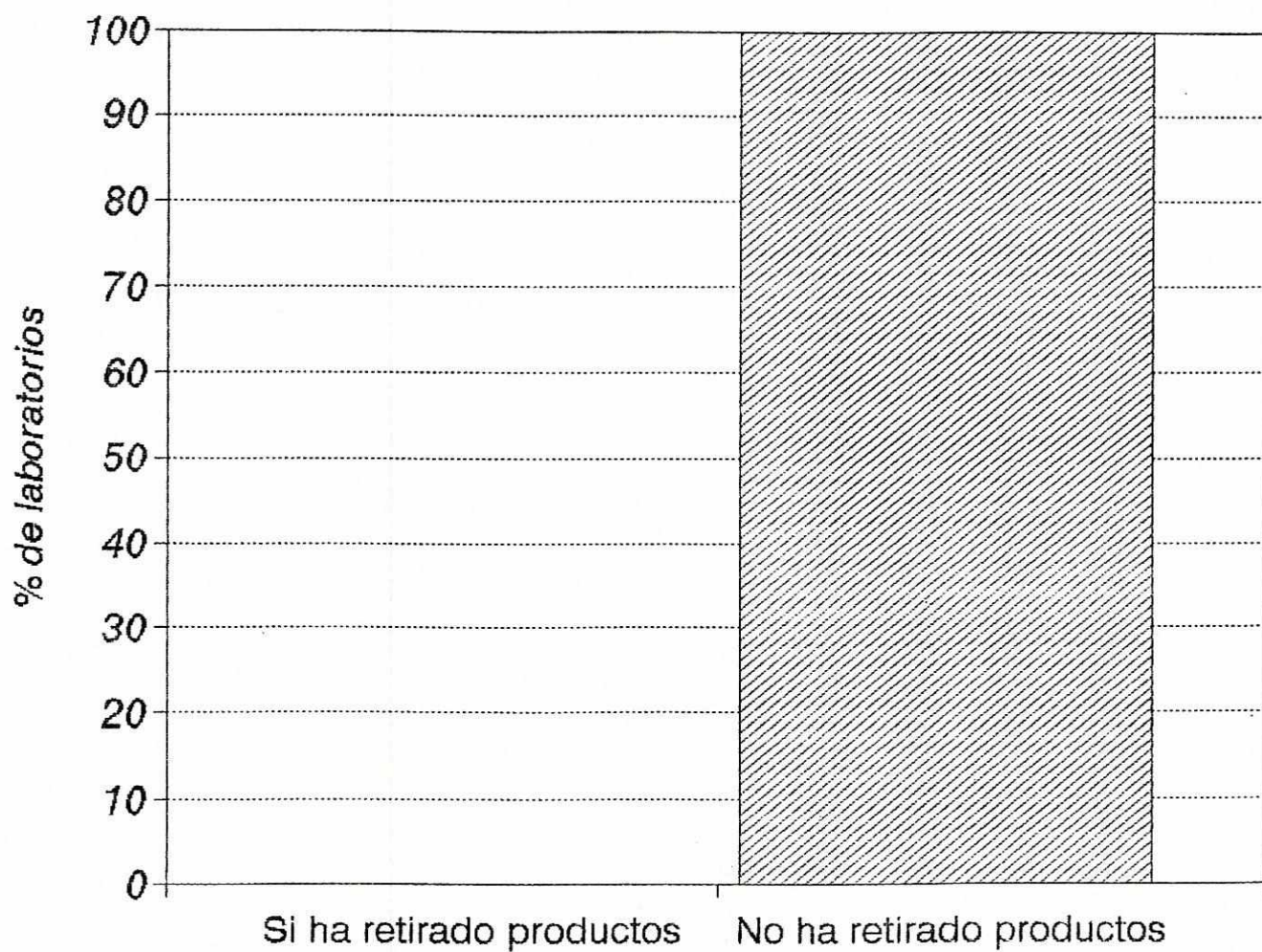
## 2. COSTO QUE REPRESENTAN LOS REPROCESOS



Gráfica No.11

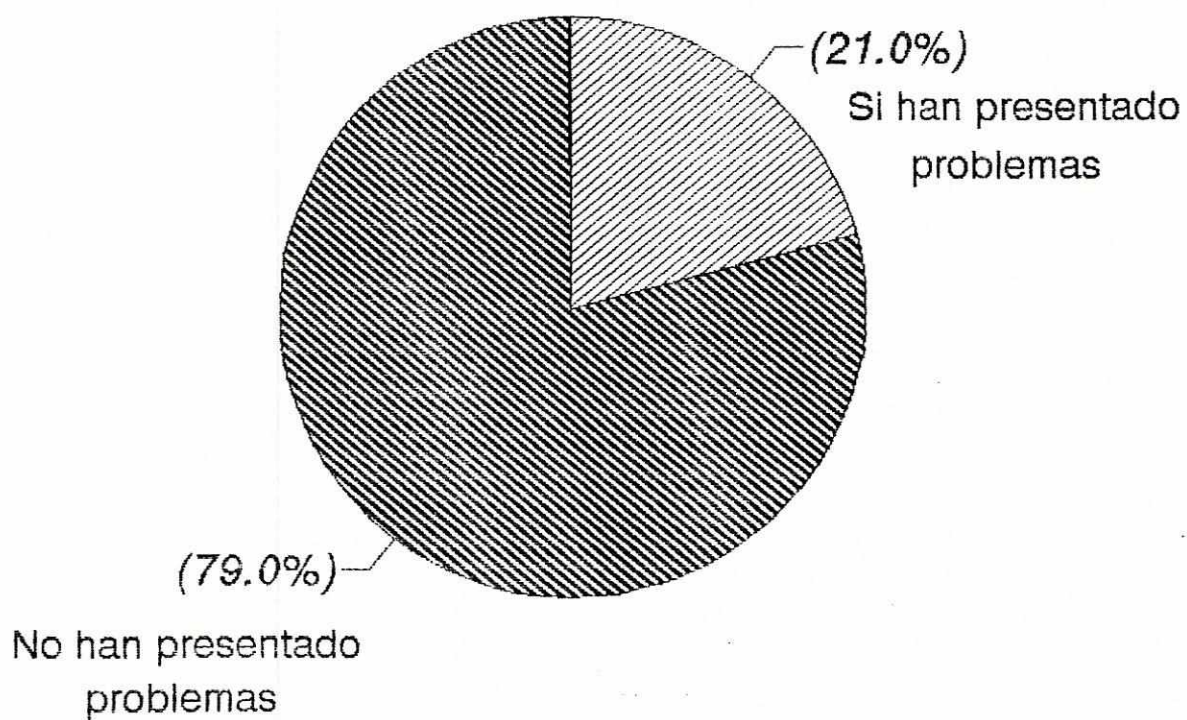
**3. FRECUENCIA DE DESVIACIONES  
EN PROCESOS**

Gráfica No.12

**4. LABORATORIOS QUE HAN RETIRADO PRODUCTOS DEL MERCADO**

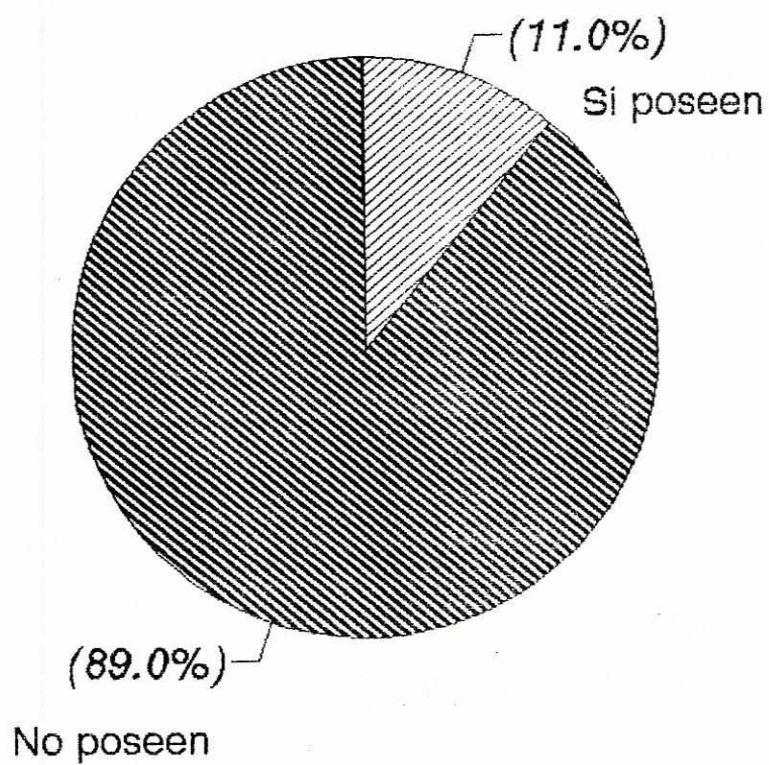
Gráfica No.13

5. LABORATORIOS QUE HAN PRESENTADO  
PROBLEMAS LUEGO DE PRODUCCION PILOTO



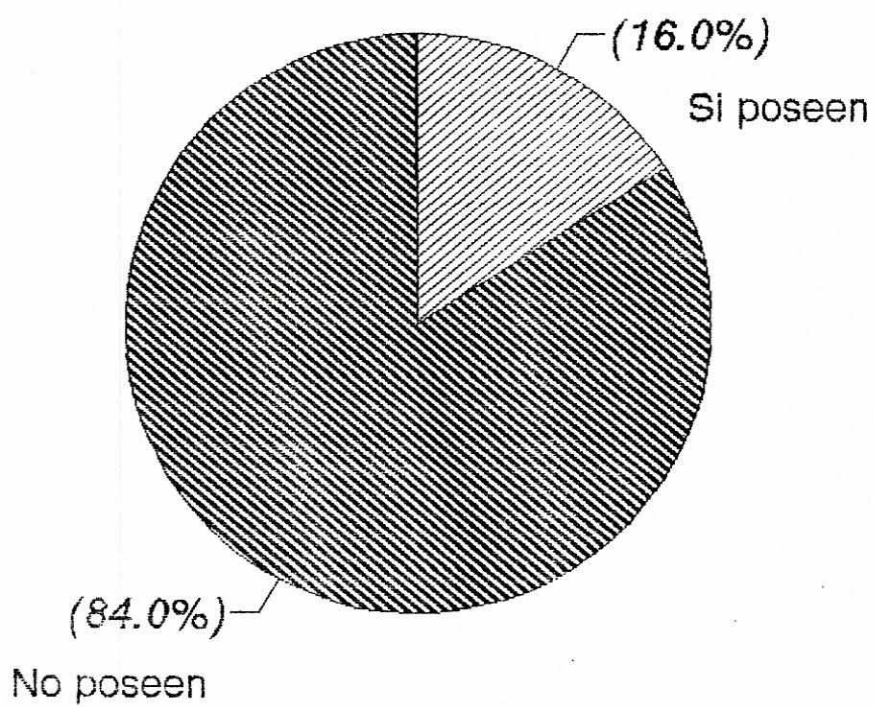
Gráfica No.14

### 6. LABORATORIOS QUE POSEEN PROGRAMA DE MANTENIMIENTO DE EQUIPO



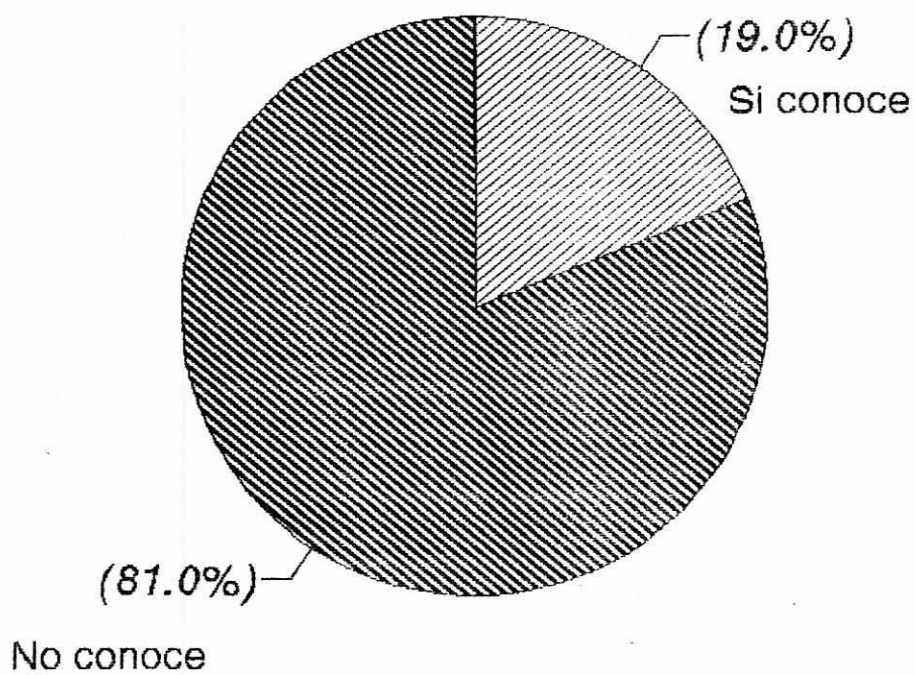
Gráfica No.15

7. LABORATORIOS QUE POSEEN DIAGRAMAS  
