



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**MANUAL PARA IMPLEMENTAR UN SISTEMA DE
VALIDACIÓN DE PROCESOS DE FORMAS
FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS NO ESTÉRILES EN
LABORATORIOS PANZYMA S.A DE NICARAGUA.**

T E S I S A

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**ESPECIALIZACIÓN EN FARMACIA
INDUSTRIAL: PROCESOS
FARMACÉUTICOS.**

P R E S E N T A:

Q.F. ERIDANY FLORES SÁNCHEZ



**DIRECTOR DE TESIS:
Dra. ELIZABETH GUADALUPE SÁNCHEZ
GONZÁLEZ.**

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO.

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 JUSTIFICACIÓN.....	2
1.2 PROPÓSITO.	3
2. MARCO TEÓRICO	4
2.1 INTRODUCCIÓN DE VALIDACIÓN.	4
2.2¿CÓMO IMPLEMENTAR UN SISTEMA DE VALIDACIÓN?	6
3. OBJETIVOS.....	29
4. METODOLOGÍA.....	30
5. MANUAL DE VALIDACIÓN	32
5.1ÍNDICE DE CAPÍTULOS.....	34
5.2 DESARROLLO DE CAPÍTULOS.....	36
5.3 GLOSARIO DE TÉRMINOS.....	45
6. ANÁLISIS DE RESULTADOS	55
7. CONCLUSIONES	58
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59

1. INTRODUCCIÓN

La calidad en la industria farmacéutica mundial actualmente es el requerimiento más demandado y por consiguiente en lo que más se invierte, por tal motivo concentran sus esfuerzos en la búsqueda de métodos, controles, sistemas que permiten que un producto cumpla con todas sus especificaciones y que sea seguro y eficaz para las miles de personas que los consumen. Dado el caso se puede decir que el campo farmacéutico es uno de los más exigentes por tratarse de la salud humana.

La validación de procesos farmacéuticos es parte del sistema de calidad, un elemento esencial para el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura. Su aplicación nos permite demostrar que la fabricación de los medicamentos cumple las características fundamentales de funcionalidad, consistencia y robustez, que aseguran la calidad de estos.

En muchos países ya está incluido como aspecto regulatorio, y se ha hecho necesario su estudio para comprender su utilidad y beneficios.

1.1 JUSTIFICACIÓN.

En el presente estudio se desarrolló un manual para implementar un sistema de validación de procesos involucrados en la fabricación de formas farmacéuticas líquidas no estériles robusto para Laboratorios Panzyna S.A de Nicaragua teniendo como punto de partida el Reglamento Técnico Centroamericano de Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica (RTCA 11.03.42:07). Este documento es parte de la normativa utilizada en Nicaragua para la elaboración de productos farmacéuticos de uso humano.

El manual contempla información de las actividades de validación y calificación de los elementos que menciona el reglamento y su organización.

Se realizó este trabajo porque en Nicaragua aunque existe este reglamento y contempla la validación en uno de sus capítulos, todavía no se ha implementado. Probablemente por la falta de información lo que dificulta su comprensión y aplicación en el sistema de calidad.

Se pretende dar respuesta al problema mediante este manual que incluye información que permite comprender conceptos y aspectos fundamentales de la validación de procesos de fabricación, siendo guía para que en el futuro se implemente un sistema de validación de procesos involucrados en la fabricación de las formas farmacéuticas líquidas no estériles en Laboratorios Panzyna S.A de Nicaragua.

1.2 PROPÓSITO.

Que este proyecto sirva como guía para implementar este sistema de validación en favor de la calidad de los productos sin obviar la regulación del país y aprovechar la oportunidad para llenar este vacío de información concerniente a la validación mediante la aclaración de conceptos y fundamentación con otras fuentes bibliográficas sobre el tema.

El manual entonces, será una referencia de apoyo importante con el cual el laboratorio fabricante puede empezar a implementar este sistema de validación que abarca los procesos involucrados en la fabricación de formas farmacéuticas líquidas no estériles.

Es importante mencionar que el implementar este sistema no es parte del estudio ya que es un proceso complejo que toma muchos años su cumplimiento, sino se limita a explicar que actividades se deben realizar para cumplir con la calificación de elementos y validación de procesos involucrados en la fabricación de formas farmacéuticas líquidas no estériles.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 INTRODUCCIÓN DE VALIDACIÓN.

La validación se define generalmente como un programa que, en combinación con los métodos de producción de rutina y técnicas de control de calidad, ofrece garantías por escrito de que el sistema, equipo, proceso está funcionando según lo previsto y/o que un producto cumple con sus especificaciones predeterminadas.¹

La Organización Mundial de la Salud (OMS) explica la validación como la presentación de pruebas documentales de que un sistema, instalación, equipo y proceso cumplen lo previsto. Se realiza un estudio sistemático con la finalidad de determinar si se desempeñan de manera apropiada.²

OBJETIVO Y BENEFICIOS DE LA VALIDACIÓN.

Proporcionar un nivel de confianza en la calidad de los productos para la salud humana.

A continuación se mencionan los siguientes beneficios:¹

- Mayor rendimiento.
- Reducción de los rechazos y retrabajos.
- Reducción en el costo de utilidad.
- Evita gastos de capital.
- Menos quejas sobre fallas en los procesos relacionados.
- Reducir los ensayos en proceso y productos terminados.
- Investigaciones más rápidas/precisos en los trastornos del proceso.
- Arranque más rápido y fiable de los nuevos equipos.

- Fácil ampliación progresiva del trabajo de desarrollo.
- Fácil mantenimiento de los equipos.
- Un mejor conocimiento de los empleados de los procesos.
- Disminuye los riesgos de falta de cumplimientos regulatorios.²

PREREQUISITOS.

Antes de iniciar el proceso de implementación del sistema de validación son necesarios los siguientes requisitos: ¹

- Desarrollo de procesos: Las actividades llevadas a cabo para definir el proceso, producto o sistema a evaluar.
- Documentación de procesos: La documentación (registro de lote, procedimientos, métodos de prueba, planes de muestreo) de los procesos que definen la operación de los equipos para alcanzar el resultado deseado.
- Calificación de equipos: Las especificaciones, dibujos, listas de verificación y otros datos que soportan al equipo físicamente utilizado para los procesos.
- Calibración: Los métodos y controles que establecen la precisión de los datos.
- Métodos analíticos: Los medios para evaluar el resultado del proceso de los materiales.
- Limpieza: Un proceso especializado con la intención de eliminar del equipo trazas de productos, detergente y sanitizantes.
- Control de cambios: Un esquema de control de proceso de carácter oficial que evalúa cambios en la documentación, materiales y equipos.
- Formación del comité de calidad multidisciplinario.¹

2.2 ¿CÓMO IMPLEMENTAR UN SISTEMA DE VALIDACIÓN?

Implementar se refiere a la ejecución de un plan, idea, modelo o diseño. Para un sistema de validación de procesos farmacéuticos se realiza de acuerdo a los siguientes pasos:

➤ **SELECCIÓN DEL DIRECTOR DE PROYECTO DE VALIDACIÓN.**

Se requiere una dirección clara, eficaz y decidida para la validación exitosa. El director de proyecto de validación, se encarga de preparar y organizar las actividades con suficiente tiempo para cumplir con los objetivos planificados.¹

➤ **FORMACIÓN DEL EQUIPO DE VALIDACIÓN.**

El equipo de validación está conformado por personal experto en los diferentes elementos a validar y calificar.¹

➤ **DETERMINACIÓN DEL ALCANCE DE LA VALIDACIÓN.**

Determinar el impacto de los elementos de la fabricación en la calidad del producto, utilizando la gestión de riesgos como una herramienta para establecer el alcance de la calificación y validación.³

GESTIÓN DE RIESGO DE CALIDAD.⁴

Es un proceso sistemático para la evaluación, control, comunicaciones y análisis de riesgos para la calidad del producto en todo su ciclo de vida.

Un enfoque eficaz de gestión de riesgos de calidad puede garantizar aún más la calidad del producto farmacológico para el paciente, proporcionando un medio pro-activo para identificar y controlar los posibles problemas de calidad durante el desarrollo y la fabricación.

Primero se evalúa el riesgo, basado en el conocimiento científico y en la protección del paciente. Posteriormente la documentación de todo el proceso es de acuerdo al nivel de riesgo encontrado.

Para una mejor comprensión se recomienda utilizar la tabla que presenta la Guía de la Conferencia Internacional de Armonización ICH Q9 (International Conference on Harmonization), donde define la metodología para un proceso general de gestión de riesgo. De forma general se enumeran los siguientes pasos:

- Evaluación del Riesgo.
- Control de Riesgos.
- Revisión del Riesgo.
- Riesgo de Comunicación.
- Herramientas.

Esta guía también aporta herramientas básicas y específicas que soportan todo el proceso.⁴

➤ **ELABORAR UN PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN.**

Se han definido varios conceptos acerca del plan maestro de validación los cuales lo explican como un plan escrito para el desarrollo de las actividades de calificación y validación, en el que debe quedar establecido el alcance, las responsabilidades y las prioridades de la calificación y validación.³

Es un documento aprobado que describe de forma general la filosofía y el compromiso de una organización para desarrollar un programa de validación.⁵ En este documento los elementos clave de validación y calificación se describen de forma concisa y clara.

Estructura y contenido del plan maestro de validación ³.

- Política de validación.
- Estructura organizacional para las actividades de validación.
- Responsabilidades.
- Comité de validación.
- Listado de las instalaciones, equipos, sistemas, métodos y procesos a calificar y/o validar.
- Formato o referencia cruzada a protocolos y reportes.
- Matriz de capacitación y calificación.
- Control de cambios.
- Referencia a documentos aplicables.
- Métodos analíticos.
- Sistemas computacionales que impactan a la calidad del producto.
- Sistemas críticos.
- Equipo de producción y acondicionamiento.
- Procesos o métodos de limpieza.
- Procesos de producción y acondicionamiento.
- Mantenimiento del estado validado.
- Programa de actividades, el cual deberá ser actualizado con la frecuencia requerida.

