

Mtra. María Elena Contreras Garfias
 Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
 PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
--------------------	-----	-----	-----	---------------------	-----	-----	-----

Datos del Alumno

Nombre :	
Matrícula :	Licenciatura :
Domicilio :	
Teléfono :	Celular :
Correo Electrónico :	CURP :

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto :							
Lugar donde se realizó el Servicio Social :							
Dependencia :							
Entidad Federativa :							
Municipio :	Localidad :						
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: _____ Tipo: _____

Orientación: _____

FIRMAS


 Asesor Interno
 Nombre, firma y No. Económico


 Asesor Externo
 Nombre, firma y No. Económico


 Alumno
 Nombre, firma


 Vo. Bo. de la Comisión
 Nombre y firma de la persona que autoriza



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

Ciudad de México a 15 de octubre de 2021.

**ASUNTO: *Notificación de término
de proyecto de servicio social***

Dr. Juan Esteban Barranco Florido
Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos
PRESENTE:

Por este medio informo de la terminación del proyecto específico de Servicio Social: “Actualización bibliográfica de la validación para procesos de manufactura de líquidos orales”, que realizó el alumno: *Arturo Flores López matrícula 2162026933*, en el laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada de la UAM-Xochimilco (en modalidad remota a distancia), durante el periodo comprendido del 18 de enero del 2021 al 18 de julio de 2021, cumpliendo un total de 480 horas.

Sin otro particular de momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE:

Dr. Jorge Esteban Miranda Calderón
ASESOR, No Eco. 38889

Ccp: Responsable del Servicio Social del D.S.B.

Ciudad de México a 15 de octubre de 2021.

ASUNTO: *Notificación de término
de proyecto de servicio social*

Dr. Juan Esteban Barranco Florido
Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos
PRESENTE:

Por este medio informo de la terminación del proyecto específico de Servicio Social: *“Actualización bibliográfica de la validación para procesos de manufactura de líquidos orales”*, que realizó el alumno: Arturo Flores López **matrícula 2162026933**, en el laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada de la UAM-Xochimilco (en modalidad remota a distancia), durante el periodo comprendido del 18 de enero del 2021 al 18 de julio de 2021, cumpliendo un total de 480 horas.
Sin otro particular de momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE:



QFB. Enrique Arturo García Sandoval
No. Cédula: 5809651

ccp: Responsable del Servicio Social del D.S.B.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Química Farmacéutica Biológica

Reporte de Servicio Social:

*“Actualización bibliográfica de la validación para procesos de
manufactura de líquidos orales”*

Proyecto genérico correspondiente:

Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y
productos biológicos

Lugar de realización: Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad
Xochimilco

Alumno:

Arturo Flores López

Matrícula:

2162026933

Asesores:

Dr. Jorge Esteban Miranda Calderón

QFB. Enrique Arturo García Sandoval

Fecha de inicio: 18 de enero del 2021

Fecha de término: 18 de julio del 2021

Índice

1. Introducción	3
2. Justificación	4
3. Objetivo	4
4. Metodología	4
5. Marco teórico	5
5.1. Aspectos generales	5
5.1.1. QbD en el desarrollo de productos genéricos	5
5.1.2. Gestión de riesgos en la calidad	9
5.1.3. Diseño de experimentos (DoE)	12
5.1.4. Escalamiento y transferencia de tecnología	14
5.2. Validación de procesos	14
5.2.1. Tipos de validación de procesos	15
5.2.2. Prerrequisitos para la validación de procesos	16
5.3. Calificación de desempeño del proceso	19
5.3.1. Etapa 1: Diseño de procesos	19
5.3.2. Etapa 2: Calificación del proceso	20
5.3.3. Verificación continua del proceso	21
5.4. Documentación	21
5.4.1. Buenas prácticas de documentación (BPD)	22
5.4.2. Lineamientos de BPD	22
6. Resultados	22
7. Conclusiones	58
8. Recomendaciones	58
9. Bibliografía	59

1. Introducción

La Validación prospectiva es el estudio que se lleva a cabo para demostrar y establecer una evidencia documentada de que un proceso hace lo que está previsto basado en resultados obtenidos antes de que el producido involucrado en ese proceso salga al mercado (CIPAM, 2006). Tiene como objetivo obtener una comprensión completa del proceso de fabricación en el equipo de producción que se espera utilizar de forma rutinaria. Esto se logra mediante el establecimiento de parámetros que se utilizarán para operar dentro de un estado de control.

La Validación concurrente es definida como el estudio que se lleva a cabo para demostrar y establecer una evidencia documentada de que un proceso hace lo que está previsto basado en resultados obtenidos paralelamente durante la distribución del producto que involucra al proceso en cuestión.

Una forma farmacéutica es la forma física en la que se produce y dispensa un medicamento, el cual puede contener uno o más fármacos, además de que pueden estar disponibles en estado sólido (tabletas, cápsulas, etc.), semisólido (geles, pomadas, etc.), líquido (jarabes, suspensiones, etc.) y gaseoso (inhaladores, aerosoles, etc.) (Verges, E. 1999).

Las formas farmacéuticas líquidas que incluyen jarabes y suspensiones, son ampliamente utilizadas en pacientes que tienen problemas para ingerir tabletas y/o cápsulas, así como para producir efectos terapéuticos más rápidos. Actualmente los jarabes y suspensiones son unas de las formas farmacéuticas favoritas de los pacientes gracias a su fácil administración y propiedades organolépticas agradables. El ingrediente principal es el agua, que es utilizada como disolvente debido a sus propiedades, su fácil obtención y su inocuidad.

La FDA estableció como el problema principal de estas formas farmacéuticas la contaminación microbiana por la fácil proliferación de estos en el agua, además de que contienen un alto contenido de azúcares que son el hábitat perfecto para los microorganismos, además de este problema, surgen otros como la inestabilidad física y química que presentan las soluciones y dispersiones, es por esto que se requiere una especial atención a la validación de los procesos de fabricación de estas formas farmacéuticas.

Hay tres cosas principales que deben tener en cuenta toda compañía farmacéutica que prepare jarabes y suspensiones, que son, el objetivo del producto (diseño de experimentos), recursos de producción (tecnología con la que cuente la empresa) y aceptabilidad del proceso (calidad del sistema) (Mora, C. 2017).

Como es sabido la información relativa a la validación de procesos se encuentra disponible en varias fuentes bibliográficas, hecho que hace difícil la asimilación de los conceptos para los alumnos de pregrado que cursan el módulo de aseguramiento de la calidad en la industria químico-farmacéutica.

Por tanto, contar con una compilación del tema de validación de procesos puede favorecer el proceso de enseñanza aprendizaje dentro del sistema modular de la UAM-X.

2. Justificación

La validación es una parte esencial de las buenas prácticas de fabricación, por lo tanto, es un elemento del programa de garantía de calidad asociado con un producto o proceso en particular. De la misma forma, nos permite prevenir fallas potenciales por medio de un diagnóstico temprano, unificar los procedimientos de trabajo y estandarizar la manera de hacer las cosas en forma segura (León, E. 2017).