DE TUBERIAS E INSTRUMENTACION

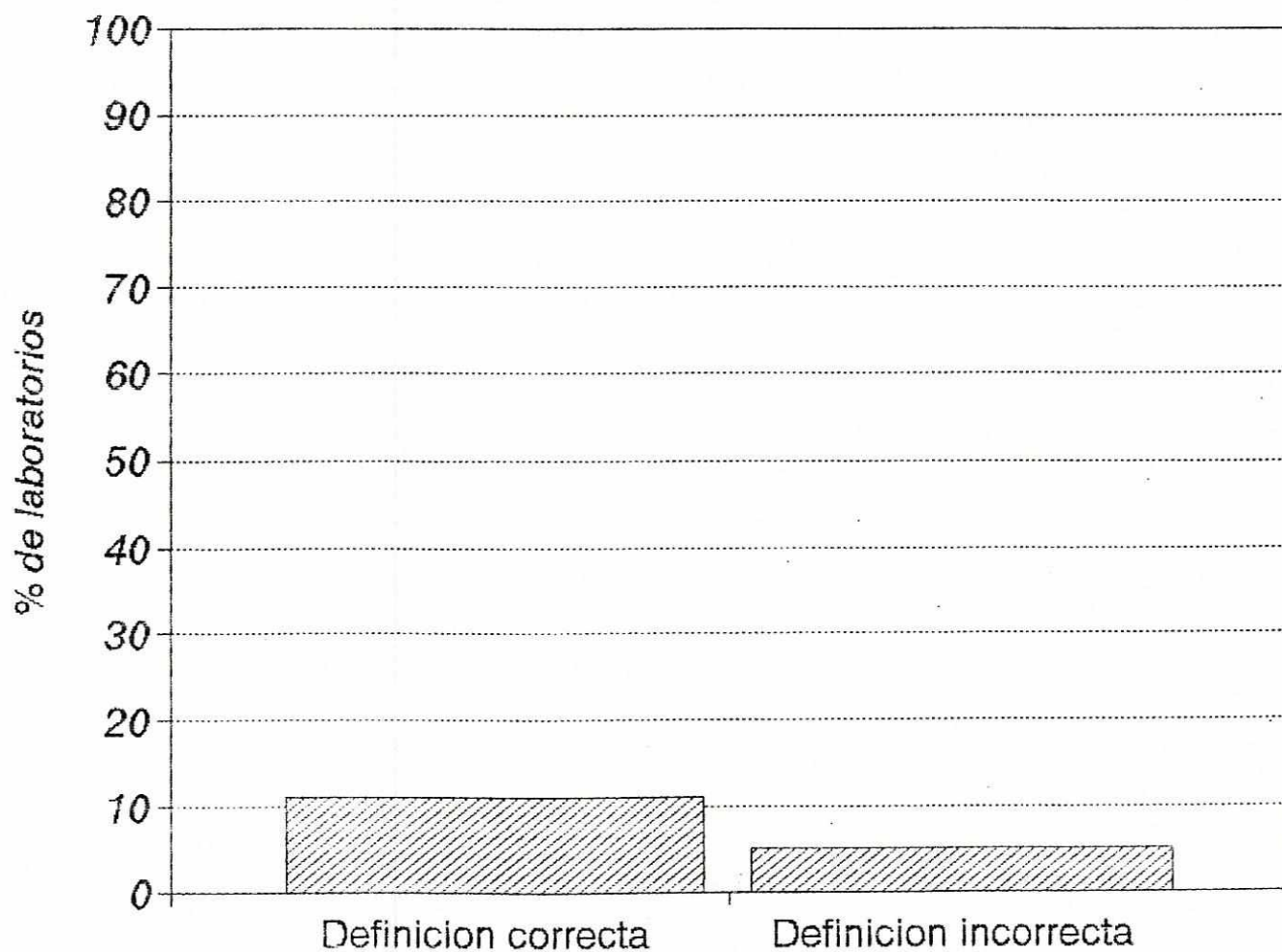


Gráfica No.16

**8. CONOCE SU LABORATORIO  
LA VALIDACION DE PROCESOS**

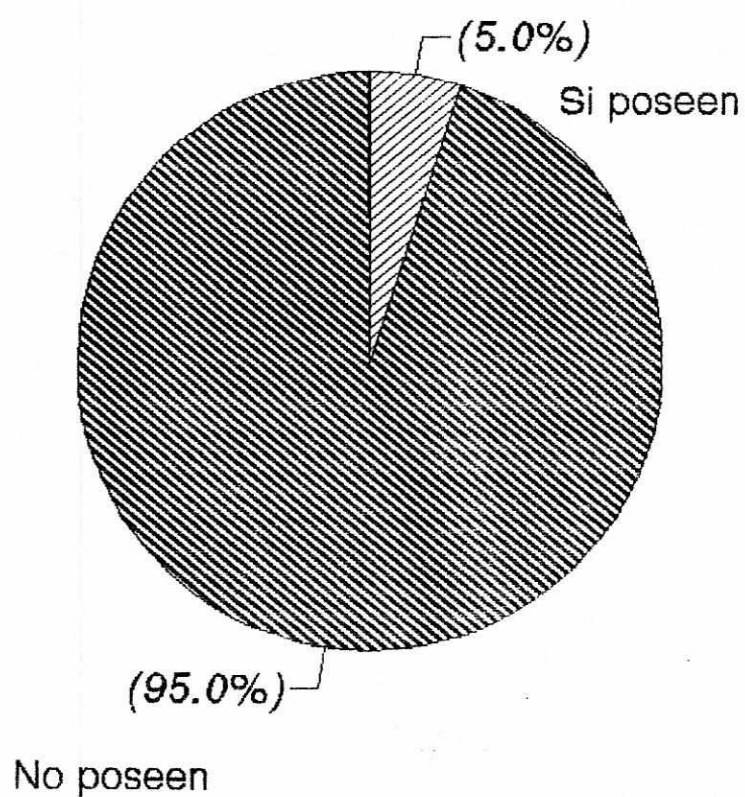


Gráfica No.17

*DEFINICION DE VALIDACION DADA POR  
LOS LABORATORIOS*

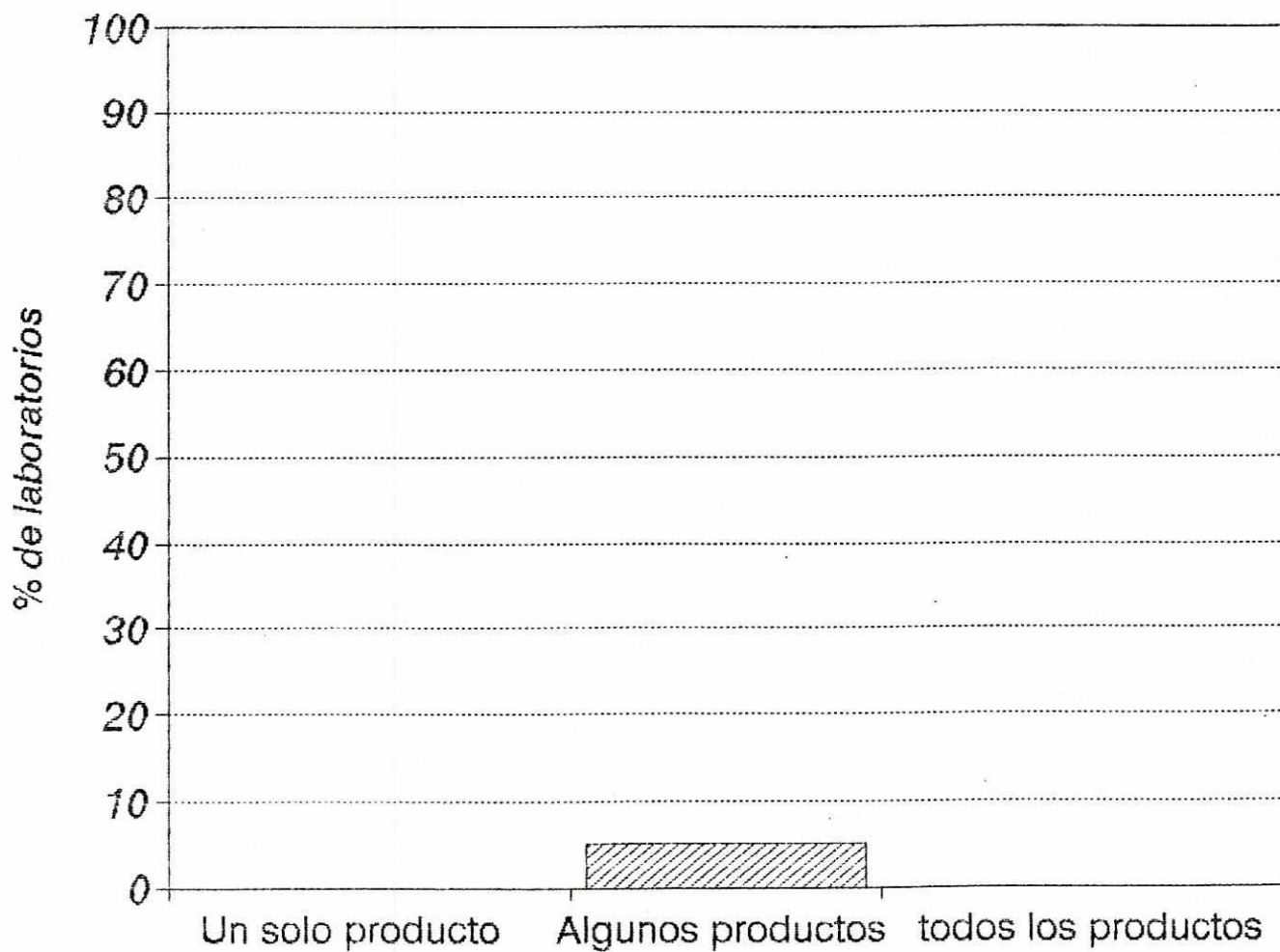
Gráfica No.18

9. LABORATORIOS QUE POSEEN PROGRAMAS  
DE VALIDACION DE PROCESOS



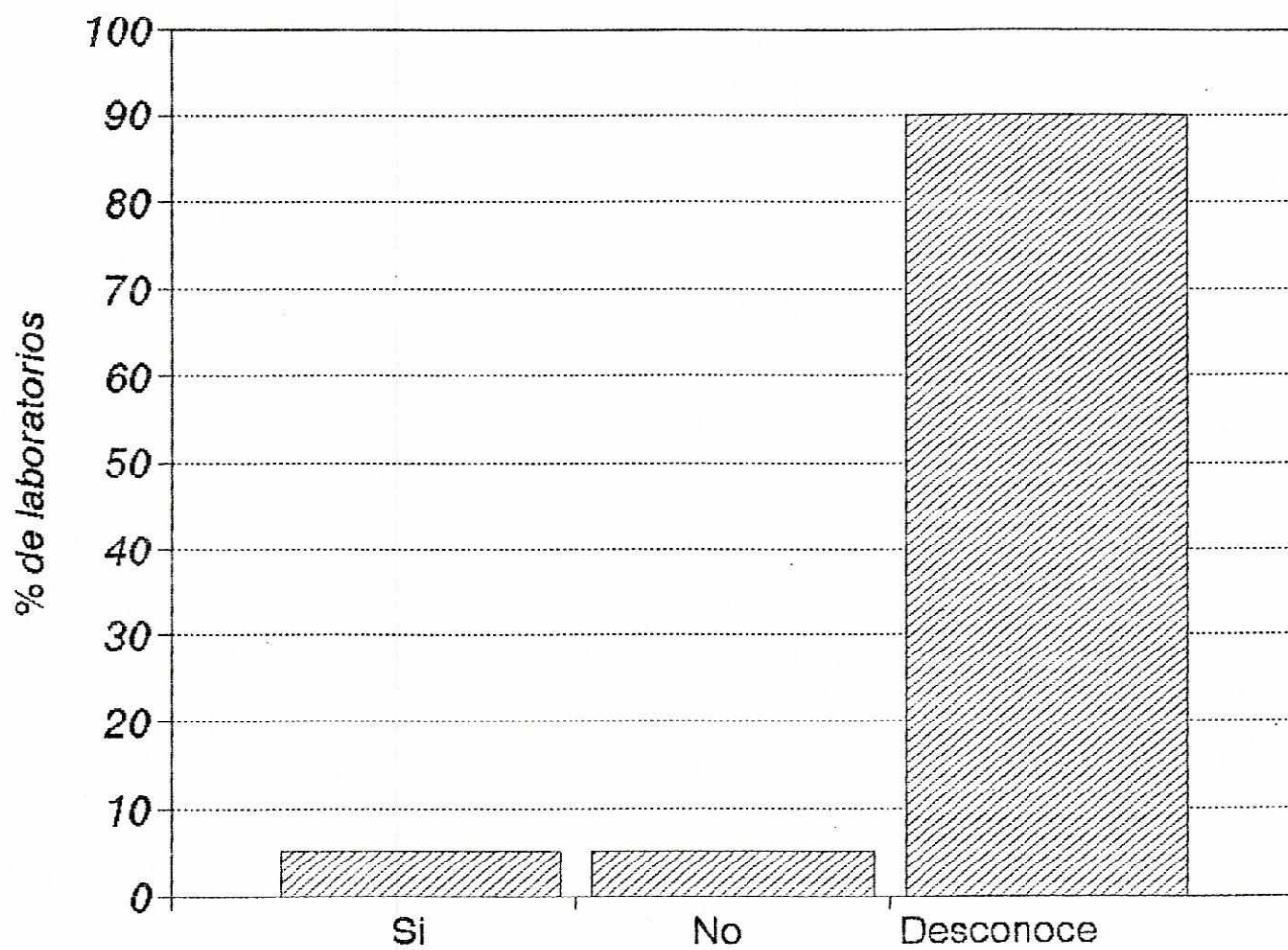
Gráfica No.19

*ESTOS PROGRAMAS DE VALIDACION  
SE APLICAN A:*



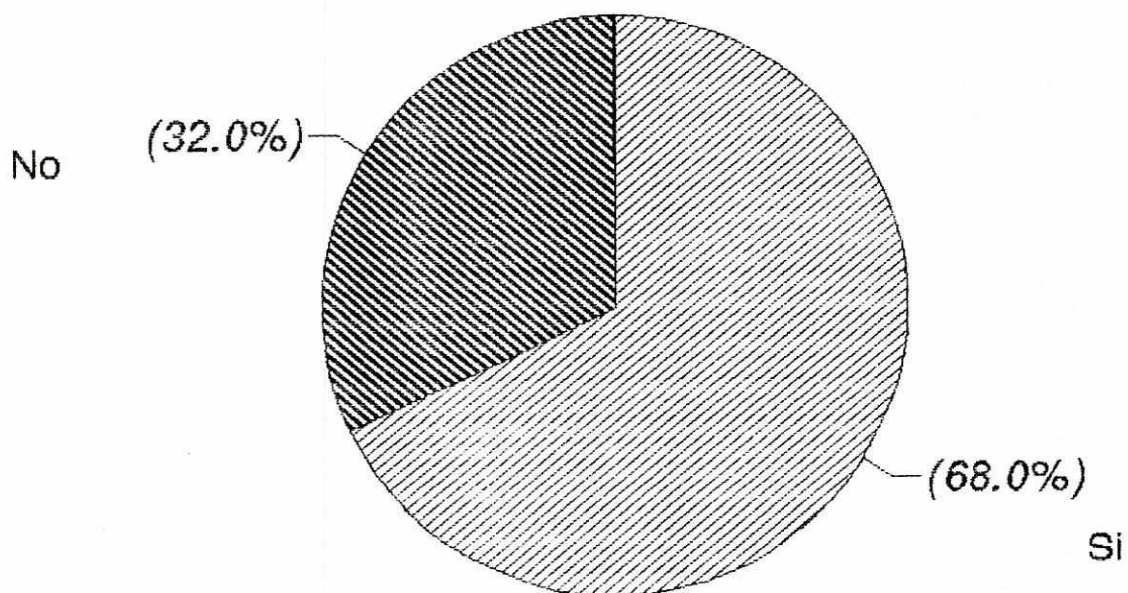
Gráfica No.20

10. OFRECE VENTAJAS LA VALIDACION  
A SU LABORATORIO



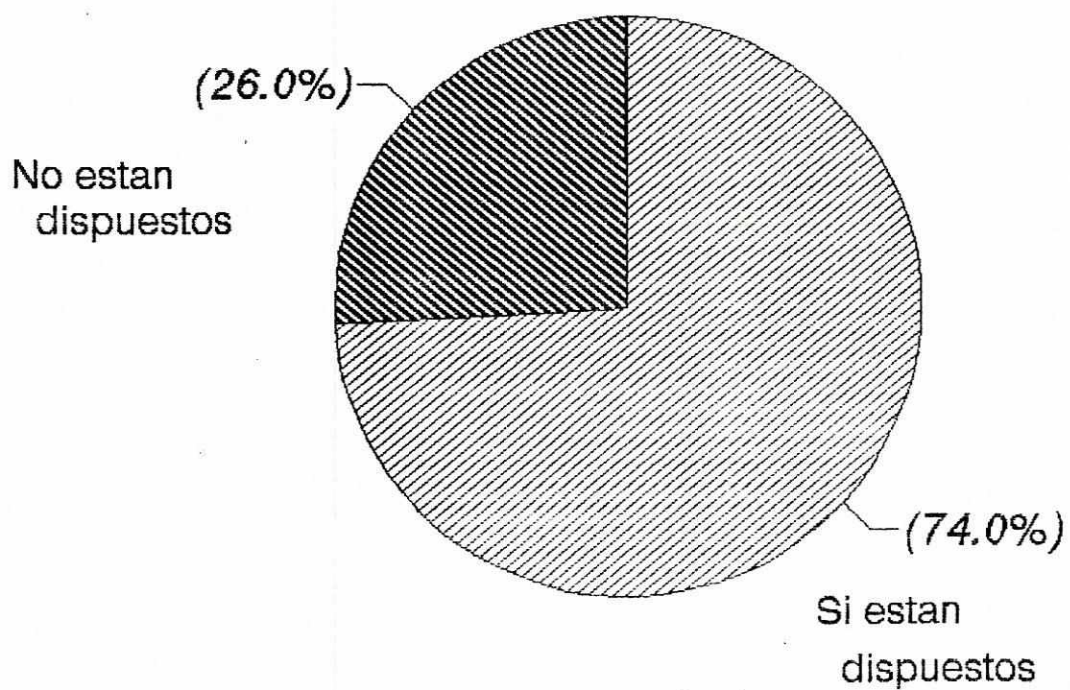
Gráfica No.21

11. CONSIDERA NECESARIO EN UN FUTURO  
INSTAURAR VALIDACION DE PROCESOS



Gráfica No.22

**12. DISPONIBILIDAD DE LOS LABORATORIOS  
A INSTAURAR VALIDACION DE PROCESOS**



#### D. DISCUSION DE RESULTADOS

Con base en los resultados obtenidos a través de la encuesta realizada a 19 de los 87 laboratorios farmacéuticos nacionales, se observa que el 100% manufacturan líquidos, 89% sólidos, 26% semisólidos. Menos del 20% manufacturan penicilínicos (gráfica No. 1). De estos 11% se dedican a un tipo de producción, 63% a dos tipos, 15% a tres tipos y 11% a 4 tipos de producción (gráfica No. 2).