➤ **METROLOGÍA Y CALIBRACIÓN.**

Según la Organización de Estados Americanos (OEA), metrología es la ciencia de las mediciones y medir es comparar una unidad con algo que se toma como base

de comparación. La cantidad de magnitudes son numerosas, como masa, temperatura, presión, volumen, tiempo, que son de las más utilizadas.⁶

La Calibración es un concepto que involucra la metrología y se define como el conjunto de operaciones que tiene por finalidad determinar los errores de un instrumento para medir.⁷ Dada su aplicación se ha vuelto parte de los componentes del sistema de calidad y no es posible realizar la validación de procesos farmacéuticos y calificaciones según corresponda sin tener mediciones confiables y repetibles de los instrumentos.¹

➤ **PROCESO GENERAL DE VALIDACIÓN.**

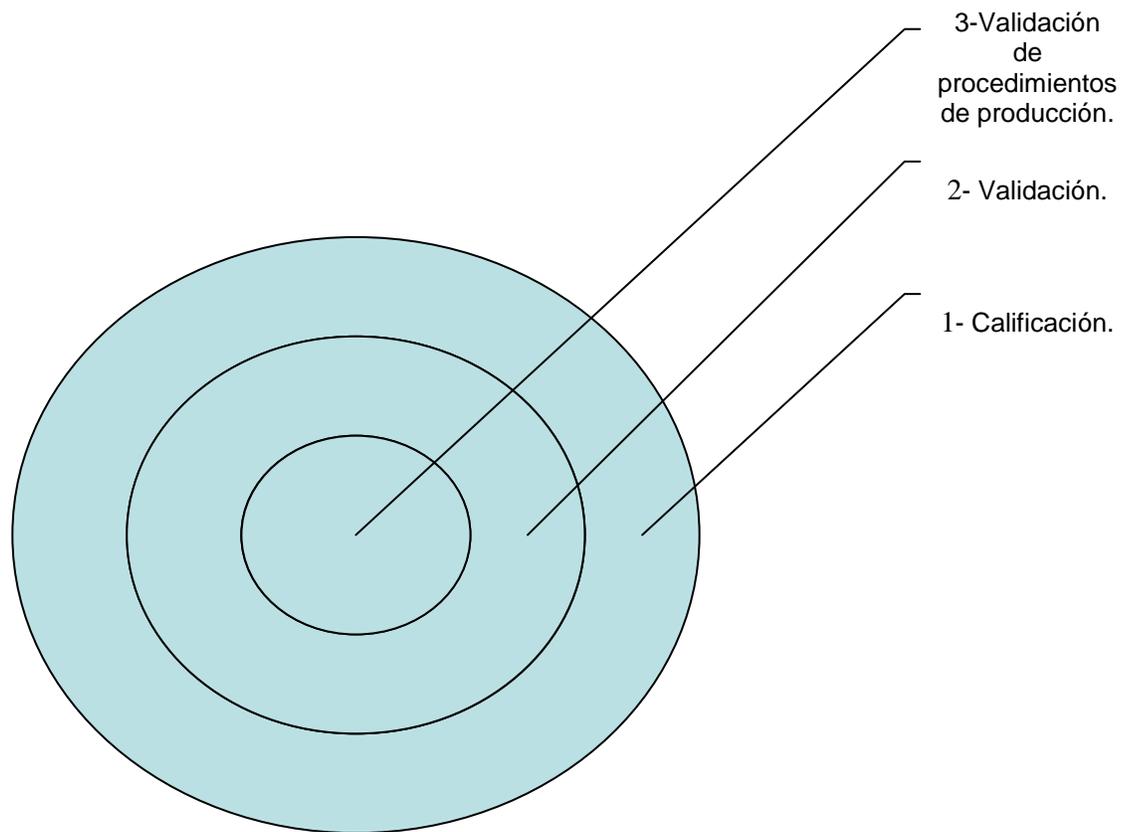
Es una disciplina que incluye la validación y etapas de calificación. Un requisito esencial para la validación es la calificación de todos los elementos involucrados en el proceso, sistema o método a validar.³

Elementos:

Calificación: Personal, áreas, equipos, proveedores y sistemas críticos^{3,8}.

Validación: Procesos de limpieza, sistemas computarizados, métodos analíticos y finalmente procesos de producción.³

A continuación una representación del proceso de Validación.



**Ilustración 1: Diagrama General del Proceso de Validación.
Diseño propio.**

CALIFICACIÓN

Es la acción de probar que cualquier equipo, instalación o sistema, funciona correctamente y, de hecho lleva a los resultados esperados. La palabra validación se amplía con frecuencia para incorporar el concepto de calificación.¹

Todo el proceso de calificación se lleva a cabo por etapas las cuales se mencionan a continuación: Diseño, instalación, operación y desempeño.¹

- **Calificación de Diseño (DQ):**

Cubre todos los aspectos del diseño y adquisición de instalaciones y equipos. Pretende abarcar todas aquellas actividades que puedan tener lugar en la fase de diseño, detallado y desarrollo.¹ Uno de los documentos importantes como soporte para esta etapa de calificación son las especificaciones de requerimientos de usuario y especificaciones funcionales.⁹

Especificaciones de requerimientos de Usuario (URS): Describe lo que el sistema quiere hacer y es recomendable y usual que sea escrita por el usuario. Se pueden establecer diferencias entre requerimientos esenciales y requerimientos deseables.⁹

Especificaciones Funcionales: Se deriva de los URS y es el detalle de las funciones del equipo o sistema. Describe lo que el sistema hará.⁹

La DQ es por tanto una verificación de que el diseño cumple con los requisitos del usuario que se relacionan con las GMP (Good manufacturing practice) y calidad del producto. Es una actividad inteligente y esencial para que los aspectos del diseño se demuestren en el proceso de calificación como indican los reglamentos

existentes acerca de que las instalaciones, equipos y sistemas críticos son de diseño adecuado y apropiado a tal fin.¹

- **Calificación de Instalación (IQ).**

El elemento de IQ define claramente las áreas y elementos de sistemas críticos, de equipos que se van a calificar. Las listas varían dependiendo de la naturaleza de la instalación.¹

Una calificación de instalación debe incluir como mínimo lo siguiente:¹

- Verificación de cumplimiento de especificaciones.
- Verificación de las condiciones de instalación.
- Verificación de la correcta instalación.
- Hoja de vida (Descripción del equipo) y su capacidad de trabajo.
- Información del fabricante.
- Especificaciones de diseño del equipo.
- Información de la orden de compra.
- Especificaciones del equipo en planta.
- Información de mantenimiento.
- Lista de PNO (Procedimiento normalizado de operación) aplicables.
- Lista de insumos que utiliza el equipo o para su mantenimiento.
- Especificaciones de sistema de apoyo crítico.
- Características de los sistemas de control y monitoreo.
- Mantenimiento preventivo.
- Listado de repuestos.
- Descripción del equipo auxiliar.
- Planos de instalación.

- Calibración de instrumentos.
- Desarrollo de la documentación involucrada.
- **Calificación de Operación (OQ):**

La OQ es la verificación de que los equipos o sistemas funcionan en la forma esperada y son capaces de operar satisfactoriamente sobre todo el rango de los parámetros operacionales para los que han sido diseñados.¹

- **Calificación de Desempeño (PQ):**

En la PQ se demuestra la efectividad y reproducibilidad del proceso, bajo dos tipos de condiciones: La primera, son las normales de operación y la segunda, bajo límites de operación.¹

CALIFICACIÓN DE PERSONAL.

La calificación es garantizar que el personal cuenta con la formación académica, conocimientos y experiencia necesarios para que desempeñen sus funciones y responsabilidades de acuerdo a su perfil.^{1, 3,10}

La calificación del personal es demostrada y documentada. Esto puede realizarse de la siguiente manera:

El grado académico y la experiencia se pueden demostrar por biografías escritas o *curriculum vitae* y las capacitaciones pueden ser proporcionadas en la empresa o externamente.¹

CALIFICACIÓN DE ÁREAS.

La calificación de áreas es una etapa para asegurar que las instalaciones donde se fabrican los medicamentos cuentan con las condiciones adecuadas para la

fabricación. Las áreas deben estar diseñadas, construidas y conservadas de acuerdo con las operaciones que se realizan en ellas y deben considerar tanto los requerimientos de construcción, como los ambientales, de seguridad y de buenas prácticas de fabricación.¹¹

Para realizar la calificación de las áreas se debe contar con planos y diagramas de la planta, como mínimo lo siguiente: ¹

- Planos de construcción y remodelaciones.
- Plano de distribución de áreas.
- Diagrama de flujo de personal.
- Diagrama de flujo de materiales.
- Diagrama de flujo de procesos.
- Plano de servicios (aire acondicionado, aire comprimido, agua, desagües, aguas negras, electricidad).
- Plano de evacuación del personal en caso de emergencia y plano de ubicación de salidas de emergencia.
- Diagrama del sistema de tratamiento de agua para la producción, sistema de aire ambiental.

CALIFICACIÓN DE SISTEMAS CRÍTICOS.

Los sistemas críticos se definen como aquellos sistemas que tienen impacto directo en los procesos y productos, entre ellos tenemos el sistema de aire

ambiental (HVAC), agua para uso farmacéutico, aire comprimido, vapor puro y gases inertes.³

Los tres últimos no se toman en cuenta en este estudio por no intervenir en los procesos de formas farmacéuticas líquidas no estériles.

El aire comprimido suministrado es de servicio neumático para el funcionamiento de la maquinaria por tanto no se considera.

SISTEMA DE AGUA.

El agua es la sustancia más utilizada en la industria farmacéutica, ya sea como disolvente o ingrediente para los preparados farmacéuticos, en el lavado de envases o en las operaciones de limpieza de áreas y equipos durante los procesos de fabricación.¹²

Existen 3 tipos de agua: Agua potable, agua purificada (nivel 1 y nivel 2) y agua para la fabricación de inyectables.¹² Laboratorios Panzyna utiliza agua purificada nivel 1 para la fabricación de líquidos no estériles.