El contar con los procesos validados no solo significa para la industria farmacéutica tener producto de calidad que le permita garantizar su efectividad para entrar y mantenerse en el exigente mercado farmacéutico, si no también significa un valioso ahorro de tiempo de dinero, ya que minimizan los riesgos de perder lotes de producción por errores generados durante el transcurso de la fabricación. La validación del proceso se define como la recopilación y evaluación de datos, desde la etapa de diseño del proceso hasta la producción comercial, que establece evidencia científica de que un proceso es capaz de entregar productos de calidad de manera consistente.

3. Objetivo

Generar un documento monográfico actualizado sobre el tema de validación de procesos mediante la revisión sistemática en libros y bases de datos especializadas, que permita al estudiante del módulo de Aseguramiento de la calidad en la industria químico-farmacéutica verse favorecido en su proceso de enseñanza-aprendizaje en el sistema modular de la UAM-X.

4. Metodología

- ✓ Recabar información bibliográfica de validación de procesos mediante la consulta de bases de datos a través del portal de bidi.uam.mx, además de consultar libros especializados.
- ✓ Elaborar un ejemplo de un protocolo de validación de proceso aplicado a la Industria Farmacéutica.
- ✓ Procesar y analizar datos en procesos simulados en los programas Statgraphics y Minitab.
- ✓ Elaborar formatos de informe de presentación de resultados.
- ✓ Ordenar la información compilada y generada en un documento de consulta.
- ✓ Análisis y Conclusiones sobre el trabajo monográfico.
- ✓ Elaboración del informe del servicio social.

5. Marco teórico

5.1. Aspectos generales

5.1.1. QbD en el desarrollo de productos genéricos

El concepto de “Calidad desde el diseño” (QbD), fue desarrollado por primera vez por el pionero de la calidad Joseph Juran, donde este es definido como un enfoque sistemático, científico, basado en el riesgo y proactivo para el desarrollo farmacéutico, que comienza con objetivos predefinidos y enfatiza la comprensión de productos, procesos y el control de los procesos, es decir, planea, controla y mejora el proceso de producción de un proceso.

Todo desarrollo farmacéutico comienza con la definición del objetivo a alcanzar, es decir, el resumen de los atributos o características que se desea que tenga el nuevo producto. Esto es el perfil de calidad del producto deseado (QTPP), por su traducción al inglés. Existen atributos que no son críticos para la calidad del medicamento, por ejemplo, el color de un jarabe, pero, por otro lado, hay atributos que, si son críticos para la calidad del medicamento, por ejemplo, el sabor o el olor de un jarabe, a estas características se les denomina atributos críticos de calidad (CQA), por su traducción al inglés (V. Patravale. 2016).

Para asegurar que estos atributos se cumplan, es necesario realizar estudios que ayuden a comprender que factores pueden tener un impacto significativo en los CQAs del producto farmacéutico, así como su magnitud y límites aceptables. Claro está que se deben establecer controles sobre estos factores. Estos factores pueden estar asociados con atributos críticos de material (CMA), tanto del ingrediente activo, como de sus excipientes, así como también a parámetros críticos del proceso de producción del medicamento (CPP). Todos estos estudios darán como resultado el establecimiento de rangos apropiados para los CMA y CPP que afecten los CQA del producto final, que finalmente formará parte de la estrategia de control para la producción del medicamento. (Figura 1)

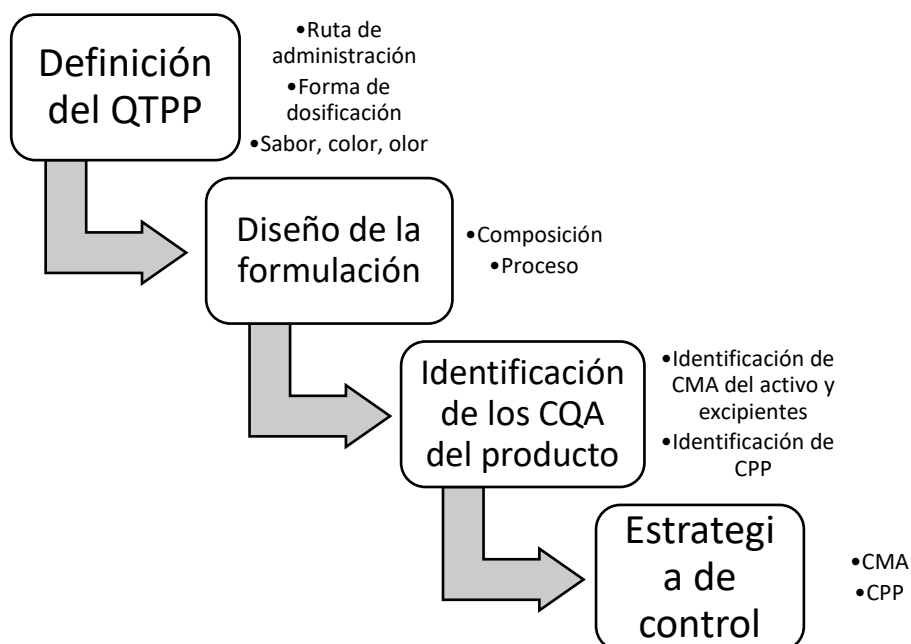


Figura 1. Desarrollo de un producto farmacéutico.

El principio de QbD en el desarrollo de medicamentos se basa en una correlación entre las variables de los componentes de la formulación y del proceso de producción, por un lado, y los atributos críticos del producto por el otro. Los CMA del fármaco y de los excipientes pueden limitar la selección del tipo y parámetros del proceso de producción. Para determinar estas relaciones entre los atributos de los materiales y los parámetros del proceso se requiere de una serie de experimentos, es decir, del diseño de experimentos (DoE), que se explicará más adelante.

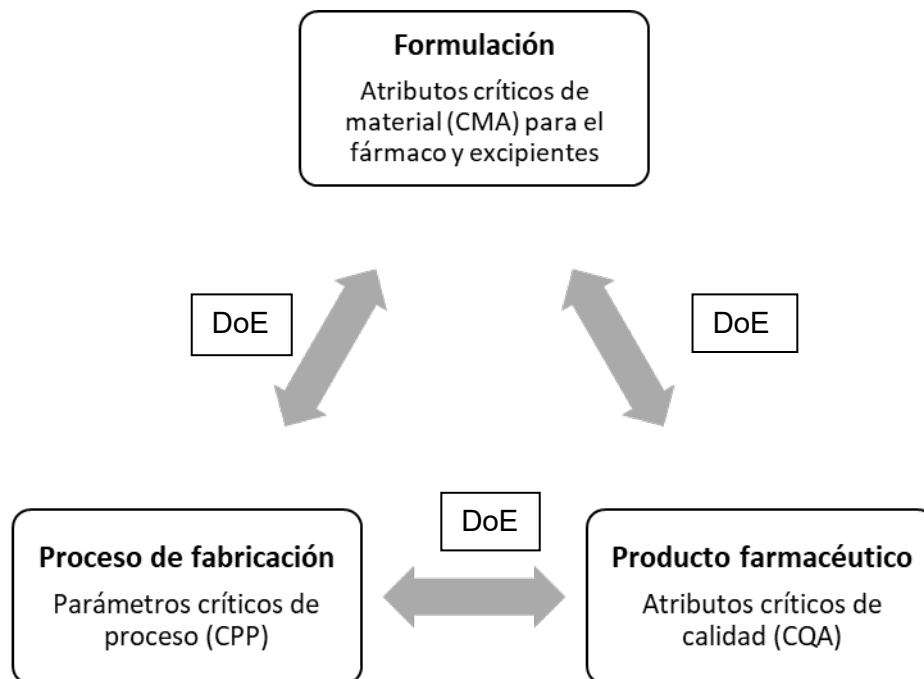


Figura 2. Componentes del enfoque QbD.