El 89% de laboratorios farmacéuticos nacionales, se dedican a la manufactura propia, mientras que 26% se dedican a la manufactura para otros laboratorios farmacéuticos (gráfica No.3). De éstos, 80% se dedican a la manufactura para otros laboratorios nacionales, mientras que el 20% para laboratorios extranjeros (gráfica No. 4). Esto indica que la mayoría de laboratorios farmacéuticos nacionales, se dedica a la manufactura propia, y no cuenta con supervisión por parte de empresas externas.

Se observa que 58% de laboratorios farmacéuticos nacionales poseen laboratorio de control de calidad, mientras que el 42% restante, no lo posee (gráfica No.5). De los laboratorios farmacéuticos nacionales que poseen departamento de control de calidad, éste está integrado en un 18% por 1 a 2 personas, 64% de 3 a 5 personas y en 18% por 6 a 10 personas (gráfica No.6). El 58% de laboratorios farmacéuticos realizan el análisis del producto por medio de laboratorio propio, mientras que 63% lo hace por laboratorio externo (gráfica

No.7). Se debe prestar especial atención al número de personas que componen el laboratorio de control de calidad, ya que de los resultados obtenidos en esta área, dependerá parte del éxito de la validación de procesos. Se debe recordar que la validación comprende el análisis del producto durante los diferentes pasos del proceso, y que éstos deben ser confiables.

Es importante que en el 11% de laboratorios se lleven a cabo reprocesos en producto (gráfica No. 8), y que la frecuencia de estos es en el 11% poco frecuente y en un 89% nunca ocurre (gráfica No. 9). El costo que representan estos reprocesos son en un 5% de 0 a 25% del costo de producción, y en un 5% de 25 a 50% del costo de producción (gráfica No. 10). Estos reprocesos se presentan debido a que puede detectarse, mediante el análisis del producto, un error rectificable durante el proceso, mientras que en laboratorios farmacéuticos que no poseen departamento de control de calidad propio y cuyo análisis se limita al producto terminado, estos errores no pueden corregirse y el producto es rechazado, eliminándose de esta forma la probabilidad de reproceso.

Son poco frecuentes en el 69% de laboratorios, desviaciones del proceso, mientras que el 31% no presentan desviaciones en el mismo (gráfica No. 11). Las desviaciones durante el proceso, se detectan por medio de análisis realizados en el proceso de manufactura, como es la

determinación de gravedad específica, pH, etc. lo cual no puede ser detectado en caso no se posea laboratorio de control de calidad o si los controles durante el proceso, no son los adecuados.

Del 100% de laboratorios farmacéuticos nacionales, el total no ha retirado productos del mercado (gráfica No. 12). Esto puede indicar un proceso 100% confiable, o también puede dar indicio a la probabilidad de fallas en el control del producto terminado.

Solamente el 21% de los laboratorios farmacéuticos nacionales, presentan problemas al producir a gran escala, luego de producción a nivel piloto (gráfica No. 13).

El 11% de laboratorios farmacéuticos nacionales, posee programas de mantenimiento de equipo, mientras que el 89% restante no los posee (gráfica No. 14). Este aspecto es de suma importancia para garantizar el desempeño del equipo en condiciones estándares, durante el desarrollo del proceso y la prolongación de la vida útil del mismo.

El 16% de laboratorios farmacéuticos nacionales, posee diagramas de tuberías e instrumentación, mientras que el 84% restante no los posee (gráfica No. 15). El uso de estos diagramas, facilita el mantenimiento y reparación de equipo. También facilita el desarrollo de cambios en el proceso, pues indica las partes involucradas en el cambio de una parte del sistema. Es decir, se observa el efecto que este cambio tiene

sobre el sistema total.

Es importante observar que el 81% de laboratorios farmacéuticos nacionales, no conoce acerca de validación de procesos, mientras que sólo el 19% si los conoce (gráfica No. 16). Para que un proceso de validación, pueda darse, es importante que las personas claves de la empresa, posean conocimientos básicos acerca del mismo. Este tema no es nuevo, pues en la literatura actual se encuentran artículos dedicados a ello. Esto indica que los laboratorios farmacéuticos nacionales, no cuentan con la información externa adecuada, para conocer acerca de los cambios que mundialmente ocurren.

Del 19% de laboratorios farmacéuticos nacionales que informaron conocer acerca de la validación de procesos, el 5% ofreció una definición incorrecta del proceso, mientras que solo el 11% una definición correcta (gráfica No. 17). Es importante no solo conocer la existencia del proceso de validación, sino también lo que esto significa y las ventajas que este puede proporcionar a cada una de las empresas.

Solamente el 5% de laboratorios farmacéuticos, posee programas de validación de procesos (gráfica No. 18), aplicándose estos programas a algunos productos (gráfica No. 19).

Las ventajas de la validación de procesos, son conocidas por el 5% de laboratorios farmacéuticos, 90% los desconoce

(gráfica No. 20). Las ventajas que ofrece la validación de procesos son diversas ya que desconocer acerca de este proceso no permite a las personas claves de la empresa aprovechar este recurso.

El 68% de laboratorios farmacéuticos nacionales, considera necesario establecer un programa de validación de procesos en su laboratorio, mientras que el 32% no lo considera necesario (gráfica No. 21). Los laboratorios que dicen no considerarlo necesario, son los que desconocen acerca de este tema. Desconocen también, las ventajas del mismo, y se niegan a establecerlo, debido a que ignoran el beneficio que significa para la empresa.

El 74% de laboratorios farmacéuticos nacionales, están dispuestos a instaurar un programa de validación de procesos, mientras que el 26% no esta de acuerdo (gráfica No.22).

## E. CONCLUSIONES

1. El 100% de laboratorios farmacéuticos nacionales, manufacturan líquidos, mientras que sólo el 16% manufactura penicilínicos (gráfica 1). De estos, 11% se dedican a un tipo de manufactura, 63% a dos tipos de manufactura, 15% a tres tipos de manufactura y 11% a cuatro tipos diferentes de manufactura (gráfica 2).

2. El 89% de laboratorios farmacéuticos nacionales, se dedican a la manufactura propia, mientras que el 26% se dedica a la producción para otros laboratorios (gráfica 3). De los laboratorios farmacéuticos nacionales que se dedican a manufacturar para otros laboratorios, el 80% lo hace para nacionales y el 20% para extranjeros (gráfica 4).

3. El 58% de laboratorios farmacéuticos nacionales poseen departamento de control de calidad (gráfica 5). Este está integrado por 1 ó 2 personas en un 18% de laboratorios farmacéuticos nacionales. 64% poseen de 3 a 5 personas y 18% poseen de 6 a 10 personas (gráfica 6). De este 58% de laboratorios farmacéuticos nacionales, el análisis del producto es efectuado en el 37% por laboratorio propio, y 21% lo hace tanto por medio del laboratorio propio como por laboratorio externo (gráfica 7).

4. El reproceso de productos, se lleva a cabo en el 11% de laboratorios farmacéuticos nacionales, mientras que el 89% restante dice no llevar a cabo reprocesos de productos (gráfica 8). La frecuencia de estos reprocesos, es máxima en el 11%, y nunca en el 89% restante (gráfica 9). El costo de estos reprocesos es en el 5% de los laboratorios de 0 a 5% del costo; y 5% de 25 a 50% del costo (gráfica 10).

5. Las desviaciones durante el proceso, se observan poco frecuentes en el 68% de los laboratorios, mientras que 32% nunca observan desviaciones en el proceso (gráfica 11).

6. El retiro de productos del mercado por fallas en el proceso, no se ha dado en el 100% de los laboratorios (gráfica 12).

7. Se han dado problemas al producir a gran escala, luego de producción a nivel piloto en el 21% de los laboratorios, mientras que el 79% no ha presentado problemas de este tipo (gráfica 13).

8. Solamente el 11% de laboratorios, poseen programas de mantenimiento (gráfica 14). Mientras que solamente 16% posee diagramas de tuberías e instrumentación (gráfica 15).

9. Del 100% de laboratorios encuestados, el 19% dijo tener conocimiento acerca de la validación (gráfica 16), de estos sólo 11% dieron una definición correcta de validación. El resto considera la validación, como el control de calidad en el producto terminado y no para asegurar que un proceso realiza lo que está diseñado para hacer.

10. El 5% de laboratorios farmacéuticos nacionales, poseen programas de validación de procesos (gráfica 18), aplicándose estos programas en el 5% a algunos productos (gráfica 19).

11. El 90% de los laboratorios farmacéuticos nacionales, desconoce las ventajas que la validación pueda ofrecer, mientras que solo el 5% dijeron que la validación no ofrece ventajas a su empresa (gráfica 20)

12. El 68% de los laboratorios farmacéuticos nacionales considera necesario en un futuro, establecer un programa de validación de procesos, mientras que 32% dice no considerarlo necesario (gráfica 21).

13. El 74% de laboratorios entrevistados, están dispuestos a implementar un programa de validación de procesos, mientras que solo el 26% no esta de acuerdo en hacerlo (gráfica 22).