Agua purificada: Los sistemas de purificación, circulación y almacenamiento del agua purificada deben considerar elementos protectores que eviten la proliferación microbiana. Requieren de un programa frecuente de sanitización y monitoreo microbiológico en los puntos de uso.¹²

Agua purificada nivel 1: Se usa como ingrediente en la fabricación de productos farmacéuticos no inyectables, en la limpieza de algunos equipos y en las fases finales de síntesis de algunos principios activos.¹²

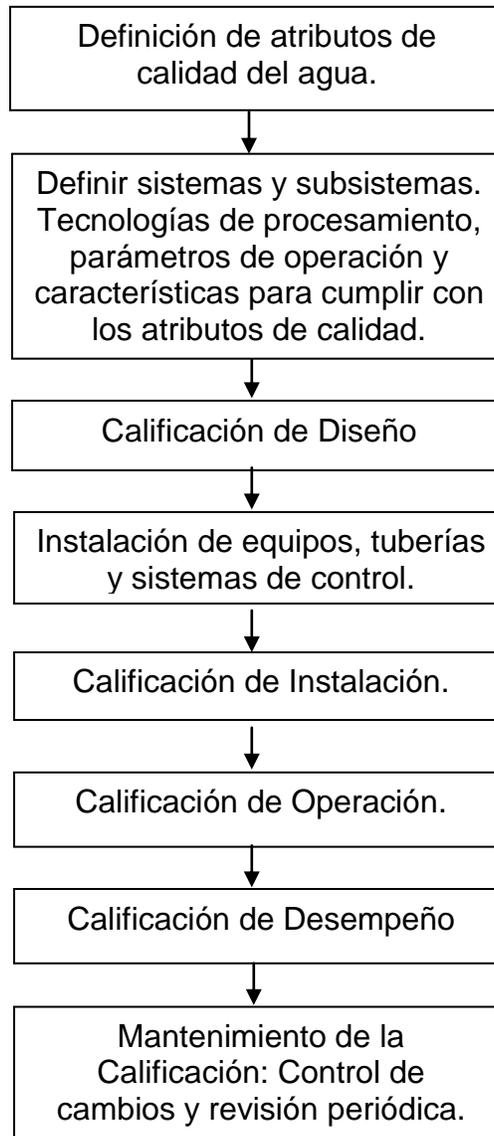
Tecnología utilizada: Descloración, ablandamiento, desionización, osmosis inversa, electrodesionización, filtración fina, luz ultravioleta.¹²

Un sistema de agua es una secuencia de procesos que se utilizan para el tratamiento del agua. Se pueden dividir en 4 partes: Sistemas de pre-tratamiento, generación, almacenamiento y distribución.¹²

La calificación de un sistema de agua para uso farmacéutico es la demostración de la consistencia de la producción de agua que cumple con la calidad especificada, bajo las condiciones establecidas y siguiendo los procedimientos aprobados.¹

A continuación un esquema del Ciclo de Calificación de un Sistema de Agua:

Ilustración 2. Ciclo de calificación de un sistema de agua.



**Diseño propio. Adaptado y mejorado de USP 36.
Agua para uso farmacéutico¹³**

Calificación de Diseño: Seleccionar materiales de construcción que sean compatibles con las medidas de control, como limpieza, sanitización y pasivación. Usar materiales resistentes a los productos químicos o aditivos; capaces de soportar un flujo turbulento y altas velocidades sin desgastar la película resistente a la corrosión. Las soldaduras deben proporcionar juntas confiables que posean superficies internas y exentas de corrosión. En la calificación se deben evaluar los requisitos de diseño.¹³

Calificación de Instalación: Las técnicas de instalación son importantes porque afectan la integridad mecánica, sanitaria y de corrosión del sistema.¹³

Se realiza la inspección de localización, instalación y calidad de cada componente según diagramas y planos aprobados.¹²

Calificación de Operación: Se basa en la verificación de las funciones manuales y automáticas, mecanismos de control de parámetros, mecanismos de seguridad e instrumentos que funcionen correctamente.¹²

Calificación de Desempeño: Esta fase de la calificación del sistema toma un período de tiempo largo y está sujeta a los cambios en los factores que afectan directamente la operación del sistema y las variables que influyen en la calidad del agua generada.¹²

La calificación se realiza en tres fases, lo que permite conocer y controlar la operación y desempeño del sistema generando la evidencia documental correspondiente.¹²

Para más detalle verificar el volumen 1 de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, undécima edición en su capítulo de sistemas críticos.

SISTEMA HVAC (SISTEMA DE AIRE ACONDICIONADO Y CALEFACCIÓN).

Son un conjunto de técnicas y métodos que estudian y analizan el tratamiento de aire en cuanto a su calentamiento, enfriamiento, calidad, humidificación y ventilación. Las siglas HVAC provienen del acrónimo inglés Heating ventilating and air conditioning, en español se conoce como sistema de aire acondicionado y calefacción.¹⁴

El diseño e integración del sistema HVAC debe ser de tal forma que permita cumplir con la clasificación de las áreas requeridas.

En áreas de fabricación de productos no estériles ISO clase 8 se utilizan filtros de eficiencia del 95 % y en áreas de acondicionamiento secundario ISO clase 9, filtros de eficiencia de 85 % como mínimo.³

Parámetros a tomar en cuenta durante la calificación del sistema:³

- Temperatura y humedad de las áreas que alimente.
- Diferenciales de presión entre las áreas.
- Conteo de partículas viables y no viables en condiciones estáticas y dinámicas.
- Flujos de aire.
- Cambios de aire por hora para cuartos ISO clase 8.
- Volumen de inyección y extracción de aire y niveles de limpieza.

CALIFICACIÓN DE EQUIPOS.

La calificación de los equipos asegura que estos son adecuados para la labor que en ellos se realiza. Durante la calificación se verifica que la instalación y la operación del equipo ocurren de acuerdo a los requisitos entregados por el fabricante y que en el desempeño se mantiene los parámetros de funcionamiento

durante el proceso de fabricación, esto hará que cada lote fabricado tenga las mismas características.¹⁵

Se realiza desde las especificaciones de requerimientos de usuario, especificaciones funcionales, DQ, IQ, OQ y PQ en equipos nuevos y para equipos heredados IQ, OQ y PQ.

Calificación de Diseño:

Se verifica el diseño del equipo con respecto a las especificaciones de requerimientos de usuario y las especificaciones funcionales.³

Calificación de Instalación:

Se verifica la calificación de instalación con base a las especificaciones del fabricante.³

Elementos para la calificación de instalación:¹⁵

- Identificación del equipo: Modelo, número de serie, número de identificación, número de orden de compra, localización.

- Documentación requerida: Manuales y dibujos, instrucciones de operación y limpieza.
- Requerimientos de utilidad del equipo: Especificaciones eléctricas como voltaje, intensidad, corriente eléctrica regulada.
- Especificaciones de los componentes principales: El motor (modelo, No. de serie, voltaje, intensidad, fases, potencia).
- Materiales: Lubricantes, se debe indicar si están en contacto con el producto.
- Características de seguridad del equipo: Describir si hay elementos de seguridad o no en el equipo.

- Instrumentos usados durante la calificación: Multímetro, termohigrómetro etc. Estos deben estar con fecha de calibración vigente.

Calificación de Operación:

Debe estar basada en condiciones e intervalos de operación establecidas por el fabricante y usuario.³

Elementos de la calificación de operación:¹⁵

- Funciones de control del equipo: Interruptores de encendido/apagado y pulsadores de velocidad etc. El objetivo es verificar que operan según especificaciones.
- Funcionamiento del equipo: El objetivo es determinar si el equipo realiza la función que está establecida.

Calificación de Desempeño:

En esta etapa se demuestra que el equipo cumple con los requisitos previamente establecidos en condiciones de uso rutinario y dentro de los intervalos de trabajo permitidos para cada producto.³

Es la actividad final de las etapas de calificación. Se verifican todos los aspectos que puedan afectar la calidad en el desempeño del equipo. Se debe simular el proceso como tal.¹⁵

CALIFICACIÓN DE PROVEEDORES.

El objetivo principal de este proceso es contar con proveedores confiables, los cuales, suministren insumos que cumplan con las especificaciones establecidas por Laboratorios Panzyrna S.A de Nicaragua.

Etapas:

Evaluación: Involucra un conocimiento más amplio del proveedor: Quién es, características generales, posición en el mercado, certificación emitida por una entidad acreditada, cuenta con un manual de calidad etc., esta información la podemos obtener a través de una auditoría de escritorio, para lo cual, es necesario hacer llegar un listado de verificación al proveedor y una auditoría en sitio siempre y cuando sea posible.¹²

El análisis de las muestras, es otro factor que se considera en la evaluación, el cual, incluye un análisis completo del insumo en cuestión, principalmente con el fin de determinar el cumplimiento de todas las especificaciones requeridas.

Si se cumplen con todas estas especificaciones podemos decir que el proveedor pasa de un estatus de proveedor evaluado a un proveedor **aprobado**.⁸

La **calificación** del proveedor es una etapa más, después de que ha sido aprobado. En esta etapa se establece una relación de mayor confianza con el proveedor principalmente por el desempeño del mismo, se establece entonces una alianza estratégica con los proveedores, y se define como una relación que continuamente implica un compromiso a largo plazo entre ambos.⁸

Se califica a proveedores de insumos y de servicios como mantenimiento, calibración, control de plagas, diseño y construcción, etc.⁸

VALIDACIÓN

La validación permite demostrar que la fabricación de los medicamentos cumplen las características fundamentales de funcionalidad, consistencia y robustez, para asegurar la calidad de los productos.³

VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS.

Existen diferentes pruebas que se presentan en los estudios de validación, como son: Especificidad, linealidad, robustez, precisión, exactitud, entre otras, siempre enfocándose en asegurar que los resultados analíticos sean confiables y eficaces.¹⁶

Dentro de la validación de métodos analíticos verificar primeramente el tratamiento de la muestra, es decir qué tipo de material se analiza puesto que con base en esto se establecen los parámetros críticos a cuidar para asegurar la confiabilidad de los análisis y la integridad de la muestra. También el tipo de material a usar, los equipos necesarios y el tiempo requerido para cada análisis.¹⁶

VALIDACIÓN DE PROCESOS DE MANUFACTURA NO ESTÉRILES.