Los resultados obtenidos en los experimentos deberán evaluarse utilizando herramientas estadísticas, como el ANOVA, para conocer la criticidad de cada parámetro estudiado en los experimentos, lo que finalmente conducirá a la determinación de rangos aceptables para todos los parámetros críticos de los materiales y del proceso de fabricación. (Figura 2)

Perfil de calidad del producto objetivo (QTPP). Define la estrategia que se utilizará para el desarrollo del medicamento, donde el objetivo principal será desarrollar un medicamento que tenga la eficacia terapéutica deseada y además sea seguro para todos los pacientes, algunos elementos que deben considerarse en este perfil de calidad se enlistan a continuación:

- Ruta de administración
- Forma de dosificación
- Concentración de la dosis
- Liberación prevista del fármaco
- Sistema de cierre del envase
- Uso previsto en entorno clínico

En un caso de desarrollo de un producto genérico, QTPP se define en gran medida por el perfil del producto del innovador. Los atributos no críticos (apariencia, color, forma) pueden ser diferentes, pero se deben cumplir los atributos críticos para asegurar el desempeño del producto.

Un ejemplo general para un perfil de calidad para un jarabe que contiene salbutamol se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Ejemplo general de un perfil de calidad para un jarabe que contiene sulfato de salbutamol.

Elemento del perfil de calidad	Objetivo	Justificación
Forma de dosificación	Jarabe	Para uso en niños y geriátricos
Ruta de administración	Oral	Para uso en niños y geriátricos
Concentración de la dosis	2 mg de sulfato de salbutamol por cada 5 mL de jarabe	Asegurar la efectividad de la dosis
Color	Transparente	Buena recepción de los pacientes
Olor	Naranja	Buena recepción de los pacientes
Sabor	Naranja	Buena recepción de los pacientes
Apariencia	Solución transparente, libre de partículas visibles	Agradable a la vista del paciente y asegurar que el fármaco esté bien disuelto
Uniformidad de contenido	No menos del 95% y no más del 105% de clorhidrato de ambroxol indicada en el marbete	Asegurar la efectividad del medicamento
pH del sistema	Entre 5 y 7	Asegurar la disolución del fármaco en el sistema
Límites microbianos	No más de 100 UFC/mL de microorganismos patógenos y no más de 10 UFC/mL de hongos filamentosos y levaduras	Asegurar la inocuidad del medicamento
Viscosidad	Entre 185 y 195 cP a 20°C	Asegurar la fácil administración del jarabe
Densidad	1.32 g/mL a 20°C	Ligado íntimamente a la concentración de azúcar
Envase primario	Frasco de vidrio color ámbar con tapa de sistema mixto de giro y presión, con vasito dosificador	Mantenimiento óptimo del preparado farmacéutico
Envase secundario	Caja de cartón hecha a la medida del envase primario	Proteger al envase primario de agentes externos
Estudios de estabilidad	Aprobar los estudios de estabilidad acelerada	Asegurar que durante el tiempo de vida útil del medicamento en un almacenamiento en condiciones normales, el medicamento se encuentre apto para el consumo (sin degradación del fármaco y/o inestabilidad del sistema)
Vida útil	2 años	Asegurar la seguridad y eficacia del medicamento durante este periodo de tiempo

Atributos críticos de calidad (CQA). Son características del medicamento que deben cumplirse en todo momento de la vida útil del producto para garantizar la eficacia terapéutica y la seguridad a la población de pacientes. Los atributos pueden clasificarse en críticos y no críticos en función de la gravedad de causar algún daño al paciente o de incumplir con la actividad farmacológica deseada.

Atributos críticos de material (CMA). Son todos los atributos tanto del fármaco y de los excipientes que pueden tener un impacto en los atributos críticos de calidad del medicamento. Es imperativo tener un amplio conocimiento de las características físicas, químicas y biológicas del activo y de los ingredientes inactivos para el desarrollo del medicamento, ya que, por ejemplo, el tamaño de partícula o la forma polimórfica del fármaco, pueden afectar significativamente a la solubilidad en la preparación farmacéutica. Por lo tanto, se deben identificar todos los CMA para cada uno de los componentes de la preparación con la finalidad de establecer los controles adecuados que garanticen la calidad del producto final.

Parámetros críticos de proceso (CPP). Es bien sabido que el proceso de fabricación puede afectar directamente a los atributos críticos de calidad del medicamento, ya que en cada operación unitaria existe la posibilidad de afectar la calidad del producto. Por esto, es de vital importancia evaluar cada etapa del proceso de fabricación, definiendo el impacto potencial de cada uno de los parámetros del proceso respecto a los CQA del producto, y con base en un sistema de gestión de riesgos, elegir aquellos que requieran ser estudiados a profundidad y finalmente establecer rangos operativos óptimo.

5.1.2. Gestión de riesgos en la calidad

El sistema de gestión de riesgos de calidad es un proceso que nos ayuda a valorar, controlar, comunicar y revisar los riesgos potenciales que pueden afectar la calidad de un producto en todo su ciclo de vida (Baker, N. 2018).

Comúnmente se entiende como riesgo a la combinación de la probabilidad de que ocurra un daño y la gravedad de dicho daño. Un enfoque eficaz de la gestión de riesgos para la calidad puede incrementar las garantías de una alta calidad del medicamento que será destinado al paciente, lo que proporciona un medio proactivo para identificar y controlar posibles hechos relacionados con la calidad durante el desarrollo y la fabricación. En la figura 3 se describe un modelo para la gestión de riesgos de calidad. El énfasis en cada componente del sistema puede diferir de un caso a otro, pero un proceso sólido incorporará la consideración de todos los elementos con un nivel de detalle acorde con el riesgo específico.