## F. RECOMENDACIONES

En base a la investigación desarrollada, se detecta:

\* Es importante dar a conocer la validación de procesos, tanto al profesional que tiene a su cargo los procesos de producción, como al que se relaciona con los mismos, proporcionándoles de esta manera herramientas para el desarrollo de la industria farmacéutica. Por tanto, es prioritario que tanto instituciones públicas como privadas, enfoquen sus esfuerzos a la capacitación de validación de procesos, así como de nuevas técnicas a los profesionales.

\* La hipótesis no se cumple, debido a que la industria farmacéutica nacional, no aplica la validación de procesos en el aseguramiento de la calidad de sus productos. Esto se debe al desconocimiento del tema, por parte de los elementos clave de la organización.

\* De acuerdo a los resultados, se propone el siguiente manual de "Validación de procesos en la industria farmacéutica nacional", el cual podrá ser usado como la base para instaurar un proceso de validación de procesos.

MANUAL GENERAL DE VALIDACION DE PROCESOS PARA LA  
INDUSTRIA FARMACEUTICA.

INTRODUCCION:

La validación de procesos aplica principalmente a 5 áreas del proceso de manufactura: 1) los procedimientos de manufactura y control de calidad, 2) la maquinaria y equipo, 3) los recursos y ambiente físico de manufactura, 4) materia prima y 5) los recursos humanos.<sup>1</sup>

Con esta guía general, se pretende establecer un procedimiento para la validación de los procesos de producción. Debido a la complejidad de cada uno de los temas, en esta investigación se delimitarán los pasos a seguir para la validación de procesos. Los otros temas deberán ser tratados en una investigación diferente.

Los pasos presentados en el presente documento, son de aplicación general, debido a la gran variedad de productos para la salud, procesos e instalaciones de manufactura. Los requisitos del proceso de validación, varían según varios factores: naturaleza del producto médico (estéril vs. no-estéril) y la complejidad del proceso. Sin embargo, este documento presenta un esquema aceptable para construir un marco representativo del proceso de validación.

## DEFINICIONES

### **Validación:**

Establecimiento de evidencia documentada que provea un alto grado de certeza de que un proceso específico consistentemente, genera un producto que alcanza una calidad predeterminada.

### **Validación Prospectiva:**

Establecimiento de documentación para evidenciar que un proceso o sistema hace lo que pretende hacer, basado en el análisis de datos recopilados al desarrollar un plan experimental o protocolo de validación. Este método de validación, se emplea en la formulación de un producto nuevo.

Los pasos generales en la validación prospectiva son:

1. Cualificación de sistemas y subsistemas
  - a. Cualificación de instalaciones
  - b. Cualificación operacional
  - c. Cualificación de desempeño
2. Aprobación del protocolo de validación
3. Ejecución del protocolo
4. Análisis de resultados y elaboración del reporte
5. Aprobación de las conclusiones del reporte.

### **Validación Retrospectiva:**

Establecimiento de documentación, para evidenciar que un

proceso o sistema, hace lo que pretende hacer, basado en la recopilación y análisis de información o datos históricos. Es el estudio de productos que han sido manufacturados por un tiempo considerable mediante un proceso bien establecido, utilizando solamente los datos recopilados de manera rutinaria de estos productos.

**Validación Concurrente:**

Establecimiento de documentación para evidenciar que un proceso o sistema, hace lo que pretende hacer, basado en información o datos generados durante el desarrollo actual del proceso mismo.

**Cualificación:**

Acción para demostrar que un sistema hace lo que pretende hacer. Es sinónimo de validación.

- a. **Cualificación de instalaciones:** verificación documentada de que todos los puntos claves o críticos de la instalación, cumplen con las recomendaciones del fabricante, poseen códigos apropiados, y diseños aprobados.
- b. **Cualificación Operacional:** verificación documentada de que el sistema o subsistema opera según lo preestablecido a lo largo de los rangos de operación especificados.
- c. **Cualificación de desempeño:** Demostración de que un

equipo de medición produce resultados dentro de límites especificados por un estandar de referencia dentro de un rango de medición. La calibración de equipo de medición, es importante para todo tipo de validación de procesos.

**Protocolo de validación:**

Plan experimental prospectivo, el cual cuando se desarrolla, debe producir evidencia documentada de que el sistema ha sido validado. Incluye una definición del sistema que será validado, e identifica variables operacionales y probables parámetros de control. Indica el grado de réplica considerado apropiado, para proporcionar significado estadístico.

**Revalidación:**

Es la repetición del proceso de validación o de una parte específica de éste. Se utiliza en caso de que se realice un cambio en la formulación o equipo a utilizar. También periódicamente, para controlar el desempeño del proceso.

## I. ORGANIZANDOSE PARA LA VALIDACION

El trabajo de validación de procesos puede ser desarrollado por:

### A. Grupos de Consultores

Los consultores son grupos de personas contratadas por una compañía. Las ventajas y desventajas de tener el trabajo realizado por consultores, son las mismas en validación como en otras situaciones. Los consultores pueden ser considerados como individuos capaces de revisar el proceso y presentar protocolos de validación. Están en posición de aplicar la experiencia obtenida en otras compañías y áreas de problemas que otros individuos dentro de la empresa no podrían prever. Posee también la ventaja de eficiencia, porque la compañía que contrata a los consultores, no necesitará reclutar individuos, lo cual es labor consumidora de tiempo y necesita un gran esfuerzo.

Por el otro lado, en compañías especializadas, en las cuales los consultores poseen poco conocimiento, esto puede ser una desventaja. Al mismo tiempo, si el trabajo de validación no es desarrollado en el tiempo previsto, se pueden generar costos extra o un trabajo inconcluso.

### B. Equipo de validación de procesos

El equipo de validación de procesos, se refiere a un

enfoque de organización, en el cual se asignan los esfuerzos de validación a varias divisiones de la corporación. Al desarrollar el trabajo de validación, el equipo se reúne como un comité, el cual está formado por los departamentos de producción, aseguramiento de la calidad y desarrollo e investigación.

De esta manera, se generarán opiniones acerca de los requisitos de la validación y de la aceptabilidad de los datos obtenidos. Las mayores ventajas son:

- 1) Los miembros del equipo de validación llevan sus experiencias desde un rango de departamentos para aplicar un tópico. Cuando se termina el trabajo de validación, pueden regresar a su trabajo de tiempo completo. De esta manera, se evita contratar profesionales dedicados exclusivamente al trabajo de validación.
- 2) Los miembros del equipo de validación pueden variar, dependiendo del trabajo a realizar.

#### C. Grupo dedicado a la validación de procesos.

Describe al conjunto de personas cuya actividad primordial es la validación. El departamento de validación, puede existir como un subgrupo y será autónomo.

Las ventajas de este tipo de organización, son que los empleados en ese grupo, se dedican en forma total y son responsables por la validación.

Hay tres departamentos que pueden tener la responsabilidad de la validación de procesos: producción, aseguramiento de calidad y desarrollo e investigación.

Se aconseja, luego de haber seleccionado al grupo responsable de la validación, elaborar una lista de las categorías de los productos en orden de importancia o prioridad. A los productos que puedan causar mayor cantidad de problemas si no se manufacturan por procesos completamente controlados, se les da prioridad en la lista.

## II. DOCUMENTACION

La documentación del proceso de validación, comprenderá:

- A. Plan maestro
- B. Protocolo
- C. Hojas de datos
- D. Reporte

La clave para la validación moderna es la documentación. Gran parte de lo que se hace ahora, es repetir lo que puede ser considerado como buenas prácticas de ingeniería y construcción. El problema en el pasado, es que aunque estas buenas prácticas eran seguidas, no eran documentadas y mantenidas apropiadamente. Esto provocaba pérdida de información de valor. El programa de validación, asegura que esta información llega a manos de las personas de operación (manufactura, control de calidad, aseguramiento de la calidad) quienes desarrollan el proceso luego que ingeniería completa su parte.

### A. Plan maestro:

El plan maestro es importante ya que:

- a) ayuda a familiarizarse con el proyecto, como un entrenamiento;
- b) provee una introducción gerencial;
- c) familiariza los conceptos claves de la validación;

- d) es el fundamento del programa de validación;
- e) establece procedimientos básicos;
- f) proporciona criterios básicos acerca del desarrollo de protocolos;
- g) Establece un programa y planifica.

El plan maestro, es considerado una herramienta de gran valor en la preparación de la validación. Es una fuente de información interna.

Las secciones del plan maestro son:

- a) Introducción,
- b) Descripción de las facilidades,
- c) Descripción del proceso
- d) Definición de sistemas,
- e) Fundamento de los protocolos y criterios de aceptación,
- f) Formatos,
- g) Procedimientos estándares de operación
- h) Programación y planificación.

La introducción incluye la profundidad en el proyecto, localización, tiempo, etc. Los diferentes programas que componen la validación ( ejemplo: calibración, cualificación de instalaciones, cualificación operacional, cualificación de desempeño, control de cambio, revalidación, etc.) son descritos. También son descritas las responsabilidades para los protocolos y preparación de documentos, así como la

ejecución de los procedimientos. Los individuos clave, pueden ser nombrados. Se puede incluir un Procedimiento Estandar de Operación (SOP) general de la validación dentro de esta sección.

La descripción de la planta o proceso es concisa, pero suficientemente detallada como para proveer una visión general y clara del proyecto. Se deben incluir los materiales de construcción, diagramas de flujo de personal, componentes y producto, descripción de las utilidades, sistemas asociados y pasos del proceso. Los equipos principales, son descritos en forma general. Usualmente, se incluyen el diagrama de las facilidades o diagramas en bloque del proceso.

Los sistemas de control de proceso son descritos de forma específica para indicar su impacto en la seguridad y eficacia del producto. Se debe atender en forma particular al control centralizado, computadora y control distribuido. Los equipos y sistemas son agrupados en proyectos de validación en una matriz que describe el alcance de la actividad de validación requerida (ejemplo: cualificación de instalaciones, cualificación operacional, cualificación de desempeño). Se definen los criterios de aceptación para cada proyecto o protocolo. Esto es importante en la preparación de los protocolos y su revisión.

El formato que se utilizará en toda la documentación de la validación, es determinado. Esto comprende protocolos, reportes, procedimientos estándares de operación y hojas de

documentación. Copias en blanco de documentación son de valor en esta etapa. También se acuerdan las formas de numerar los protocolos, reportes y corridas.