La validación de procesos es la evidencia documentada de que un proceso es capaz de entregar de manera confiable y reiterada un producto de la calidad requerida.¹⁷

Los principios de la planificación, organización y ejecución de la validación de procesos son similares a aquellos para la calificación. Ésta debe ser realizada de acuerdo a protocolos de validación de procesos, los datos deben ser recolectados y revisados frente a criterios de aceptación predefinidos, y plasmados en informes de validación de procesos.¹⁷

La validación de procesos debe cubrir al menos las etapas y parámetros críticos en el proceso de preparación de un producto farmacéutico.¹⁷

Tipos de validación. ¹⁷

- **Prospectiva:** Validación de procesos que normalmente debe encontrarse finalizada previo a la fabricación del producto terminado que se pretende comercializar.
- **Concurrente:** Validación de procesos durante la producción rutinaria.

El protocolo debe incluir:

Una descripción del proceso, detalles de los equipos y/o instalaciones a ser utilizadas junto con su estatus de calibración, las variables a ser monitoreadas, las muestras a ser tomadas: dónde, cuándo, cómo, cuántas y cuánto (Tamaño de muestra), las características/atributos del comportamiento del producto a ser monitoreadas junto con los métodos de análisis, los límites de aceptación, cronogramas de trabajo, responsabilidades del personal y detalle de los métodos de registro y evaluación de resultados, incluyendo análisis estadísticos.

Una validación de procesos es adecuada si se realiza con al menos 3 lotes consecutivos y que estén dentro de los parámetros finalmente acordados.

Los resultados deben estar documentados en el informe de validación:

- Descripción del proceso: Documentos de fabricación, envase y empaque, incluyendo detalles de las etapas críticas.
- Resumen detallado de los resultados obtenidos de los controles en proceso y control final, incluyendo los datos de ensayos fallidos. Cuando los datos primarios no son incluidos, se debe hacer referencia a las fuentes utilizadas y su ubicación.

- Cualquier acción realizada en adición a lo especificado en el protocolo, o cualquier desviación del protocolo, debe ser formalmente registrada junto con una explicación.
- Revisión y comparación de los resultados contra aquellos esperados y aceptación o rechazo formal del trabajo por el equipo o personas designadas responsables de la validación, después de completar cualquier acción correctiva o repetición de trabajo.

En base a los resultados obtenidos, se debe establecer una conclusión y recomendación respecto del grado necesario de monitoreo y de controles de proceso para la fabricación rutinaria.

La conclusión y la recomendación deben ser incorporadas en los documentos de fabricación, envase y empaque, y/o procedimientos normalizados de operación (PNO), para el uso rutinario. Se deben especificar límites y frecuencias de análisis y controles. También, las acciones a tomar en caso de que los límites sean excedidos.

VALIDACIÓN DE LIMPIEZA.

Es el proceso por el que se establece una evidencia documental de que, un determinado procedimiento de limpieza reduce de manera constante los residuos en la superficie del equipo, a un nivel aceptable preestablecido.

El objetivo de la validación de limpieza no es limpiar; nos dice si se ha limpiado adecuadamente o no.¹⁸

Se establece la política de validación de limpieza, la cual consta de los siguientes pasos:¹⁸

- Seleccionar el peor de los casos relacionados con el producto.
- Seleccionar el peor de los casos relacionados con el equipo.
- Selección de la base científica para el límite de contaminación.
- Seleccionar el método de muestreo.
- Seleccionar el método analítico.

Consideraciones previas al proceso de validación de limpieza:¹⁹

- Se debe realizar validación de limpieza a todo equipo que entre en contacto con el producto.
- Definir el procedimiento de limpieza con todos los parámetros, materiales, tiempos.
- Conocer las características de los detergentes, su composición, concentraciones de uso, toxicidad.
- Mantener el entorno limpio: Techos, paredes, suelos, máquinas auxiliares, personal, aire acondicionado.

Protocolo de validación de limpieza: ¹⁹

Debe contener al menos lo siguiente:

- Responsabilidades.
- Alcance y objetivos.
- Equipos a validar.
- Superficies: cm² y tipo de materiales.
- Procedimiento de limpieza a validar.
- Tiempo máximo de equipo sucio.
- Causas para realizar una nueva validación.

VALIDACIÓN DE SISTEMAS COMPUTARIZADOS.

La validación de sistemas computarizados es un proceso en el cual se establece la evidencia documentada de que el sistema hace lo que pretende que realice de acuerdo al proceso que le aplica. Un sistema computarizado incluye el hardware, el software y los dispositivos periféricos.²⁰

También se incluyen los registros electrónicos controlados.³ La validación del software es desarrollar un "nivel de confianza" que el dispositivo cumple todos los requisitos y expectativas de los usuarios para las funciones de software automatizado y características del dispositivo.²¹

DOCUMENTACIÓN DE VALIDACIÓN

ELABORACIÓN DE PROTOCOLOS Y REPORTES.

Protocolo: Es un documento que describe la entidad bajo consideración, las pruebas planeadas y los criterios de aceptación. Este documento se revisa y se autoriza antes de ser ejecutado.²² Es un escrito donde se especifica cómo se realizará la calificación y validación, este debe especificar las etapas críticas e incluir los criterios de aceptación.³

Reporte: Documento que establece los resultados obtenidos de la calificación o validación y el análisis de los mismos. Debe hacer referencia cruzada con el protocolo aplicado. Este debe ser revisado y autorizado por los mismos departamentos que autorizaron el protocolo inicialmente.²² Es un escrito que debe demostrar la rastreabilidad al protocolo correspondiente, incluye resultados, desviaciones observadas y conclusiones.³

Cualquier cambio al protocolo durante la ejecución debe documentarse y justificarse.³

MANTENIMIENTO DEL ESTADO VALIDADO, NUEVA VALIDACIÓN, NUEVA CALIFICACIÓN, CONTROL DE CAMBIOS.

Mantenimiento del estado validado: La validación de un proceso se revisa periódicamente y se fundamenta en una evaluación de análisis de riesgo. Debe incluir una revisión de instalaciones, sistemas, equipos y procesos.³

Nueva validación y/o Nueva calificación: Se realiza después de cualquier cambio que afecte a la calidad del producto o de forma periódica a intervalos programados.³

Control de Cambios: Los productos fabricados con procesos que han sufrido cambios no deberían ser liberados para la comercialización sin pleno conocimiento y consideración del cambio y de su impacto en el proceso de validación.³

3. OBJETIVOS

GENERAL

Desarrollar un manual que permita la implementación de un sistema de validación de procesos para formas farmacéuticas líquidas no estériles en Laboratorios Panzyna S.A de Nicaragua.

ESPECÍFICOS

1. Establecer los capítulos del manual de validación de procesos.
2. Desarrollar los capítulos del manual de validación de procesos.
3. Establecer un glosario de términos para homogenizar la información.

4. METODOLOGÍA

A continuación se establece la metodología para alcanzar cada uno de los objetivos.

- **Establecer los capítulos del manual de validación de procesos.** Se seleccionan los temas a incluir en el manual como capítulos mediante la elaboración de un diagrama de flujo de procesos (Anexo 1) cuyas operaciones se soportan en bibliografías de normas oficiales nacionales e internacionales. La FDA en su Guía para la Industria, Validación del Proceso: Principios y Prácticas Generales, la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013 de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos y el Reglamento Técnico Centroamericano de Productos Farmacéuticos, Medicamentos de Uso Humano, Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica (RTCA 11.03.42:07), normatividad nacional Nicaragüense la cual es la base inicial del estudio. Una vez obtenidos los temas se elaboró el índice, el cual se realizó con una clasificación simple de números arábigos de la siguiente manera:

Capítulos.....	1, 2,3
Subcapítulos.....	1.1, 1.2, 1.3
Apartados.....	1.1.1, 1.2.1, 1.3.1
Incisos.....	1.1.1.1, 1.2.2.1, 1.3.3.1

- **Desarrollar los capítulos del manual de validación de procesos.** En este punto se describen las actividades a realizar para cada capítulo propuesto del manual de validación de procesos para formas farmacéuticas líquidas no

estériles. La información se toma de normas oficiales internacionales y nacionales, farmacopeas, libros, tesis y artículos de revistas especializadas.

- **Establecer un glosario de términos para homogenizar la información.** En este apartado se escriben las definiciones generales de todo lo referente al sistema de validación. Se incluyen conceptos de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013 de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos y el Reglamento Técnico Centroamericano de Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica (RTCA 11.03.42:07). Este glosario se presenta al final del manual y en orden alfabético.

**5. MANUAL DE VALIDACIÓN
(RESULTADOS)**

MANUAL

**IMPLEMENTACIÓN DEL SISTEMA DE
VALIDACIÓN DE PROCESOS PARA
FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS
NO ESTÉRILES**

LABORATORIOS PANZYMA S.A

NICARAGUA

ÍNDICE

1. Introducción
2. Objetivo
3. Integración del comité de validación.
4. Implementación del sistema de validación.
 - 4.1 Integración del equipo de validación.
 - 4.2 Alcance de la validación.
 - 4.3 Plan maestro de validación.
 - 4.4 Calibración.
 - 4.5 Proceso de validación.
 - 4.5.1 Calificación.
 - 4.5.1.1 Calificación de personal.
 - 4.5.1.2 Calificación de áreas.
 - 4.5.1.3 Calificación de sistemas críticos.
 - 4.5.1.3.1 Sistema de generación y distribución de agua.
 - 4.5.1.3.2 Sistema HVAC.
 - 4.5.1.4 Calificación de equipos.
 - 4.5.1.5 Calificación de proveedores.
 - 4.5.2 Validación.
 - 4.5.2.1 Validación de métodos analíticos.
 - 4.5.2.2 Validación de limpieza.
 - 4.5.2.3 Validación de sistemas computarizados.
 - 4.5.2.4 Validación de procesos de manufactura de formas farmacéuticas líquidas no estériles.