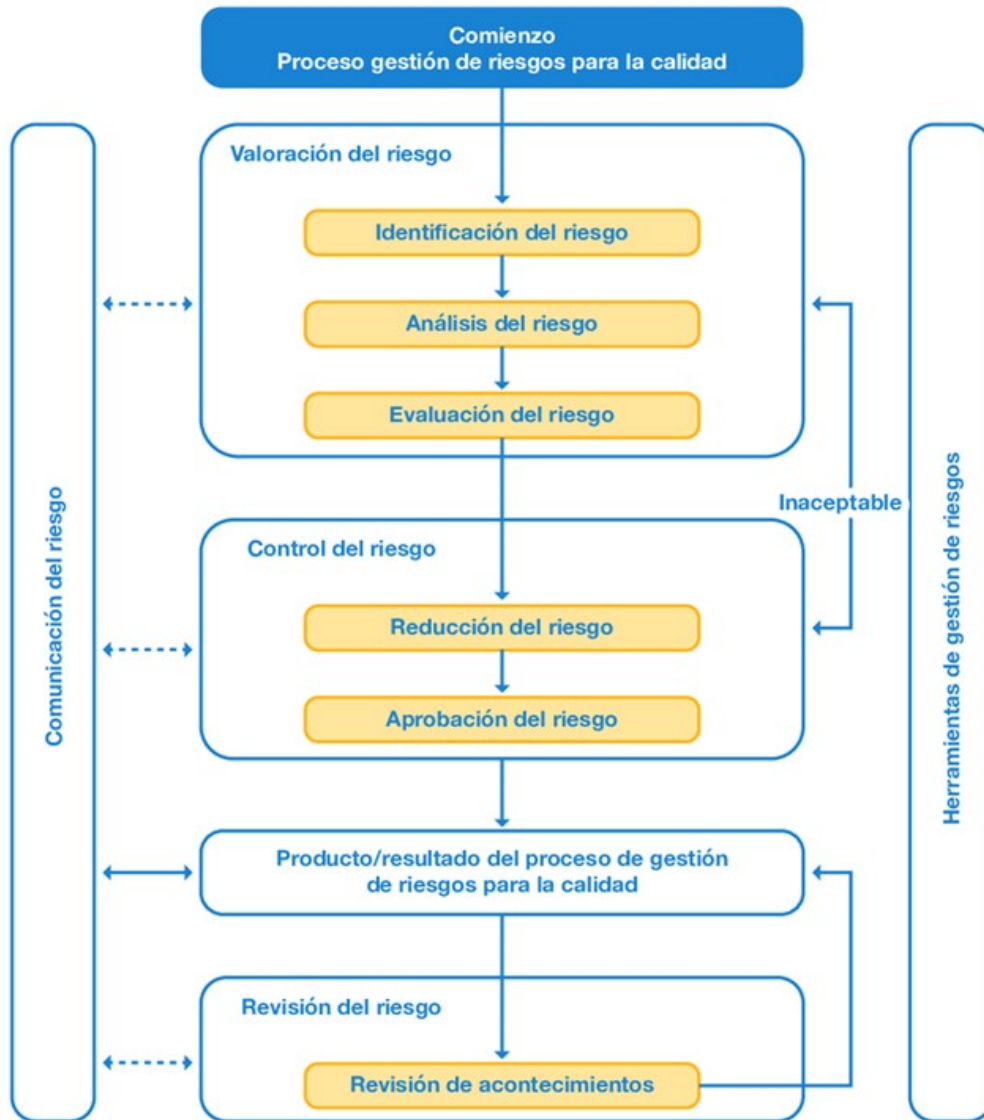


Figura 3. Sistema de gestión de riesgos de calidad.

Para la planificación de un proceso de gestión de riesgos podrían seguirse los siguientes pasos:

- A. Definir el problema y/o riesgo, identificando el potencial de ese riesgo.
- B. Recopilar los antecedentes y/o los datos acerca del potencial peligro, el daño o el impacto sobre la salud que sean relevantes para la fase de valoración del riesgo.
- C. Identificar un líder y los recursos necesarios.
- D. Definir para el proceso de gestión de riesgo un calendario, los documentos que se crearan y el nivel adecuado para cada toma de decisiones.

Valoración del riesgo. Consiste en identificar los peligros y en analizar/evaluar los riesgos asociados a la exposición a dichos peligros. La valoración del riesgo para la calidad comienza con una descripción del problema bien definida o una pregunta sobre el riesgo. Una vez que el riesgo está bien definido, se podrá elegir más fácilmente la herramienta adecuada para la gestión de este. Hay 3 preguntas fundamentales que pueden hacerse para ayudar a definir el/los riesgo(s) con el objetivo de valorarlos:

- A. ¿Qué podría salir mal?
- B. ¿Qué probabilidad hay de que eso salga mal?
- C. ¿Cuáles son las consecuencias (severidad)?

Identificación del riesgo. Se utiliza de forma sistemática información para identificar los peligros asociados al riesgo planteado o al problema descrito. Esa información puede incluir datos históricos, análisis teóricos, opiniones documentadas, etc. La identificación del riesgo finalmente tiene que responder a la pregunta ¿Qué podría salir mal?

Análisis del riesgo. Es una estimación del riesgo asociado a los peligros que se han identificado: es un proceso cualitativo o cuantitativo en el que estudia la probabilidad de que suceda y la gravedad de los daños. En algunas herramientas de gestión de riesgos la capacidad de detectar un daño (detectabilidad) también es tomada en cuenta para estimar el riesgo.

Evaluación del riesgo. Consiste en comparar el riesgo identificado y analizado frente a los criterios de riesgo propuestos en el diseño del proceso. Las evaluaciones de riesgos tienen en cuenta el valor de la evidencia para cada una de las tres preguntas fundamentales.

Control del riesgo. El control del riesgo incluye la toma de decisiones para reducir y/o aceptar riesgos. El objetivo es reducir el riesgo hasta un nivel aceptable, donde el esfuerzo para controlar el riesgo ha de ser proporcional a la importancia de este. El control del riesgo puede centrarse en las siguientes preguntas:

- A. ¿El riesgo está por encima de un nivel aceptable?
- B. ¿Qué se puede hacer para reducir o eliminar los riesgos?
- C. ¿Cuál es el balance adecuado entre beneficios, riesgos y recursos?
- D. ¿Se introducen nuevos riesgos al controlar los riesgos identificados?

Reducción del riesgo. Se basa en procesos que mitigan o evitan un riesgo para la calidad cuando éste excede un nivel aceptable. La implantación de medidas para reducir los riesgos puede introducir al sistema nuevos riesgos o aumentar la importancia de otros riesgos que no eran críticos. De ahí que sea necesario volver a la valoración del riesgo para identificar y valorar cualquier posible variación a los riesgos que existían antes.

Aceptación del riesgo. Es la decisión de asumir el riesgo y sus consecuencias. Normalmente ni el mejor proceso de gestión de riesgos para la calidad puede eliminar totalmente los riesgos, en estos casos, se podría aceptar que se ha aplicado la estrategia de reducción de riesgo adecuada y que este se ha reducido hasta un nivel aceptable.

Comunicación del riesgo. Consiste en el intercambio de información sobre el riesgo y su gestión entre quienes toman las decisiones, esta puede hacerse en cualquier punto del proceso de la gestión de riesgos, donde los resultados deben comunicarse y documentarse de manera adecuada. La información que se transmita puede ser la existencia, naturaleza, forma, probabilidad, gravedad, grado de aceptación, control, tratamiento, capacidad de detección u otros aspectos relativos a los riesgos para la calidad del producto.

Revisión del riesgo. El proceso de la gestión de riesgos debe ser algo continuo en el proceso de gestión de calidad, donde deberá implantarse un mecanismo para revisar y controlar los acontecimientos que van ocurriendo a lo largo del proceso. La frecuencia de la revisión dependerá del nivel del riesgo, además al revisar los riesgos nuevamente podrían reconsiderarse decisiones adoptadas anteriormente para la aceptación de riesgos (Bouwman-Boer. Y. 2009).

5.1.3. Diseño de experimentos (DoE)

En la industria farmacéutica es muy importante la resolución de problemas o de hipótesis planteadas durante un proceso industrial, por ejemplo, el cambios en los materiales, métodos o condiciones de operación, todo esto con la finalidad de lograr mejoras o eliminar algún problema durante el proceso de fabricación. Dicho esto, el diseño de experimentos es la elección de las pruebas que se deben realizar, para obtener datos que, al analizarse de forma estadística proporcionen evidencias que permitan responder a las hipótesis planteadas y de esta manera, finalmente, resolver un problema o lograr mejoras en el proceso de fabricación.