La descripción de las facilidades, incluye el esquema del arreglo del equipo. El flujo, tanto de personal, materiales y componentes. Los ambientes controlados (como humedad, temperatura); los materiales de construcción tanto de las facilidades como del equipo; y los diagramas de distribución de éstos.

Se recomienda listar los procedimientos estándares de operación, requeridos para operar las facilidades y equipo. Esto permite la localización apropiada de los recursos para las tareas. La planificación y programación del recurso humano y el tiempo requerido para completar el trabajo de validación, así como el presupuesto, son partes importantes del plan. Una gráfica de programación de actividades puede ser añadida.

La descripción del proceso, incluye los pasos principales del mismo, los diagramas de bloque, los diagramas de flujo de proceso, las utilidades, el equipo principal de soporte (como lo son autoclave, horno, aire comprimido, vapor) esto depende de si estará o no en contacto con el producto. Esta descripción no requiere que sea un historial de un lote o instrucciones operacionales, pero debe presentar una visión clara y concisa de todos los pasos del proceso.

Se deben definir los sistemas que serán validados,

estableciendo el criterio de aceptación general. Un listado de sistemas, un resumen básico de protocolos y el criterio de aceptación para cada uno de estos.

Los protocolos, proveen un resumen del esfuerzo de validación, definiendo claramente los que serán validados. El protocolo debe ser único, fechado y aprobado por individuos competentes en las áreas de responsabilidad.

Aunque no es estrictamente requerido por las buenas prácticas de manufactura, el protocolo se ha convertido en parte necesaria del programa de validación. No sólo planea la fase de pruebas, sino que provee el trasfondo necesario para entender el sistema. Este se convierte en la base para operaciones futuras y procedimientos de mantenimiento.

Los elementos esenciales en los protocolos de validación son:

- introducción
- descripción de proceso o sistema
- responsabilidades
- criterio de aceptación
- apéndice de hojas de datos, etc.

La introducción puede ser corta. Explica la localización del sistema y el propósito del protocolo. La descripción del proceso o sistema es importante, pues familiariza a los miembros responsables del proyecto, de tal forma que pueden planificar y revisar el programa de pruebas.

Los resultados del programa de prueba, son evaluados y

comparados contra el criterio de aceptación. Esto tiene que estar completamente claro sin ningún tipo de ambigüedad, de forma tal que se pueda expedir un reporte final revisado y aprobado. Hojas de registro y otros records de las pruebas, deben ser preparados, completados y revisados.

Los formatos deben incluir: el formato del protocolo, el formato de los procedimientos estándares de operación, el de los procedimientos básicos 1) programa de validación, 2) delegación de responsabilidades, 3) calibración de equipo y 4) control de cambio. También deberá incluir un listado de los procedimientos estándares de operación (SOP's) a seguir.

La planificación y programación incluye:

- recursos humanos
- preparación de documentos
- ejecución de campo
- calibración
- soporte por parte del laboratorio
- fecha de arranque.

El reporte de la validación es el documento final. El mismo debe contener:

- resumen de conclusión,
- plan de estudio,
- experimento,
- conclusiones,
- referencia de protocolo,

diagramas,  
misceláneos (hojas de datos),  
aprobaciones.

Además debe contener el protocolo y una descripción completa y concisa del sistema. Diagramas y dibujos del sistema así como del diseño experimental son de gran valor.

El objetivo, es proveer una referencia completa para un entendimiento futuro del sistema, tanto operacional como de mantenimiento. Se deben incluir los resultados del laboratorio y todas las hojas de datos documentadas en el reporte principal. Estos reportes tienen que ser firmados de acuerdo a la buenas prácticas de manufactura.

Los reportes de validación, deben ser orientados a una tarea o asunto en particular. Deben tener identificación única. Debe ser fechado, revisado y aprobado formalmente. También se deben identificar los protocolos usados en el estudio.

### III. TIPOS DE VALIDACION

La validación de proceso puede ser: validación prospectiva, validación retrospectiva y validación concurrente. Dentro de éstas, la validación prospectiva es la preferida por el FDA (Food and Drug Administration), pero todas tienen lugar. En algunos tipos de proceso no es posible eliminar alguna de estas formas.

#### VALIDACION PROSPECTIVA:

Esta es la validación realizada antes de la distribución de un producto, ya sea nuevo o cuyo proceso ha sido revisado. El protocolo y documentos necesarios, deberán ser aprobados antes de obtener los datos.

La documentación necesaria será:

- \* Fórmula del producto
- \* Instrucciones de manufactura
- \* Definición de rangos para parámetros críticos, normalmente basados en datos del desarrollo de producto.
- \* Planes de análisis y muestreo para verificar cada diferente operación.
- \* Descripción de las herramientas estadísticas que serán usadas para el análisis de los datos.
- \* Criterio de aceptación
- \* Adjunto datos de cualificación de instalaciones y de

operaciones y resúmenes.

- \* Aprobación de los protocolos y resúmenes por el personal designado.

En la validación prospectiva, varios lotes son manufacturados para demostrar consistencia y confiabilidad en los resultados.

#### VALIDACION CONCURRENTENTE:

Este método de validación de procesos, deberá ser usado para productos que se encuentren actualmente en distribución. Requerirá de la obtención de datos importantes de corridas de producción actual. Los requisitos para muestreo y documentación para una validación concurrente, son los mismos que los anteriormente descritos para la validación prospectiva.

La validación concurrente es un caso particular en donde los lotes son pocos y distantes. En este caso, se realiza un muestreo extenso en cada lote, hasta obtener suficientes datos para demostrar confiabilidad en el proceso.

#### VALIDACION RETROSPECTIVA:

Este tipo de validación de procesos, es para producto que se encuentra actualmente en distribución. Se basa en el análisis de historias de producción, ensayos y datos de

control. La validación retrospectiva, deberá incluir el análisis de lo siguiente:

- \* Records de producción
- \* Datos de producto en proceso
- \* Datos de producto terminado
- \* Record de rechazos
- \* Reclamos del consumidor e investigaciones relacionadas
- \* Investigaciones de incidentes.

La mayoría de las agencias en el mundo, rechazan la validación retrospectiva, y han tomado la posición que la industria tiene suficiente tiempo para realizar la validación concurrente. La validación retrospectiva es menos deseable, ya que normalmente no incluye la cualificación de instalaciones y la cualificación operacional y, los datos disponibles pueden estar incompletos.

La validación retrospectiva es el estudio de resultados históricos. La misma no debe ser considerada como un sustituto a la validación de desarrollo o validación prospectiva. La validación retrospectiva es de gran utilidad para los procesos antiguos, los cuales han sido realizados en especificaciones durante largo tiempo.

La validación debe completarse sin fallas del equipo, interrupciones o pérdida de tiempo significativa. Operaciones

de procesos continuos, deben ser validados en un periodo de tiempo suficientemente largo para incluir fluctuaciones de energía eléctrica, cambio de turno de empleados y otros factores que típicamente ocurren durante un periodo de 24 horas.

#### IV. VALIDACION DE PROCESOS

##### CUALIFICACION DE INSTALACION :

Se deben elaborar procedimientos que definan los pasos que se llevarán a cabo durante la instalación de equipo nuevo. La Cualificación de instalación, es una revisión estática que establece evidencia documentada de que el equipo utilizado en el proceso, así como los sistemas auxiliares han sido construidos e instalados para cumplir con el diseño intencionado.

La cualificación de instalaciones, evidencia que:

- el equipo está instalado de acuerdo con el diseño aprobado, especificaciones y códigos regulatorios
- Las recomendaciones de instalación del fabricante, fueron tomadas en consideración.

La cualificación de instalaciones deberá incluir:

- Un protocolo que defina el proceso de cualificación de instalaciones y el criterio de aceptación.
- Descripción del equipo y el área donde está instalado.
- Detalles suficientes para definir claramente el diseño e instalación intencionado.
- Las especificaciones del fabricante del equipo.
- Diseños de ingeniería, especificaciones y distribución,

- Manuales de operación del equipo.
- Información acerca de la instrumentación.
- Procedimientos de calibración para los instrumentos y los resultados.
- Procedimientos de mantenimiento.
- Procedimientos de limpieza y sanitización después de la instalación.
- Documentación que la instalación cumple con el diseño intencionado.
- Aprobación de los protocolos y resumen por un equipo designado.

Algunas cualificaciones de instalaciones, pueden ser realizadas por contratistas o supervisores de construcción, siempre y cuando sean propiamente documentados y auditados. El grupo de validación, tiene que determinar lo crítico de la información. Algunos ejemplos son pruebas de presión, limpieza y sanitización, recibo de materiales, etc.

Documentos clave de ingeniería, especificaciones, y dibujos son utilizados en el Area de trabajo como referencia. El equipo de validación, inspeccionará para verificar que se están cumpliendo.

El dibujo utilizado con mayor frecuencia es el diagrama de tuberías e instrumentación. Consiste en la presentación del equipo del proceso, sistemas auxiliares, líneas de interconexión, instrumentos y funciones. Este es utilizado

en las áreas y verificado para indicar cuándo el sistema instalado cumple o no. Cuando no cumple, se tiene que tomar una decisión sobre si se requiere una corrección física en el área, o un cambio en el dibujo. Cuando se logra el acuerdo, el grupo de validación verifica las copias modificadas y se firma indicando la aceptación de la instalación. Esto solamente se hace después de que las correcciones están terminadas e inspeccionadas.

Los dibujos corregidos y aprobados, serán utilizados para referencia en la preparación de "cómo se construyeron los diagramas de tubería e instrumentación". Esto será parte del record de validación.

Son esquemáticos, no están a escala (no es preciso el término o espacio), demuestran la interrelación y posición relativa. Para la mayoría de los sistemas, el diagrama de tuberías e instrumentación, es el único dibujo necesario para verificar la instalación. Todos los miembros del grupo de validación, deben estar familiarizados con este tipo de documento y aprender cómo leerlo y usarlo.

#### CUALIFICACION OPERACIONAL:

Una vez que la instalación haya sido cualificada, el equipo que utilizará un proceso específico, debe demostrar su capacidad de desarrollarlo según el diseño. Esta fase es una revisión dinámica y deberá incluir la efectividad del equipo

del proceso, tales como mezcladoras, integridad de recipientes, obtención de temperaturas y presiones determinadas, y que el producto se puede remover efectiva y completamente del recipiente durante el proceso de limpieza. No se produce producto terminado durante una cualificación operacional.