4.5.3 Mantenimiento del estado validado, nueva validación y/o
nueva calificación, control de cambios.

5. Glosario de términos.

6. Anexos.

6.1 Diagrama general de flujo del proceso de fabricación.

6.2 Guía para presentar la validación de los procesos de fabricación de
productos farmacéuticos.

1. INTRODUCCIÓN.

Los orígenes de la validación en la industria de la salud mundial se remontan a fallas en el proceso de esterilización terminal a principios de 1970, como consecuencia de estos eventos, materiales no estériles fueron liberados y ocasionaron muertes. Dada la situación en 1976, la FDA (Food and Drug Administration) emitió sus buenas prácticas de fabricación propuestas para la validación de la esterilización y en 1987, emitió un aviso para la disponibilidad de una guía de orientación sobre los principios generales del proceso de validación.

La validación de los procesos de formulación empezó a surgir dada la importancia de la uniformidad de contenido, reconocida como consideración para la eficacia del producto.²³

En Nicaragua la validación abarca los métodos analíticos a partir del fenómeno de la globalización y tratado de libre comercio con Estados Unidos, países Centroamericanos, México, Chile, República Dominicana, que permitiría comercializar los productos a nivel internacional por lo cual los requerimientos era la utilización de métodos analíticos normalizados y validados para garantizar la precisión y confiabilidad.

Laboratorios Panzyrna S.A cuenta únicamente con la validación de métodos analíticos como parte de su sistema de calidad.

2. OBJETIVO.

Presentar información que facilite la implementación de un sistema de validación de procesos para formas farmacéuticas líquidas no estériles en Laboratorios Panzyrna S.A. de Nicaragua.

3. INTEGRACIÓN DEL COMITÉ DE VALIDACIÓN.

En Laboratorios Panzyna el comité de validación estará integrado por:

Regente farmacéutico. (Responsable Sanitario)

Gerente general. Representante de la alta dirección.

Gerencia de control de calidad.

Gerencia de producción.

Jefe de investigación y desarrollo.

Jefe de validación.

Gerencia de mantenimiento.

Jefe de logística.

Gerencia de ventas y mercadeo.

4. IMPLEMENTACIÓN DEL SISTEMA DE VALIDACIÓN.

4.1 INTEGRACIÓN DEL EQUIPO DE VALIDACIÓN.

Jefe de validación y personal de apoyo para realizar las actividades de validación.

Responsabilidades del Jefe de validación:

- Coordinar las actividades de validación.
- Revisar la documentación desde los protocolos hasta los informes.
- Orientar al personal de apoyo de validación sobre el trabajo a realizar.

Responsabilidades del personal de apoyo:

- Calibrar los instrumentos críticos que intervienen en los procesos.
- Calificar al personal, áreas, equipos, sistemas críticos, proveedores.
- Validar los procedimientos de limpieza de áreas y equipos, metodología analítica y procesos de manufactura.

- Validar y/o calificar nuevamente según corresponda basado en un control de cambio y evaluación del impacto.
- Programar verificaciones según la criticidad de los procesos, sistemas, equipos para mantener el estado validado de estos.

El Personal de apoyo será organizado por el Jefe de validación según las necesidades y el alcance de la validación.

4.2 ALCANCE.

El presente manual es de aplicación a procesos, sistemas, equipos, áreas, proveedores y personal involucrados en la fabricación de formas farmacéuticas líquidas no estériles, que han sido evaluados inicialmente de acuerdo al proceso de gestión de riesgo de calidad utilizando herramientas básicas como diagrama de ishikawa y diagrama de flujo, así como técnicas más especializadas.

Las formas farmacéuticas líquidas no estériles incluyen jarabes, suspensiones, soluciones y gotas orales por ser los procesos que se realizan en el departamento de líquidos de Laboratorios Panzylma S.A de Nicaragua.

4.3 PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN.

Se elabora el plan maestro de validación con los elementos que lo integran como suplementos para facilitar los posibles cambios al plan y evitar ser modificado en su totalidad cuando sea requerido. Cada suplemento está conformado por las actividades específicas necesarias para una validación exitosa. A continuación se presenta el plan maestro de validación de la siguiente manera:

CUADRO 1: ELEMENTOS QUE INTEGRAN EL PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN ^{3, 22}

SUPLEMENTOS	DESCRIPCIÓN
Información General	<ul style="list-style-type: none"> • Identificación del documento (Nombre, código, fecha de elaboración, emisión y próxima revisión). • Introducción (Descripción general de la empresa). • Política de Validación, objetivo, alcance. • Estructura organizacional de las actividades de validación. • Comité de Validación (Mismo que el comité de Calidad). • Recurso humano disponible en los procesos involucrados en la fabricación de líquidos y para las actividades de validación. • Responsabilidades específicas para cada persona involucrada.
Listas de instalaciones, equipos, sistemas, métodos y procesos a calificar y/o validar.	Elaborar listas de todo lo que se va a calificar o validar o en su caso una lista donde se haga referencia a los códigos y nombres de las listas oficiales y su ubicación.
Formatos o referencias cruzadas.	Elaborar lista de formatos o referencias cruzadas a protocolos, reportes y otros documentos aplicables.
Matriz de capacitación y validación.	Indicar a que elemento se le realiza calificación y sus etapas, validación y tipo de validación, y capacitación del personal.
Estrategia de Validación.	Descripción de cómo se realiza y cumple las actividades por cada componente específico.
Programa de actividades.	Cronograma de actividades dispuestas con fechas de realización y responsables.
Sistemas de soporte al plan maestro de validación	Control de cambios y no conformidades. Incluir los formatos aplicables al documento correspondiente. También la estrategia a utilizar para el mantenimiento del estado validado.

4.4 CALIBRACIÓN.

La calibración y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos, utilizados en producción y control de calidad, son realizadas al ingresar a la empresa y regularmente en todo su ciclo de vida.¹⁷

CUADRO 2: REQUERIMIENTO Y ACTIVIDADES DE CALIBRACIÓN. ^{3, 24, 25.}

UNIDADES	REQUERIMIENTO	ACTIVIDAD
Instrumentos (Manómetros, termohigrómetro, termómetros, balanzas etc.)	Los instrumentos críticos de medición involucrados en la calificación, deben estar calibrados.	<ul style="list-style-type: none"> • Elaborar procedimiento de calibración: Título, objetivo, alcance, descripción del método, desarrollo, inspección y preparación del instrumento a calibrar, selección de puntos de calibración, elección del equipo de calibración, montaje y preparación para la toma de datos, toma de lecturas, estimación de incertidumbre, referencias bibliográficas. • Realizar la calibración. • Emitir certificado de calibración: Identificación del instrumento y su poseedor, resultados de la calibración (errores de medición, incertidumbre y trazabilidad), nombre del personal que ejecuta la calibración. • Una vez calibrado el instrumento debe estar identificado con fecha de última calibración y referencia a la próxima calibración. • La calibración puede ser realizada por personal interno o externo siempre y cuando cuenten con la capacitación requerida.

4.5 PROCESO DE VALIDACIÓN.

4.5.1 CALIFICACIÓN.

La calificación es parte de la validación, considerada como etapa inicial del proceso, pero los pasos individuales por si solos no constituyen el proceso de validación. La calificación debe ser finalizada antes de la validación de los procesos.¹⁷

CUADRO 3: ELEMENTOS DE LA CALIFICACIÓN. ³

ELEMENTOS	REQUERIMIENTO	ACTIVIDADES
<p>4.5.1.1 Calificación de personal.</p>	<p>Formación académica, experiencia, conocimiento e Higiene y salud.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Formación académica y experiencia: <i>Currículum vitae</i>. • Capacitación: Inducción (Desde su contratación) y continua (Buenas prácticas de manufactura y al puesto de trabajo). • Higiene y Seguridad: Realización de exámenes médicos.
<p>4.5.1.2 Calificación de áreas.</p>	<p>La Localización, diseño, construcción, instalación y condiciones deben permitir la correcta operación.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Localización y diseño: Ubicación, diagramas de flujo evitando flujos cruzados, diagrama arquitectónico. • Construcción: Materiales utilizados que permiten la limpieza, se mantienen libre de polvo, insectos, plagas, facilitan mantenimiento. Cuartos con acabado sanitario, están incluidos los servicios eléctricos, tuberías de agua, puntos de ventilación. • Instalación: Cuartos, ventanas, puertas, están de acuerdo a las actividades que se realizan.

		<ul style="list-style-type: none"> • Condiciones: Iluminación, temperatura, humedad relativa, ventilación.
<p align="center">4.5.1.3 Calificación de sistemas críticos.</p>	<p align="center">Se debe contar con sistemas críticos: HVAC y agua para uso farmacéutico. Ambos tienen que estar calificados.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema de Aire Ambiental (HVAC): -Levantamiento de todo el sistema, especificaciones de diseño, IQ, OQ y PQ. • Sistema de Generación y Distribución del Agua Purificada: -Levantamiento de las operaciones unitarias del sistema y puntos de uso, especificaciones de diseño IQ, OQ y PQ.
<p align="center">4.5.1.4 Calificación de equipos.</p>	<p align="center">Los equipos deben estar localizados, diseñados e instalados en condiciones que permitan su correcta operación.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Levantamiento y especificaciones de diseño de cada equipo involucrado en la fabricación de formas farmacéuticas líquidas no estériles (Equipos de producción, acondicionamiento, control fisicoquímico y microbiológico). • Calificación de instalación. • Calificación de operación. • Calificación de desempeño.
<p align="center">4.5.1.5 Calificación de proveedores.</p>	<p align="center">Los proveedores deben ser calificados para asegurar material de calidad y entregas a tiempo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Selección: Verificar lista de proveedores con los que se ha trabajado los últimos 5 años. • Evaluación: Se realiza una revisión histórica de proveedores seleccionados en cuanto a su forma de trabajo, entregas a tiempo, calidad de los productos. • Aprobación: Se aprueba si cumple de forma satisfactoria con todos los puntos evaluados. • Calificación: Monitoreo del desempeño de los proveedores aprobados por un periodo de tiempo más extendido.