Algunos ejemplos de problemas características que pueden resolverse con el DoE son los siguientes:

- a. Comparar dos o más excipientes con el fin de elegir el que mejor se adecue al medicamento.
- b. Determinar los factores que tienen impacto sobre una o más características del producto final.
- c. Encontrar las condiciones de operación en las que se reduzcan los defectos en el producto final, o bien, que se logre el mejor desempeño en el proceso de producción.

Algunas definiciones importantes que se tienen que conocer referente al diseño de experimentos, son las siguientes:

Experimento. Es un cambio en las condiciones de operación de un sistema o proceso, que se hace con el objetivo de medir el efecto del cambio sobre una o varias propiedades del producto o resultado.

Unidad experimental. Es la pieza(s) o muestra(s) que se utiliza para generar un valor que sea representativo del resultado del experimento o prueba.

Variable(s) de respuesta. A través de esta(s) variable(s) se conoce el efecto o los resultados de cada prueba experimental, por lo que pueden ser características de la calidad de un producto y/o variables que miden el desempeño de un proceso. Normalmente, el objetivo de muchos estudios experimentales es encontrar la forma de mejorar las variables de respuesta.

Factores controlables. Son variables de proceso o características de los materiales experimentales que se pueden establecer en un nivel específico.

Factores no controlables o de ruido. Son variables o características de materiales y métodos que no se pueden controlar durante el experimento o la operación normal del proceso de producción.

Factores estudiados. Son las variables que se investigan en el experimento, respecto de cómo influyen o afectan a las variables de respuesta.

Niveles y tratamientos. A los diferentes valores que se asignan a cada factor estudiado en un diseño de experimentos se le llama nivel, mientras que a una combinación de niveles de todos los factores estudiados se le llama tratamiento o punto de diseño.

Error aleatorio y error experimental. A la variabilidad natural en un proceso de producción se le llama error aleatorio, pero si los errores causados por el experimentador durante el proceso son graves, entonces se hablará de un error experimental, ya que normalmente la variabilidad causada por el

experimentador es absorbida por el error aleatorio, siempre y cuando esta variabilidad no sea grave (Gutiérrez, H. 2013).

Para que la experimentación sea exitosa, se tendrán que realizar diferentes actividades, distribuidas en etapas bien definidas, las cuales se resumirán en la siguiente lista:

- a. Planeación y realización
 - i. Entender y delimitar el problema u objeto de estudio
 - ii. Elegir la(s) variable(s) de respuesta que será medida en cada punto del diseño y verificar que se mide de manera confiable
 - iii. Determinar cuáles factores deben estudiarse o investigarse, de acuerdo con la supuesta influencia que tienen sobre la respuesta
 - iv. Seleccionar los niveles de cada factor, así como el diseño experimental adecuado a los factores que se tienen y al objetivo del experimento
 - v. Planear y organizar el trabajo experimental
 - vi. Realizar el experimento
- b. Análisis
- c. Interpretación
- d. Control y conclusiones finales

Es importante mencionar algunos tipos de diseños de experimentos clasificados de acuerdo al objetivo del estudio, los cuales se podrán observar en la figura 4.

Para conocer el procedimiento extendido para la realización del diseño de experimentos, así como la elección del tipo de diseño y la interpretación mediante métodos analíticos como el ANOVA, se recomienda consultar el capítulo I del libro “Análisis y diseño de experimentos”, 3° edición, de los autores, Humberto Gutiérrez Pulido y Román de la Vara Salazar, editorial Mc Graw Hill.

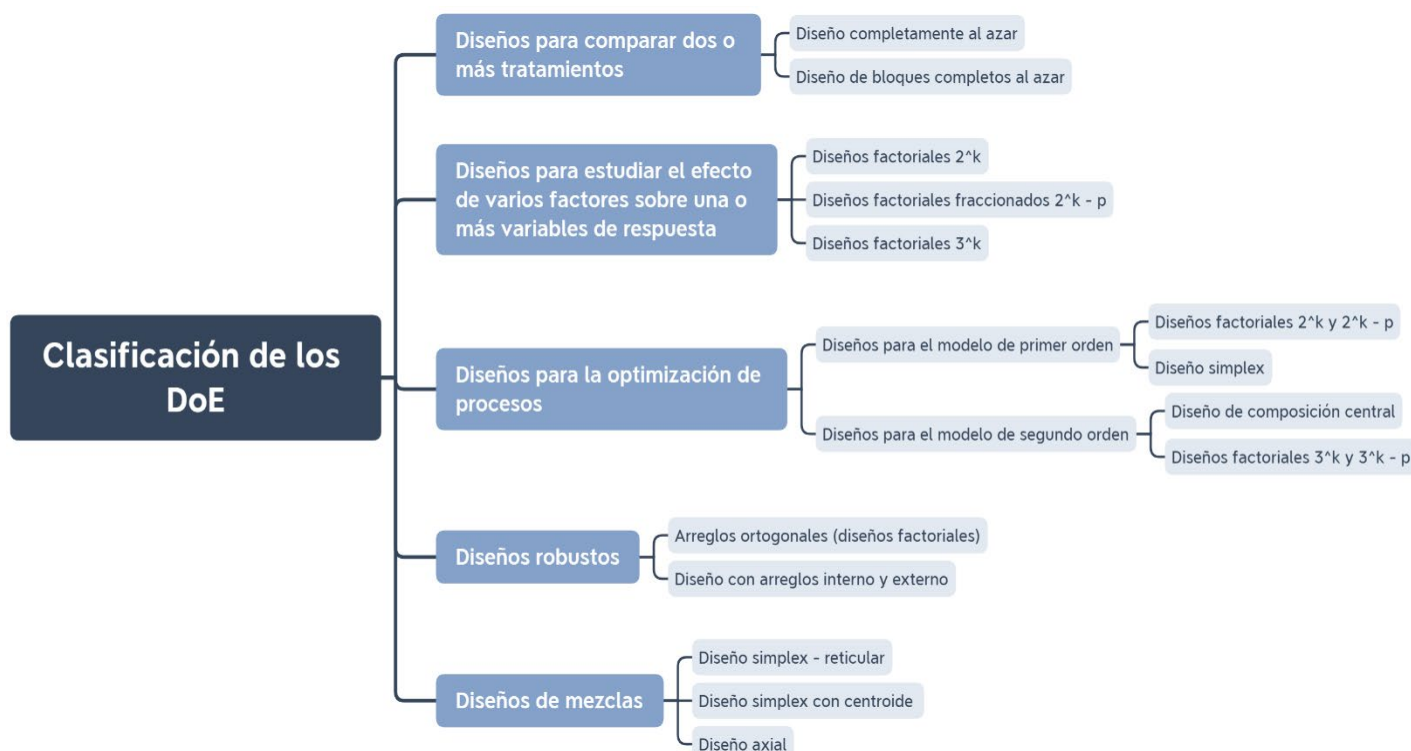


Figura 4. Clasificación de DoE según su objetivo.

5.1.4. Escalamiento y transferencia de tecnología

El escalamiento y transferencia de tecnología es un proceso que requiere que las propiedades establecidas en el desarrollo del medicamento se mantengan mientras aumenta la producción a nivel comercial, dado que los resultados obtenidos en la etapa del desarrollo farmacéutico generalmente se realizan a pequeña escala y, por lo tanto, no son representativos de la fabricación a escala comercial. Sin embargo, el amplio conocimiento generado en la etapa de desarrollo da como resultado un espacio de diseño robusto que finalmente ayudará a una transferencia de tecnología eficiente.