Todo equipo nuevo, deberá ser analizado y evaluado para asegurarse de que es capaz de operar dentro de los límites del proceso. En general, la validación deberá ir más allá de los límites del proceso para demostrar fuerza y linealidad, y para cubrir cualquier cambio futuro a las condiciones del desarrollo. No es suficiente confiar en las especificaciones del proveedor. Estos ensayos deberán incluir la verificación, tanto en los límites altos como en los bajos del uso propuesto.

El protocolo de la cualificación operacional deberá incluir:

- Descripción de los planes de análisis y muestreo a ser utilizado
- Criterio de aceptación de los resultados.
- Descripción de los procedimientos de operación.
- Obtención de los resultados de los análisis.
- Análisis de los datos y comparación con el criterio de aceptación.
- Aprobación de los protocolos y resumen por el personal

designado.

- La cualificación operacional evidencia que el equipo
- puede operar según su diseño e intención (se ponen a prueba los límites/parámetros)
  - es capaz de operar repetitivamente dentro de todo el alcance de las variables del proceso.

La cualifiación operacional, debe comenzar luego que el sistema ha sido puesto en marcha o autorizado. Esto se puede llamar pre-cualificación y comprende la aplicación apropiada de energía, verificación de fugas o escapes, lubricación, adición de agentes refrigerantes, etc. Estas actividades son mejor realizadas por el equipo de construcción o mantenimiento. No se espera que el grupo de validación se haga cargo de poner en marcha el equipo a no ser que específicamente esté a cargo de esto.

Las razones reales para la cualificación operacional son: operar el equipo para ser comparado contra sus especificaciones operacionales. Esto generalmente no se hace con producto sino con agua o placebo.

Frecuentemente, los parámetros operacionales que no están sujetos a especificaciones (ejemplo: razón de calentamiento) también deben ser verificados durante la cualificación

operacional para establecer la base para la evaluación futura del sistema. Un reporte que no esté conforme a lo esperado pondrá en funcionamiento una acción correctiva donde el sistema cumplió con las especificaciones.

#### CUALIFICACION DE DESEMPEÑO:

Una cualificación de desempeño, establece evidencia documentada que provee un alto grado de certeza de que un proceso y una formulación específica, consistentemente produce un producto que cumple con las especificaciones predeterminadas y atributos de calidad. La cualificación de desempeño, debe ser realizada en varias corridas de producción. Normalmente tres corridas se consideran como mínimo.

#### SISTEMAS AUXILIARES:

Los sistemas auxiliares que se analizan son principalmente de gases comprimidos, de vapor limpio que entra en contacto con el producto, y de agua. Otros sistemas auxiliares importantes para considerar, son drenaje ventilación y vacío. Los gases comprimidos, vapor de planta, y agua de enfriamiento, están sujetos directamente a la inspección de una cualificación de instalaciones. Debido a que gran parte de estos sistemas están esparcidos, se utilizan

diagramas de tuberías e instrumentación especiales, llamados Diagrama de Flujo de Utilidades para indicar que la utilidad llega a todos los puntos de uso. Cuando no hay contacto con el producto, la cualificación operacional consiste en medir parámetros físicos (tales como temperatura y presión).

a) Sistema de Vapor Limpio:

Se verificarán:

- caldera de acero inoxidable
- agua deionizada
- evaporador y separador igual como para la destilación de agua para inyección.
- suficiente presión
- probar el enfriador para verificar la calidad
- tuberías de acero inoxidable y válvulas
- tubería sanitaria no requerida
- las válvulas de diafragma, las cuales no son recomendadas.

El vapor limpio, generalmente se requiere cuando el vapor está en contacto con superficies en contacto con el producto, como en la esterilización o sanitización con vapor del interior de equipos de proceso.

Las características requeridas para el vapor limpio (según GMP's) es que esté libre de compuestos orgánicos. Por su naturaleza es estéril. Muchos usuarios de vapor limpio,

también requieren que cumpla con la pureza química y estándares de endotoxinas en agua para inyección (USP).

El criterio de diseño listado, ayudará a asegurar estos requerimientos. En adición, asegurará que el vapor duro, altamente corrosivo, no afectará los componentes del sistema. Se requiere un generador de vapor especial, para remover pirógenos del vapor. Si este no es provisto, el agua de suministro debe ser Agua para Inyección (WFI). Actualmente existen en el mercado varios fabricantes.

El programa de cualificación de instalaciones y cualificación operacional debe especificar, debido a las propiedades corrosivas del vapor limpio y el efecto sobre soldaduras críticas, una inspección de soldaduras estricta y procedimientos de la limpieza y pasivación de las líneas de distribución, también tiene que ser documentados. Cuando se leen las presiones de vapor en los puntos de uso durante la cualificación operacional, se debe hacer bajo las condiciones de uso máximas normales, de forma tal que se pueda establecer la capacidad del sistema. El programa de prueba final para el vapor limpio, comprende el muestreo de condensado en cada uno de los puntos de uso para ser analizados basado en las especificaciones de agua para inyección.

b) Sistemas de agua:

Debido al amplio uso del agua en la mayoría de procesos

farmacéuticos, el agua destinada a este uso es purificada. Debe cumplir con requisitos especiales en lo que atañe a sus propiedades físico-químicas, biológicas y fisiológicas. El agua, tal como se obtiene de la naturaleza, contiene sales, microorganismos, gases e impurezas como partículas de polvo, todo lo cual ha de ser eliminado. Para la elaboración de inyectables es necesario, además, obtener una calidad "libre de pirógenos", o agua para inyección USP.

El agua para inyección USP es requerida para la formulación de inyectables y para enjuague final del equipo que se usará en estos procesos. Debido a que los pirógenos no se pueden eliminar por filtración, estos no pueden estar presentes durante los procesos.

El agua para inyección USP también es requerida en muchas reacciones de fermentación y cultivo de células. Esto para proporcionar un alto nivel de control de contaminación.

El agua purificada USP, es utilizada en aquellas aplicaciones críticas donde no se requiere agua para inyección. Esto puede incluir formulación de producto no estéril, limpieza de equipo, reacciones finales de lote farmacéutico y cristalización, lavado de crudo, etc.

El agua purificada USP representa un poco más de dificultad, al comprobar que el agua para inyección, no es destilada y se almacena fría. El proceso de tratamiento para el agua purificada remueve los agentes bacteriostáticos (ejemplo: cloro) dejando el medio propenso a crecimiento

microbiológico. Por lo tanto, muchos de los criterios de diseño utilizados para asegurar la calidad microbiana del agua para inyección, son recomendados para el agua purificada.

Los componentes del sistema de agua son: pre-tratamiento del suministro de agua, producción, almacenamiento y distribución y enfriamiento para su uso.

El diseño es crítico para la validación del sistema de agua. Se ha demostrado que el diseño adecuado, es la única forma para proveer un alto grado de seguridad de que el sistema será confiable y consistente.

El agua para inyección y el agua purificada son similares en pre-tratamiento. Ambas usan tratamiento de carbón y deionización. La producción de agua para inyección requiere un paso adicional, el cual usualmente es destilación.

El agua para inyección, es almacenada caliente en un sistema de circulación cerrado. El agua purificada es almacenada mayormente en condiciones ambientales, pero el sistema de circulación cerrado es recomendado.

El enfriamiento del agua para inyección, representa problemas especiales. La deionización es adecuada para alcanzar la pureza química. La recirculación ayuda a controlar el crecimiento microbiano. El valor de la lámpara UV es debatible.

El agua para inyección, puede ser producida por: ósmosis reversible, recompresión de vapor y evaporación de efecto múltiple.

La ósmosis reversible es permitida por la USP pero ha sido desfavorable. Es difícil mantener las membranas sanitizadas aunque el agua destilada sea inherentemente estéril.

El agua producida por destilerías de efecto múltiple, las cuales son diseñadas para ser energéticamente eficiente, tienen la ventaja de tener incorporado un sistema de remover pirógneos.

La destilación de efecto múltiple, tiene un costo energético moderado con 3 u 8 efectos. Posee un costo de mantenimiento bajo, aunque al inicio ofrece un costo alto. Produce agua para inyección de considerable alta calidad.

Entre las recomendaciones de diseño del agua para inyección están: acero inoxidable pulido, soldadura, juntas de diafragma alineadas, disco de ruptura, válvula de diafragma, registro de temperatura en puntos críticos, presión del agua de inyección mayor que la del agua fría, alarmas de flujo y temperaturas bajas.

Programa de prueba de validación del sistema de agua:

La Cualificación de instalación comprenderá: documentación de inspección de soldadura, inspección de tubería para puntos muertos, documentación de la pasivación.

Cualificación operacional verificará: capacidad, resistividad, calidad del agua de suministro, control de temperatura, razón de flujo.

En la cualificación de desempeño, deberá realizarse durante 30 días mínimo un muestreo. En cada punto de uso se realizará cada semana. Se deberán muestrear cada día de trabajo en condiciones operacionales mínimas permitidas.

El sistema debe permitir una razón de producción dentro de la razón de uso normal. Esto se cumple eliminando un poco de agua del tanque de almacenaje cada día. El sistema es puesto a trabajar operando en los límites mínimos aceptables, que son la temperatura entre sanitización, etc.

El criterio de aceptación, puede permitir una variación menor fuera de los límites deseados (para conteo microbiológico) pero el promedio de todas las muestras, tiene que estar dentro de los límites.

## V. LIMPIEZA Y SANITIZACION:

### Remoción del producto:

Todos los procedimientos de limpieza y sanitización deben ser validados para asegurar que limpien consistentemente el equipo.

El equipo puede ser usado para múltiples productos, siempre y cuando:

- \* El equipo sea accesible de limpieza de acuerdo a procedimientos escritos.
- \* El programa de limpieza toma en consideración la necesidad de diferentes procedimientos, dependiendo del producto o del intermedio producido.
- \* Los agentes limpiadores, pueden removerse fácilmente
- \* Datos de validación tales como procedimientos de limpieza, estén disponibles. Esta validación, deberá incluir ensayos físicos, microbiológicos y químicos.

Equipo usado en procesos que dejan residuos que no pueden ser removidos, deberá ser destinado para ese uso exclusivamente.

La validación de limpieza deberá incluir:

- \* Un protocolo escrito específico para el equipo que se

limpiará y los materiales removibles.