4.5.2 VALIDACIÓN.

La validación es comprobar y documentar que un proceso conduce consistentemente a los resultados esperados.¹⁷

CUADRO 4: ELEMENTOS DE LA VALIDACIÓN DE PROCESOS. ^{3, 26, 27}

ELEMENTOS	REQUERIMIENTO	ACTIVIDADES
<p>4.5.2.1 Validación de métodos analíticos.</p>	<p>Los métodos analíticos farmacopéicos y no farmacopéicos deben validarse.</p>	<p>Métodos analíticos fisicoquímicos, microbiológicos, incluyendo los métodos para la limpieza. Elaborar protocolos con los siguientes parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Precisión del sistema. • Linealidad del sistema. • Especificidad. • Exactitud y repetibilidad. • Linealidad del método. • Precisión del método o precisión intermedia. • Estabilidad analítica de la muestra. • Límite de detección. • Límite de cuantificación. • Robustez. • Tolerancia.
		<ul style="list-style-type: none"> • Verificar los compuestos utilizados en la limpieza: Detergente y sanitizantes.

MANUAL PARA IMPLEMENTAR UN SISTEMA DE VALIDACIÓN DE PROCESOS DE FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS NO ESTÉRILES EN LABORATORIOS PANZYMA S.A DE NICARAGUA

<p align="center">4.5.2.2 Validación de limpieza.</p>	<p align="center">Demostrar la efectividad de los procedimientos de limpieza.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Verificar si el detergente y sanitizantes son compatibles con los productos, material de las áreas y equipos. • Determinar el peor caso de áreas y equipos. • Determinar el peor caso de productos. • Evaluar efectividad: Eliminación de suciedad, restos de producto, trazas de detergente, sanitizantes y microorganismos.
<p align="center">4.5.2.3 Validación de sistemas computarizados.</p>	<p align="center">Los sistemas computacionales que impactan en la calidad del producto deben estar validados.</p>	<p>Se realiza una verificación del Software, PLC, registros electrónicos.</p> <p>Seguridad: Protección, integridad, respaldo de la información.</p>
<p align="center">4.5.2.4 Validación de procesos de manufactura de formas farmacéuticas líquidas no estériles.</p>	<p align="center">Los procesos de manufactura deben validarse en cada una de las operaciones unitarias de forma independiente.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Elaborar protocolo: <ul style="list-style-type: none"> • Tipo de validación (Prospectiva o concurrente). • Revisar características del producto y proceso.(Procedimiento de manufactura). • Identificar las operaciones unitarias del proceso. • Identificación de los parámetros críticos del proceso. • Identificación de la tolerancia. • Evaluación del peor caso. • Criterios de aceptación. <p>Se debe realizar con tres lotes consecutivos a escala industrial como mínimo.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elaborar reporte: <ul style="list-style-type: none"> • Resultados, desviaciones y conclusiones.

4.5.3 MANTENIMIENTO DEL ESTADO VALIDADO, NUEVA VALIDACIÓN Y/O NUEVA CALIFICACIÓN, CONTROL DE CAMBIOS.

Mantenimiento del estado validado: Elaborar una lista de verificación y revisar periódicamente fundamentado en una evaluación de análisis de riesgos.

Nueva validación y nueva calificación: Cuando se realice un cambio que afecte a la calidad o características del producto.

Control de cambios: Se consideran los cambios en el proceso de fabricación, en los equipos, en el área de preparación y en los sistemas de apoyo. Cuando se da una transferencia de procesos a otro sitio y los cambios no esperados.

5. GLOSARIO DE TÉRMINOS.

Análisis de Riesgo: Método para evaluar con anticipación los factores que pueden afectar la funcionalidad de: Sistemas, equipos, procesos o calidad de insumos y producto.³

Área: Es el cuarto o conjunto de cuartos y espacios diseñados y construidos bajo especificaciones definidas.³

Aseguramiento de Calidad: Es el conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el objeto de brindar la confianza, de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados.³

Calibración: Es la demostración de que un instrumento particular o dispositivo produce resultados dentro de límites especificados, en comparación con los productos por una referencia o estándar trazable sobre un intervalo de mediciones establecido.³

Calidad: Es el cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso.³

Calificación: Es la realización de las pruebas específicas basadas en conocimiento científico, para demostrar que los equipos, sistemas críticos, instalaciones, personal y proveedores cumplen con los requerimientos previamente establecidos, la cual debe ser concluida antes de validar los procesos.³

Calificación de Desempeño: Es la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos se desempeñan cumpliendo los criterios de aceptación previamente establecidos.³

Calificación de Diseño: Es la evidencia documentada que demuestra que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipos es conveniente para el propósito proyectado.³

Calificación de Equipo: Acción de demostrar y documentar que el equipo o los sistemas auxiliares están correctamente instalados, trabajan y conducen realmente a los resultados esperados.¹⁰

Calificación de Instalación: Es la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos se han instalado de acuerdo a las especificaciones de diseño previamente establecidas.³

Calificación de Operación: Es la evidencia documentada que demuestra que el equipo, las instalaciones y los sistemas operan consistentemente, de acuerdo a las especificaciones de diseño establecidas.³

Control de Cambios: Programa destinado a documentar cualquier cambio o variación, planeada o temporal, a un proceso validado de manufactura.¹⁰

Criterios de Aceptación: Son las especificaciones, estándares o intervalos predefinidos que deben cumplirse bajo condiciones de prueba establecidas.³

Desviación o No Conformidad: Es el no cumplimiento de un requisito previamente establecido.³

Especificación: Es la descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.³

Instalación: A las áreas, los equipos y los servicios destinados para realizar una operación o proceso específico.³

Limpieza: Proceso para la disminución de partículas no viables a niveles establecidos.³

Peor Caso: Es la condición o conjunto de condiciones que abarcan límites y circunstancias superiores y/o inferiores de procesamiento, dentro de procedimientos de operación normalizados, que poseen la mayor oportunidad de falla en el proceso cuando se compara con condiciones ideales. Tales condiciones no incluyen necesariamente a fallas en el producto o proceso.³

Plan Maestro de Validación: Es el documento que especifica la información referente a las actividades de validación que realizará la compañía, donde se definen detalles y escalas de tiempo para cada trabajo de validación a realizar. Las responsabilidades relacionadas con dicho plan deben ser establecidas.³

Procedimiento: Descripción de las operaciones que deben realizarse, las preocupaciones que deben tomarse y las medidas que deben aplicarse relacionadas directa o indirectamente con la fabricación de un medicamento.¹⁰

Procedimiento Operativo Estándar: Procedimiento escrito autorizado que contiene instrucciones para realizar operaciones que son específicas para un producto o material determinado.¹⁰

Protocolo: Es el plan de trabajo escrito que establece los objetivos, procedimientos, métodos y criterios de aceptación, para realizar un estudio.³

Protocolo de Validación: Documento en el que se describe las actividades que se realizan en una validación, incluidos en los criterios de aceptación para la aprobación de un proceso de fabricación o parte del mismo.¹⁰

Reporte: Es el documento de la realización de operaciones, proyectos o investigaciones específicas, que incluye resultados, conclusiones y recomendaciones.³

Reproceso: A someter un lote total o parcial, a una etapa previa del proceso validado de fabricación debido a fallas en las especificaciones predeterminadas.³

Retrabajo: A someter un lote total o parcial a una etapa adicional al proceso de producción debido a fallas en las especificaciones predeterminadas.³

Requisitos: A la necesidad o expectativa generalmente implícita u obligatoria.³

Riesgo: Es la combinación de la probabilidad de que ocurra un daño y la severidad de este daño.³

Sanitización: Es la acción de eliminar o reducir los niveles de partículas viables por medio de agentes físicos o químicos, posterior a la actividad de limpieza.³

Sistema Computarizado/Computacional: A cualquier equipo, proceso u operación que tenga acoplada una o más computadoras y un software asociado o un grupo de componentes de hardware diseñado y ensamblado para realizar un grupo específico de funciones.³

Sistemas Críticos: Son aquellos que tienen impacto directo en los procesos y productos.³

Trazabilidad: A la propiedad del resultado de una medición o del valor de un estándar por la cual esta puede relacionarse por un material de referencia reconocido a través de una cadena ininterrumpida de comparaciones teniendo todas incertidumbres determinadas. Sus requisitos deben especificarse para un cierto periodo o desde un cierto momento de la partida.³

Validación: Es la evidencia documental generada a través de la recopilación y evaluación de los datos obtenidos en la calificación y de las pruebas específicas, basadas en conocimiento del proceso, sistema o método, para demostrar funcionalidad, consistencia y robustez.³

Validación Concurrente: Es la que se realiza durante la fabricación rutinaria de productos destinados a la comercialización.³

Validación de Limpieza: Es la evidencia documentada de que un procedimiento de limpieza para las áreas y equipos usados en la fabricación de medicamentos reduce a un nivel preestablecido los residuos del agente de limpieza y producto procesado.³

Validación Prospectiva: A la que se concluye previo a la comercialización de los medicamentos.³

6. ANEXOS.

6.1 ANEXO 1. Diagrama general de flujo del proceso de fabricación.

6.2 ANEXO 2. Guía para presentar la validación de los procesos de fabricación de productos farmacéuticos.

**ANEXO 1. DIAGRAMA GENERAL DE FLUJO DE PROCESO PARA
FABRICACIÓN DE JARABES (SIMBOLOGÍA).**

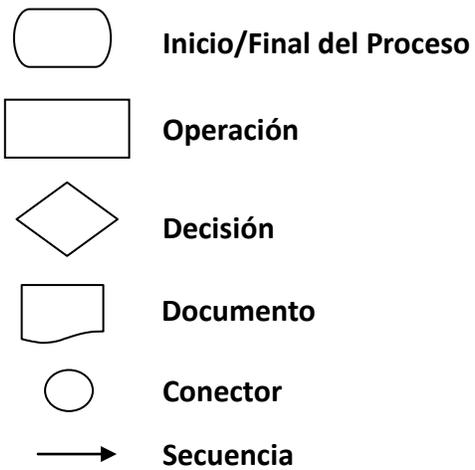


DIAGRAMA GENERAL DE FLUJO DE PROCESO PARA FABRICACIÓN DE JARABES (PARTE 1: ELABORACIÓN PROPIA).