El espacio de diseño, según la ICH Q10 se define como, la combinación de las variables de entrada (por ejemplo, atributos de material) y los parámetros del proceso que han demostrado que proporcionan una garantía para producir un medicamento de calidad.

Dependiendo de la operación unitaria, la ampliación puede ser una relación lineal o requerir que se consideren factores de ampliación de ingeniería para los parámetros operativos, por lo tanto, se requiere un trabajo de desarrollo adicional para adaptarse a entornos de fabricación comercial.

Por ejemplo, para la etapa de mezclado, el tiempo de mezclado puede ser el mismo tanto para la escala de laboratorio como para la producción a escala comercial. También es importante resaltar que la documentación generada durante el desarrollo del medicamento sea clara y abundante para poder ser transferida satisfactoriamente al área de producción (V. Patravale. 2016).

5.2. Validación de procesos

Los orígenes de la validación en la industria de la salud se remontan a fallas en el proceso de esterilización a principios de la década de 1970. Como consecuencia de estos eventos, se lanzaron al mercado materiales contaminados, se produjeron muertes y se iniciaron investigaciones regulatorias. El resultado de esto fue la introducción por parte de los reguladores del concepto de "Validación":

"Un proceso donde se establece evidencia documentada que proporciona un alto grado de seguridad de que un proceso específico produce constantemente un producto que cumpla con sus especificaciones predeterminadas y atributos de calidad".

Al pasar del tiempo el concepto "ciclo de vida" comenzó a tomar una gran relevancia en la validación, el cual vincula el desarrollo de productos y procesos, la calificación del proceso de fabricación comercial y el mantenimiento del proceso en un estado de control durante la producción comercial de rutina, para finalmente obtener la definición de "validación de procesos":

"La recopilación y evaluación de datos, desde la etapa de diseño del proceso hasta la producción comercial, que establece evidencia científica de que un proceso es capaz de entregar un producto de calidad de manera consistente".

Finalmente, se entendió que era necesario darle la importancia que se merece al desarrollo del producto farmacéutico y del proceso en el que se fabricará para tener una mayor probabilidad de éxito durante la validación del proceso, donde a continuación se mencionarán los tipos de validación de procesos, los prerrequisitos necesarios para la validación, así como también la metodología e importancia de mantener el proceso en un estado validado (Agalloco, J. 2008).

5.2.1. Tipos de validación de procesos

Existen dos tipos, o, mejor dicho, enfoques para la validación de un proceso de producción de medicamentos, donde la validación prospectiva es la preferida, pero en algunos casos, es necesario utilizar la validación concurrente.

Validación prospectiva. La validación prospectiva debe realizarse antes de la comercialización del producto farmacéutico. En general, la validación es exitosa cuando, tres lotes consecutivos arrojan resultados aceptables, aunque en algunos casos, se pueden necesitar corridas de proceso adicionales para procesos complejos o extensos.

En general, la validación prospectiva se aplica a productos nuevos o para procesos que han sufrido algún cambio que pueda alterar la calidad del medicamento, el cual se realiza desde la etapa de desarrollo del producto, hasta la fabricación de los tres lotes necesarios que cuenten con resultados aceptables.

Validación concurrente. En algunos casos, es necesario lanzar al mercado el producto farmacéutico antes de evaluar satisfactoriamente los tres lotes consecutivos necesarios en la validación prospectiva. Estos casos pueden ser para medicamentos huérfanos, medicamentos con vida útil muy corta y/o productos de uso limitado. Entonces la validación deberá realizarse simultáneamente a la producción comercial, recabando datos de los lotes que saldrán al mercado (Rodríguez, R. 2004).

Un ejemplo muy claro de la validación concurrente es la salida al mercado de las vacunas para combatir el SARS-CoV-2, donde por la urgencia de combatir la pandemia generada por este virus, se descarta la validación prospectiva.

5.2.2. Prerrequisitos para la validación de procesos

Después se hizo evidente que la validación tenía que integrarse estrechamente a las buenas prácticas de manufactura, para maximizar su eficiencia en empresas más grandes, donde se pueden identificar algunas áreas como requisitos previos para la validación del proceso. Los orígenes de estos prerrequisitos se pueden hallar en los requisitos de buenas prácticas de manufactura para medicamentos:

- *Desarrollo de procesos (control del diseño)*. Las actividades realizadas para definir el proceso a evaluar. Es necesaria la comprensión del proceso, lo que implica tener bien definido el QTPP, los CQAs, CMAs y CPPs del proceso, con base en un programa de gestión de riesgos que brinde información de los posibles fallos que puedan ocurrir durante el proceso para tratar de solucionarlos a la brevedad posible y así optimizarlo. Por otro lado, la formulación del medicamento deberá ser evaluada mediante estudios de preformulación y de compatibilidad del principio activo con los excipientes.
- *Documentación del proceso (controles de producción y registros)*. Registros de lotes, procedimientos, métodos de prueba, planes de muestreo, etc., que definen el funcionamiento del proceso para garantizar los resultados deseados. La documentación deberá generarse siguiendo las buenas prácticas de documentación (BPD) para asegurar que cualquier persona que pueda tener acceso a ella pueda comprenderla.
- *Calificación de los equipos (áreas, instalaciones y equipos)*. Especificaciones, dibujos, listas de verificación y otros datos que respaldan el estado físico de los elementos utilizados en el proceso de producción. Todos los equipos, instalaciones, áreas de producción, etc., deberán calificarse antes de realizar la validación, normalmente, esto ya estará hecho y documentado, por lo que se recomienda revisar la documentación necesaria que garantice la calificación de estos aspectos.
- *Calibración*. Métodos y controles que garanticen la exactitud de los datos. Todos los instrumentos de medición que se utilizarán durante el proceso de producción deberán estar debidamente calibrados para asegurar la exactitud de las mediciones. Deberá haber documentación, como protocolos de calibración para cada instrumento, con las fechas descritas en que se tengan que calibrar.
- *Métodos analíticos (controles de laboratorio)*. Los medios para evaluar el resultado del proceso en los materiales utilizados. Los métodos analíticos deberán estar previamente validados y documentados en los protocolos correspondientes, para asegurar que el procedimiento sea efectuado correctamente por el personal capacitado.
- *Limpieza (limpieza y mantenimiento de equipos)*. Proceso especializado que tiene como finalidad la eliminación de residuos del producto anterior en el equipo. Será necesaria la elaboración de protocolos de limpieza para áreas de producción y equipos que sean utilizados a lo largo del proceso, antes de comenzar la producción de cualquier lote, se deberá asegurar la limpieza de los equipos y áreas para evitar contaminaciones.
- *Control de cambios (limpieza y mantenimiento)*. Un esquema de control de procesos que evalúa los cambios en la documentación, materiales y equipos. En dado caso que sea necesario el cambio de alguna especificación de algún material o de algún parámetro del proceso, deberá documentarse con el argumento del por qué se realizó ese cambio, con la finalidad de llevar un archivo de los cambios hechos en el proceso, para evaluar las posibles repercusiones de estos en el producto final (Agalloco, J. 2008).