- \* Procedimientos de muestreo definidos.
- \* Ensayos validados para la detección de materiales al nivel deseado.
- \* Ensayos validados para agentes limpiadores al nivel de detección deseado.
- \* Donde sea apropiado, procedimientos validados de muestreo microbiológico.
- \* Datos que documenten la validación de limpieza, muestreo y procedimientos de ensayo y los resultados obtenidos en usos repetitivos.

La validación, deberá incluir un paso en donde se demuestre la remoción de residuos del producto a un nivel predeterminado. Esto podrá incluir el equipo desmontado y una inspección visual de las superficies de contacto con el producto. Hay productos en los cuales una inspección visual no será suficiente. En este caso, será necesario realizar un ensayo de la superficie para verificar la remoción del producto.

Una guía generalmente aceptada, establece que una reducción de dos órdenes de magnitud del componente más difícil de remover, es aceptable para sustancias con dosis terapéuticas mayores a 1 miligramo. Por ejemplo, con un producto que contiene una dosis terapéutica de 5 mg, el nivel

residual de material activo en el lote siguiente, no deberá exceder 0.05mg. Para drogas más potentes, el nivel residual permitido, deberá disminuir con la dosis terapéutica mínima.

Hay dos tipos generales de muestreo que demuestran ser aceptables. Muestreo directo en la superficie del equipo con hisopos y el uso de soluciones de lavado. La ventaja del método de muestreo directo, es que áreas difíciles de limpiar y que son razonablemente accesibles, pueden ser evaluadas, estableciendo niveles de residuos por área dada. Adicionalmente, residuos secos o insolubles pueden ser muestreados por remoción física. Es importante asegurar que el medio de muestreo y los solventes utilizados, no interfieran con el ensayo.

Las soluciones de lavado permiten una mayor superficie y las áreas poco accesibles son muestreadas y evaluadas para productos residuales. El análisis de soluciones de lavado generará datos de la velocidad de remoción. Una desventaja de las muestras de lavado, es que el residuo puede no ser soluble o puede estar físicamente atrapado en el equipo.

#### Remoción de agentes limpiadores:

Agentes limpiadores no son parte del proceso de manufactura y son agregados únicamente para ayudar a remover el producto. Deberán ser solubles en las soluciones de lavado

y no deberán reaccionar con el equipo. Antes de aprobarlos para uso, el agente deberá ser evaluado para reactividad con el producto. Lo mismo para residuos del producto, es importante evaluar la eficiencia del proceso de limpieza, para remover agentes de la misma.

#### Remoción de microbios y otros contaminantes:

No es aceptable limpiar y sanitizar al mismo tiempo. El equipo debe estar limpio antes de que pueda sanitizarse. Los procedimientos de sanitización deben permitir la reducción de conteo microbiológico a un nivel predeterminado. Los métodos de sanitización, incluyen calor húmedo( vapor o agua caliente), hipoclorito y otros desinfectantes.

Estos procedimientos, son validados igualmente por muestreo directo de áreas accesibles. El equipo debe ser lavado con agua estéril, para asegurarse de que áreas inaccesibles han sido sanitizadas. El agua de lavado se muestrea y analiza contra criterios de aceptación predeterminados.

## VI. METODOS DE ENSAYO:

### REQUISITOS:

Todos los métodos de ensayos deben ser validados por el departamento de desarrollo de productos, antes de ser usados, o por el departamento de control de calidad. Los métodos de farmacopeas, no necesitan validación, mientras el ensayo sea usado para el propósito específico y se sigan las instrucciones exactamente.

### PRECISION, EXACTITUD Y REPRODUCIBILIDAD DE LOS METODOS:

La precisión es la evaluación de la varianza de múltiples ensayos de la misma muestra. La precisión de un set de muestras, se describe típicamente por la desviación estándar, la media y la desviación del porcentaje relativo (RSD) del set.

$$\frac{\text{Desviación estándar de muestras}}{\text{Media del valor de muestra}} \times 100 = \text{RSD}$$

Media del valor de muestra

Exactitud es la evaluación de la habilidad del método para obtener resultados cuantitativos que representen la "verdadera" cantidad de analito en la muestra. Analito es el material que el método detecta.

Repetitibilidad, es la medida de precisión basada en análisis simples de preparaciones múltiples de una sola

muestra por un analista, en un día de trabajo, usando un aparato. Reproducibilidad es la medida de precisión basada en el análisis simple de preparaciones múltiples de una sola muestra por diferentes analistas, en diferentes días, usando equipos diferentes.

#### LINEARIDAD, ESPECIFICIDAD, SENSIBILIDAD Y ROBUSTECIMIENTO:

Linearidad es una medida de la habilidad de un método cuantitativo, de proveer una respuesta que es proporcional a la cantidad del analito presente.

Especificidad, es la medida de la habilidad de un método, de medir exactamente un analito en la presencia de sustancias interferentes. Estos pueden incluir precursores, excipientes, y degradantes conocidos e impurezas.

Sensibilidad es la habilidad del método para registrar pequeñas variaciones en la concentración del analito.

Robustecimiento es la medida de la habilidad del método para producir resultados confiables bajo diferentes condiciones de operación.

## G. BIBLIOGRAFIA

1. Guideline on General Principles of Process Validation.  
1987 Maryland, Center for Drugs and Biologics and  
Center for Devices and Radiological Health.  
Food and Drug Administration. 25 pp.
2. EEC Guide To Good Manufacturing Practice for Medicinal  
Products. 1989 Comission of the European  
Communities.
3. Simmons, P. Validation, Asset or Liability. Bureau of  
Pharmaceutical Research Inc. 6pp.
4. Conferencia Tecnología farmacéutica y Validación de  
Procesos. 1988 Industrial Pharmacy Educational  
Services, Inc.
5. Alvarado, J. Bustamante, Y. et. al. Validación de  
Procesos Farmacéuticos. 1982 Asociación Mexicana  
A.C. Centro Mexicano de Desarrollo e  
Investigación Farmacéutica, A.C. 78pp.
6. Burskirk, G. A simple Checklist for Validation Protocols.  
1990 Pharmaceutical Technology, April 1990. 60-65.
7. Niklas, A. Sofer, G. Biotechnology Product Validation  
Part 3: Chromatography Cleaning Validation.  
1994 Pharmaceutical Technology Europe, April 1994.  
2-28 pp.
8. Sofer, G. Biotechnology Product Validation, Part 4:  
Clearence of Impurities from protein and  
peptide biotherapeutics. 1994 Pharmaceutical  
Technology Europe, May 1994. 29-32 pp.
9. Cardarelli, J. Computer Systems Validation in  
Biopharmaceuticals. 1993 The First European Pharm  
Tech Conference Proceedings. United Kingdom  
320-324 pp.
10. Guideline For Validation of the Limulus amebocyte lysate  
test as an end-product endotoxin test for human  
and animal parenteral drugs, biological  
products and medical devices. 1983 Food and Drug  
Administration, National Center for Drugs and  
Biologics. 31 pp.
11. De Santis, P. The Life-Cycle in Process Validation.

12. Guide to Inspections of Pharmaceutical Quality Control Laboratories. 1993 Food and Drug Administration.
13. Guide to Inspections of Microbiological Pharmaceutical Quality Control Laboratories. 1993 Food and Drug Administration.
14. Guide to Inspections of High Purity Water Systems. 1993 Food and Drug Administration.
15. Guide To Inspections of Validation of Cleaning Process. 1993 Food and Drug Administration.
16. Fourman, G. Mullun, M. Determining Cleaning Validation Acceptance Limits for Pharmaceutical Manufacturing Operations. Pharmaceutical Technology. April 1993, 54-66 pp.
17. Naumann, Th. Validación, un concepto para la validación económica. Drugs made in Germany. República Federal Alemana. Vol 27 172-176 pp.
18. Validación de Ciclos de Esterilización con Vapor. 1980 Parenteral Drug Association, Inc. Monografía Técnica No. 1.
19. Design for the Validation of a Water for Injection System. 1983 Parenteral Drug Association, Inc. Technical Report No. 4.
20. Validation of Dry Heat Processes used for Sterilization and Depyrogenation. 1981 Parenteral Drug Association, Inc. Technical Report No. 3. 55 pp.

VIII. ANEXOS

ENCUESTA

A. DATOS GENERALES

1. Tipo de Producción

\_\_\_\_\_ Líquidos  
\_\_\_\_\_ Sólidos  
\_\_\_\_\_ Semisólidos  
\_\_\_\_\_ Productos Estériles  
\_\_\_\_\_ Penicilínicos

2. Modalidad de fabricación:

\_\_\_\_\_ Propia  
\_\_\_\_\_ Para otros laboratorios  
\_\_\_\_\_ Nacional  
\_\_\_\_\_ Internacional

3. Posee departamento de Control de Calidad?

\_\_\_\_\_ Si                  \_\_\_\_\_ No

Cuántas personas laboran en él?

1 a 2                  \_\_\_\_\_  
3 a 5                  \_\_\_\_\_  
6 a 10                \_\_\_\_\_  
más de 10            \_\_\_\_\_

4. Cómo efectúa el análisis del producto?

Laboratorio propio                  \_\_\_\_\_  
Laboratorio por subcontrato        \_\_\_\_\_

## B. INFORMACION DE PROCESOS

1. En su compañía se llevan a cabo reprocesos en productos?

Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Con qué frecuencia?

Frecuente \_\_\_\_\_ Poco frecuente \_\_\_\_\_ Nunca \_\_\_\_\_

2. Qué porcentaje de costo representa el efectuar un reproceso de sus productos?

---

3. Dentro de la manufactura de sus productos con qué frecuencia debe resolver problemas por desviaciones en sus procesos?

Frecuente \_\_\_\_\_ Poco frecuente \_\_\_\_\_ Nunca \_\_\_\_\_

4. Se ha visto su compañía en la obligación de retirar productos del mercado por fallas en el proceso?

Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

5. Se han presentado problemas al producir a gran escala luego de la producción a nivel piloto?

Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

6. Posee programas de mantenimiento de equipo?

Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

7. Posee diagramas de tubería e instrumentación?

Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

8. Conoce su compañía la validación de procesos?

Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Explique:

---

---

9. Posee su compañía programas de validación de procesos?

Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Si su respuesta anterior es afirmativa, estos programas se aplican a:

un solo producto \_\_\_\_\_  
algunos productos \_\_\_\_\_  
todos los productos \_\_\_\_\_

10. Ofrece ventajas la validación de procesos a su compañía?

---

---

---

11. Considera necesario en un futuro, que su compañía establezca un programa de validación de procesos?

Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

12. Qué disponibilidad tendría su empresa de implementar un programa de validación de procesos?

---

---

---