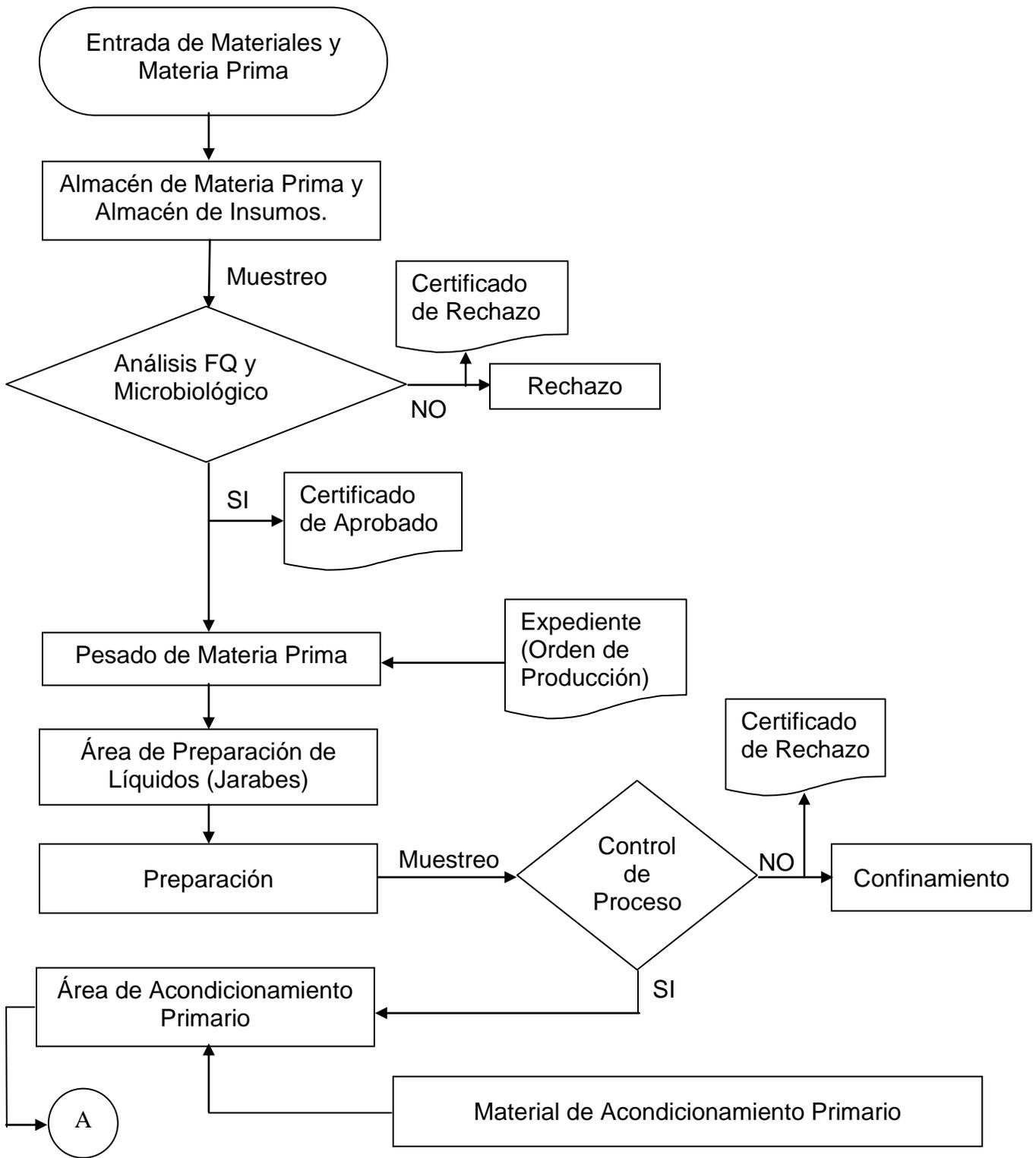
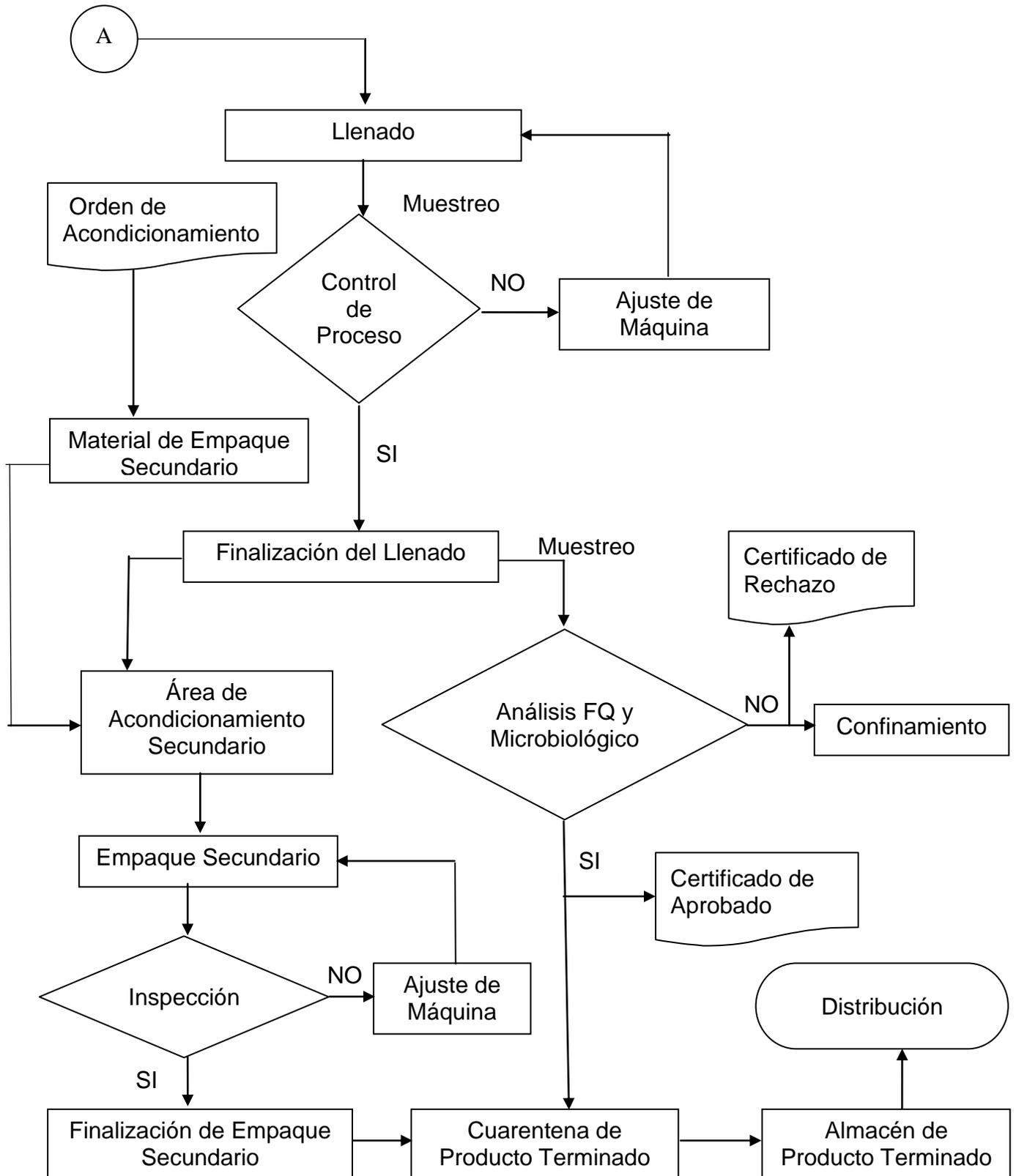


DIAGRAMA GENERAL DE FLUJO DE PROCESO PARA FABRICACIÓN DE JARABES (PARTE 2: ELABORACIÓN PROPIA).



ANEXO 2. GUÍA PARA PRESENTAR LA VALIDACIÓN DE PROCESOS DE FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.²⁸

(ADAPTADO DE GUÍA DEL GOBIERNO DE CHILE).

Documentación mínima que debe contener la presentación de los protocolos e informes de validación de procesos productivos:

1. Codificación del documento.
2. Denominación del producto (Nombre genérico y comercial, si aplica).
3. Fabricante del producto.
4. Tipo de validación realizada.
5. Tamaño de lote, e indicar si corresponde a un tamaño de lote aprobado
6. Descripción del proceso de fabricación vigente.
7. Identificación de puntos críticos, de acuerdo a una evaluación de riesgos.
8. Criterios de aceptación establecidos.
7. Plan de muestreo definido y tipo de análisis estadístico a utilizar.
8. Lotes sometidos a estudio de validación (Al menos 3).
9. Fórmula patrón.
10. Listado de materias primas empleadas (Indicar N° serie, vence, fabricante y proveedor, N° análisis, y si fabricantes y proveedores están calificados).
11. Listado de equipos e instrumentos empleados en el proceso de fabricación y controles (Claramente individualizados e identificados).
12. Metodología analítica empleada.
13. Certificados de análisis de materias primas y de producto terminado
14. Documentación de desviaciones.

15. Evaluación y resultado de validación.

16. Fechas de:

- Aprobación de protocolo.
- Aprobación de informe.
- Últimos mantenimientos de equipos y calibraciones de instrumentos.
- Calificaciones del personal, áreas y equipos involucrados en el proceso de fabricación.
- Calificación de sistemas críticos.
- Validación de limpieza
- Validación de metodología analítica.
- Validación de sistemas computarizados (Si aplica).

Todos los aspectos mencionados (ej. denominación del producto, su fórmula, la metodología analítica, etc.), deben corresponder a los autorizados en los respectivos registros sanitarios.

La información de validación de proceso de fabricación debe incluir, al menos, hasta la etapa de acondicionamiento primario del producto. También registro de control de cambios, nueva validación y nueva calificación según corresponda.