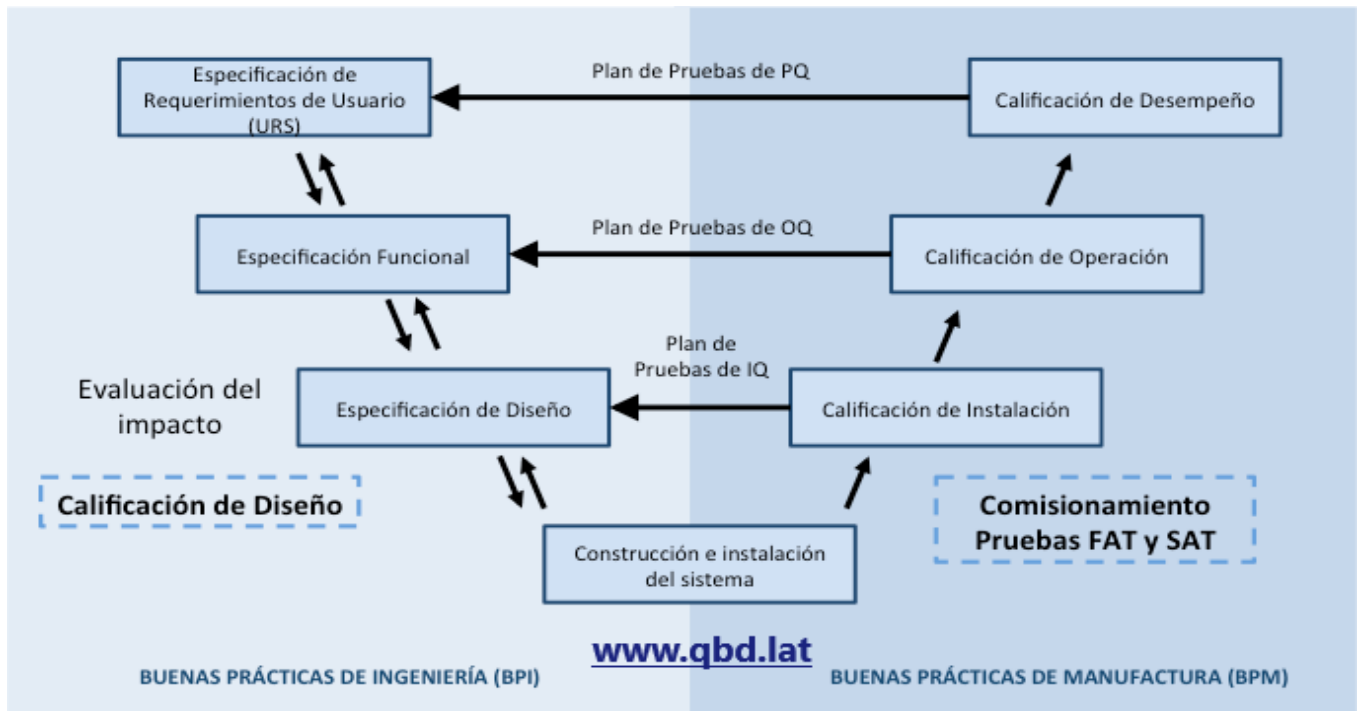


Figura 5. "Modelo en V" de Calificaciones para Entidades de Impacto Directo.

Calificación de diseño (DQ). Esta es la primera etapa del proceso de calificación, mediante la cual la evidencia documentada de que las instalaciones, los sistemas de soporte, los servicios públicos, los equipos y los procesos se han diseñado de acuerdo con los requisitos de las buenas prácticas de fabricación.

Calificación de instalación (IQ). Es el primer paso para calificar cualquier equipo y es el proceso de verificar la instalación del equipo y que los componentes críticos estén instalados correctamente y cumplan con las especificaciones de los requisitos de diseño. Debe disponerse de suficientes detalles de diseño, incluidos:

- Diagrama de proceso e instrumentación
- Lista de instrumentos
- Certificaciones de materiales
- Lista de repuestos
- Lista de cambio de piezas
- Hojas de comprobación de la instalación

Calificación de operación (OQ). La calificación de operación del equipo es parte de las actividades de calificación final antes de que puedan comenzar las actividades de calificación de desempeño o

validación de procesos. Es un proceso de verificación documentado que garantiza que los componentes y sistemas individuales funcionen según lo especificado dentro de los límites establecidos y las tolerancias de los parámetros (Pazhayattil, A. 2018). Los planes de OQ pueden incluir, entre otros:

- Prueba de falla de energía y restauración
- Prueba de confirmación de fallas y alarmas del equipo
- Pruebas de seguridad
- Prueba de secuencia
- Pruebas operativas

5.3. Calificación de desempeño del proceso

La etapa de calificación del proceso verifica que el proceso comercial desarrollado es capaz de producir una fabricación comercial reproducible, esta etapa es necesaria antes de la comercialización del producto y establece que el proceso cuenta con evidencia científica de que es capaz de entregar consistentemente productos farmacéuticos de calidad.

5.3.1. Etapa 1: Diseño de procesos

Con base en métodos y principios sólidamente científicos, incluyendo las BPD, deben definirse los procesos de fabricación y sus registros de control. En esta etapa debe definirse la estrategia para el control del proceso, la cual debe documentarse. Ésta debe incluir la calidad de los materiales, el monitoreo de los parámetros críticos del proceso y de los atributos críticos de la calidad que se han identificado, incluyendo los resultados obtenidos durante la ejecución del protocolo de la transferencia de tecnología.

Comprensión del proceso de producción. Normalmente, los primeros experimentos para el diseño del proceso de producción no necesitan llevarse a cabo bajo las buenas prácticas de fabricación (BPF), pero si es necesario que los documentos generados sigan los métodos y lineamientos de las buenas prácticas de documentación. La funcionalidad y las limitaciones de los equipos de fabricación comercial deben considerarse en el diseño del proceso, así como las contribuciones previstas a la variabilidad que plantean los diferentes componentes de la formulación, los operadores de producción, las condiciones ambientales y los sistemas de medición en el entorno de producción.

Los estudios de Diseño de Experimentos (DoE) pueden ayudar a desarrollar el conocimiento del proceso al revelar relaciones, incluidas interacciones multivariadas, entre las entradas y salidas del proceso. Las herramientas de análisis de riesgo se pueden utilizar para seleccionar variables potenciales para los estudios del DoE a fin de minimizar el número total de experimentos realizados y maximizar el conocimiento adquirido. Los resultados de los estudios del DoE pueden proporcionar una justificación para establecer rangos de calidad de los componentes entrantes, parámetros del equipo y atributos de calidad del material en proceso.

Estrategia para el control del proceso. La comprensión del proceso de producción es esencial para establecer una estrategia para cada operación unitaria y para el proceso en general. Los controles de proceso abordan la variabilidad para asegurar la calidad del producto. Los controles pueden consistir en análisis de materiales de entrada y monitoreo de equipos en puntos de procesamiento importantes.

5.3.2. Etapa 2: Calificación del proceso

Durante la etapa de calificación del proceso (PQ), el diseño del proceso se evalúa para determinar si es capaz de una fabricación comercial reproducible. Esta etapa cuenta con dos subetapas: 1. La calificación del diseño de instalaciones, de equipos y utilidades y 2. Calificación del desempeño del proceso. Durante esta etapa es necesario el seguimiento de las buenas prácticas de manufactura. Los productos fabricados durante esta etapa podrán ser distribuidos para su venta, siempre y cuando cumplan con los atributos críticos de calidad.