7. ANÁLISIS DE RESULTADOS

A lo largo de la elaboración del proyecto de tesina, se desarrolló un manual con información de validación de procesos farmacéuticos con la finalidad de facilitar la implementación de un sistema de validación a futuro en Laboratorios Panzyna S.A, industria representativa de Nicaragua.

Para realizar el estudio se parte de la normatividad vigente en Nicaragua como es el Reglamento Técnico Centroamericano de Buenas prácticas de Manufactura en la Industria Farmacéutica ya que no se puede exigir cumplir con requerimientos que no están establecidos en la norma oficial; sin embargo se recurre al apoyo de distintas fuentes bibliográficas para fundamentar y ampliar la información que presenta dicho reglamento.

En base a los objetivos planteados inicialmente se presentan los siguientes resultados:

1- Establecer los Capítulos del manual de validación de procesos: Basado en la revisión del diagrama de flujo de proceso general se determinaron los procesos involucrados y a partir de esto los distintos tópicos sobre la validación de procesos farmacéuticos delimitando los temas específicos que constituyeron una herramienta útil a considerar para continuar con el desarrollo del manual. Además se elaboró el índice de forma ordenada que va de lo general a lo particular pensando en la comprensión del lector y sin dejar fuera los temas del capítulo de validación de la RTCA.

2- Desarrollar los capítulos del manual de validación de procesos: Se logró desarrollar cada capítulo establecido en el índice. Llámese desarrollar a la parte de fundamentación de las actividades a realizar siendo esto la esencia del manual, por ser la parte que permite entender claramente lo que comprende los distintos aspectos de la validación de procesos farmacéuticos.

- Introducción: Comprende aspectos de generalidades de la historia de la validación en el mundo, Nicaragua y Laboratorios Panzyrna.
- Objetivo del manual: Se establece el propósito para el cual el manual fue elaborado.
- Partes integrales del comité de Validación: Se mencionan los representantes de los distintos departamentos de la empresa. Generalmente es el mismo que el comité de calidad.
- Equipo de validación: Conformado por el Jefe de validación y personal de apoyo. Se especifican las responsabilidades.
- El alcance de la validación, donde se explica que se toma en cuenta únicamente las partes involucradas en todo el proceso de fabricación de líquidos no estériles.
- El plan maestro de validación que contempla todo lo que debe llevar para realizar las actividades de validación de forma ordenada.
- La Calibración: Se mencionan puntos importantes a considerar en una calibración. No es parte del proceso de validación como tal, pero si un prerrequisito antes de iniciar las calificaciones y validaciones.

- Proceso de validación: Comprende los puntos de calificación y validación dispuestos en una tabla donde especifica el elemento a validar o calificar, el requerimiento y las actividades que se deben realizar de una forma sencilla. También como se realizan las actividades de mantenimiento del estado validado, cuando aplican nuevas validaciones o nuevas calificaciones y donde puede haber cambios.
- Anexos: Son parte importante del manual. Por medio del diagrama de flujo hace más entendible un proceso de fabricación y las operaciones involucradas. También se presenta una guía de cómo debe de presentarse una validación de de procesos de fabricación de productos farmacéuticos como un ejemplo ya que puede variar según solicite el Ministerio de Salud de Nicaragua.

3- Establecer un glosario de términos para homogenizar la información: Este glosario de términos fue establecido e incluido como parte del manual, en apoyo a la definición de terminología referida a la validación de modo que durante el desarrollo de los capítulos y actividades siguientes del manual sea fácil su entendimiento.

8. CONCLUSIONES

Esta tesina presentó una revisión bibliográfica de las actividades que constituyen una validación de procesos farmacéuticos. Se considera que la mayor aportación es sin duda la extensión y consolidación de conocimiento mediante la ampliación de los requerimientos establecidos en la RTCA, regulación utilizada para regir las actividades de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos de Uso Humano en Nicaragua y la obtención de un manual para la implementación de un sistema de validación de procesos farmacéuticos involucrados en la fabricación de líquidos no estériles para Laboratorios Panzyrna S.A como apoyo si desea iniciar este proceso.

Este proyecto constituye parte del aprendizaje y formación que enriquecen mi panorama del sistema de calidad en la industria farmacéutica y un punto inicial para la aplicación de conocimientos en el futuro. Así como el cumplimiento de los objetivos propuestos esperando que esta tesina sea considerada como punto de partida para nuevos proyectos, sabiendo que la implementación de métodos y sistemas para asegurar la calidad de los productos están en constante aumento.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carleton F.J. Validation of Pharmaceutical Process. Third Edition. USA, New York: Informa Healthcare; 2008.
2. Organización Mundial de la Salud. Prácticas adecuadas de fabricación: Directrices sobre la validación de los procesos de fabricación. Serie de informes técnicos 40, No. 863, Anexo 6; 1996.
3. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013. Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. Estados Unidos Mexicanos: Diario Oficial de la Federación; 2013.
4. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH Q9: Quality Risk Management. Current step 4 version; 2005.
5. Mosquera Sierra J. Cabrera Rabí L. Validación y las buenas prácticas de fabricación en la producción de ingredientes farmacéuticos activos no estériles de origen natural. Revista CENIC Ciencias Biológicas [Internet]. 2005 [10 de noviembre de 2015]; volumen 36: 5-7. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181220525046>.
6. Marbàñ R.M. Pellecer J.A. Metrología para no metrólogos. Segunda edición. Guatemala, Centroamérica; 2002.
7. Congreso de los Estados Unidos Mexicanos. Ley Federal sobre Metrología y Normalización. Última reforma. México; 2014.
8. Salazar E. Administración y calificación de proveedores. Grupo Terra Farma [Internet]. 2014 [9 de Noviembre 2015]. Disponible en:

- <http://www.grupoterrafarma.com/articulos/59/administracion-y-calificacion-de-proveedores/>
9. González V.J. Tesis: Propuesta para validación de sistemas automáticos y de cómputo para la industria farmacéutica. Instituto Politécnico Nacional. Unidad Adolfo López Mateos. México; 2008.
 10. Reglamento Técnico Centroamericano. Productos farmacéuticos. Medicamentos de uso humano. Buenas prácticas de manufactura para la industria farmacéutica. RTCA 11.03.42:07; 2011.
 11. Ríos O. Buenas prácticas de calificación de equipos y áreas. Grupo Terra Farma [Internet] 2014 [9 de Noviembre de 2015]. Disponible en:
[http://www.grupoterrafarma.com/articulos/60/buenas-practicas-de-calificación-de-equipos-y-areas/](http://www.grupoterrafarma.com/articulos/60/buenas-practicas-de-calificacion-de-equipos-y-areas/)
 12. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Volumen 1: Sistemas críticos. Undécima edición. México: Secretaria de Salud, comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014. 553-566.
 13. Farmacopea de los Estados Unidos de América – Formulario Nacional. Volumen 1: Capítulos Generales. Información General: Agua para uso farmacéutico. USP 36- NF 31. Estados Unidos de América: United Book Press; 2012. 1103-1127.
 14. Grande J.A. Validación del sistema HVAC de la planta de antibióticos de Calox internacional. Sartenejas: Universidad Simón Bolívar; 2013 [10 de noviembre de 2015]. 8-24. Disponible en:
<http://159.90.80.55/tesis/000159145.pdf>

15. Cloud. P. Pharmaceutical Equipment Validation: The ultimate qualification guidebook. Buffalo Grove, Illinois: Interpharm Press; 1998.
16. Tenorio E. A. Validación de métodos analíticos. Grupo Terra Farma [Internet]. 2014 [9 de noviembre 2015]. Disponible en :
<http://www.grupoterrafarma.com/articulos/69/validacion-de-metodos-analiticos/>
17. Instituto de salud pública. Guía de inspección de buenas prácticas de manufactura para la industria de productos farmacéuticos: Validación. Chile; 2010.
18. Bismuth G, Neumann S. Cleaning validation: A practical approach. United States of American, New York: Informa Healthcare; 2007.
19. Sanz E. Validación de limpieza en la industria farmacéutica (I). Farmespaña industrial [Internet] 2005 [9 de noviembre de 2015]. Disponible en:
<http://documents.mx/documents/articulo-validacion-de-limpieza-en-la-industria-farmaceutica-i-wwwfarmaindustrialcom.html>
20. Flores Y. Validación de sistemas computarizados y cómo enfocarlo. Grupo Terra Farma [Internet]. 2014 [9 de noviembre de 2015]. Disponible en:
<http://www.grupoterrafarma.com/articulos/71/validacion-de-sistemas-computarizados-y-como-enfocarlos/>
21. González C. Importancia de validación de sistemas computarizados. Grupo Terra Farma [Internet]. 2015 [9 de noviembre de 2015]. Disponible en:
<http://www.grupoterrafarma.com/articulos/100/importancia-de-la-validacion-de-sistemas-computarizados/>

22. Comisión interinstitucional de buenas prácticas de fabricación. Guía de buenas prácticas de validación. Monografía Técnica No. 24, Primera edición. México, Distrito Federal; 2006.
23. Foods and Drug Administration. Guidance for industry process validation: General principles and practice. USA Washington; 2011.
24. Lazos R. J. Uso de certificados de calibración. Notas. Centro Nacional de Metrología [Internet]. México; 2002 [10 de noviembre de 2015]. Disponible en: http://www.cenam.mx/publicaciones/descargas/PDFFiles/usod_e_certificados.pdf
25. Centro Nacional de Metrología. Guía técnica de trazabilidad metrológica e incertidumbre de medida en la calibración de termómetros de líquido en vidrio en baños de líquido controlado térmicamente. México; 2012.
26. Allen L., Popovich N., Ansel H. Pharmaceutical dosage form and drug delivery systems. Ninth edition. USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2011.
27. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, A.C. Guía de validación de métodos analíticos. Primera edición. México, D.F; 2002.
28. Instituto de salud pública. Antecedentes mínimos para presentación de validación de procesos de fabricación de productos farmacéuticos. Chile; 2012. Disponible en: http://www.ispch.cl/sites/default/files/check_list_validacion_de_procesos_septiembre_2012.pdf