Calificación de diseño de instalaciones, equipos y utilidades. Es necesario que las actividades referentes a esta etapa se realicen antes de la calificación del desempeño del proceso. Aquí, el término calificación se refiere a las actividades realizadas para demostrar que los servicios y el equipo son adecuados para el uso previsto y funcionan correctamente. La calificación de los servicios públicos y el equipo se puede cubrir en planes individuales o como parte de un plan de proyecto general. Esto se describe más detalladamente en los prerrequisitos necesarios para la validación de un proceso de producción.

Calificación del desempeño del proceso (PPQ). La calificación del desempeño del proceso combina la instalación real, los servicios públicos, el equipo (ya calificado) y el personal capacitado con el proceso de fabricación comercial, los procedimientos de control y los componentes para producir lotes comerciales. Un PPQ exitoso confirmará el diseño del proceso y demostrará que el proceso de fabricación comercial funciona como se esperaba. Para decidir comercializar el producto, tendrá que estar respaldada por datos de lotes a escala comercial.

Protocolo de calificación del desempeño del proceso (PPQ). Es esencial contar con un protocolo que especifique las condiciones de fabricación, los controles, las pruebas y los resultados esperados. Se recomienda que este protocolo contenga lo siguiente:

- Las condiciones de fabricación, incluidos los parámetros operativos, los límites de procesamiento y las características de los componentes.
- Los datos que se recopilarán y cuándo y cómo se evaluarán.
- Las pruebas a realizar (en proceso, liberación, caracterización) y criterios de aceptación para cada paso significativo del proceso.
- El plan de muestreo, incluidos los puntos de muestreo, el número de muestras y la frecuencia de muestreo para cada operación y atributo unitario.
- Criterios e indicadores de rendimiento del proceso. Los criterios deben incluir:
 - Una descripción de los métodos estadísticos que se utilizarán para analizar todos los datos recopilados.
 - Lineamientos para abordar las desviaciones de las condiciones esperadas y el manejo de datos no conformes.
- Diseño de instalaciones y calificación de servicios y equipos, capacitación y calificación del personal y verificación de fuentes de materiales (componentes y contenedores / cierres), si no se ha realizado previamente.
- Estado de la validación de los métodos analíticos utilizados para medir el proceso, los materiales en proceso y el producto.
- Revisión y aprobación del protocolo por los departamentos correspondientes y la unidad de calidad.

5.3.3. Verificación continua del proceso

El objetivo de la tercera etapa de validación es la garantía continua de que el proceso permanece en un estado de control (estado validado) durante la fabricación comercial. Es necesario un sistema para detectar desviaciones inesperadas en el proceso de producción, recopilando y evaluando datos generados durante la fabricación de lotes de producción comercial. Los datos recopilados deben incluir las tendencias relevantes del proceso y la calidad de los materiales o componentes entrantes, el material en proceso y los productos terminados. Los datos deben tener tendencias estadísticas y ser revisados por personal capacitado. La información evaluada debe verificar que los atributos de calidad se controlen adecuadamente durante todo el proceso.

Se recomienda que una persona capacitada desarrolle este plan de recopilación de datos, así como los métodos y procedimientos estadísticos utilizados para medir y evaluar la estabilidad y la capacidad del proceso. Si se llevan a cabo correctamente, estos esfuerzos pueden identificar la variabilidad en el proceso y/o señalar posibles mejoras del proceso. Existen diversas herramientas y técnicas para, algunas estadísticas y otras cualitativas para detectar la variabilidad del proceso, pero es recomendable la utilización de métodos cuantitativos para la detección de variaciones en el proceso.

La variabilidad también puede detectarse mediante la evaluación oportuna de las quejas relacionadas al proceso y al producto, reportes de producto no conforme, reportes de desviación, variaciones de los rendimientos, revisión de los expedientes de los lotes, registros de recepción de insumos y reportes de eventos adversos. Toda esta información debe contribuir al mejoramiento continuo de los procesos. Una vez establecido el estado de calificación de un proceso, éste debe mantenerse mediante la definición de programas de mantenimiento preventivo para las instalaciones, equipos y servicios, así como para la calibración periódica de los instrumentos críticos de medición. Estos aspectos contribuirán también al mantenimiento del estado validado del proceso.

5.4. Documentación

La documentación es parte fundamental en cada etapa del ciclo de vida del producto para comunicar eficientemente todo lo ocurrido desde el desarrollo farmacéutico hasta la producción comercial del medicamento. La documentación es importante para que el conocimiento adquirido sobre un producto y proceso sea accesible y comprensible para otras personas involucradas en cada etapa del ciclo de vida. También son esenciales para permitir que las unidades organizativas responsables y responsables del proceso tomen decisiones informadas y basadas en la ciencia que, en última instancia, respalden el lanzamiento de un producto al mercado.

El grado de detalle y el tipo de documentación varían dependiendo de la etapa del ciclo de vida del producto, donde los requisitos de documentación son mayores durante la etapa 2: calificación del proceso y la etapa 3: verificación continua del proceso, donde deben de cumplir con los lineamientos establecidos en las buenas prácticas de documentación.

5.4.1. Buenas prácticas de documentación (BPD)

Se conoce como buenas prácticas de documentación al conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que registros y documentos tengan y mantengan:

- Claridad
- Exactitud
- Veracidad
- Integridad
- Trazabilidad

Todo esto con la finalidad de definir controles que permitan prevenir errores de comunicación, asegurando así que los procedimientos se sigan y se apliquen en paralelo con las actividades realizadas, para facilitar la rastreabilidad de los productos. Los documentos deben diseñarse, prepararse, revisarse y distribuirse de acuerdo a lo establecido en el Sistema de Gestión de Calidad.

Una planta farmacéutica debe contar con su propio sistema documental, que le permita mantener la rastreabilidad de todos los procesos a través de expedientes completos, estos expedientes deberán estar terminados antes de que el producto salga a la venta.

5.4.2. Lineamientos de BPD

Los registros en las bitácoras de trabajo, de equipo y en cualquier otro formato, debe documentarse con bolígrafo de preferencia de tinta azul indeleble, o como lo indique el PNO correspondiente. Contar con un sistema de gestión documental exitoso:

- Facilita la comunicación, se vuelve más precisa y menos ambigua que la comunicación oral, es decir, no distorsiona el mensaje original
- Promueve la estandarización
- Preserva datos y observaciones
- Ayuda a tomar decisiones, con bases sólidas
- Contiene historia
- Genera derechos
- Asigna responsables

6. Resultados

Se elaboró un protocolo de validación del proceso de producción de un jarabe que contiene salbutamol, como un ejemplo que pueda ser de utilidad para el alumno que curse Aseguramiento de la calidad en la industria químico-farmacéutica, el cual se muestra a continuación:



FARMACÉUTICOS KAYAF, S.A.

PROTOCOLO

Título: Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE

Departamento: Validación

Código: PRO-VAL-LQO-007

Página: 23 de 60

Fecha emisión: 03/Ago/21

Vigencia: 03/Ago/26

Concentración: 2 mg/5 mL

Próxima revisión: N/A

VALIDACIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN DE JARABE DE SALBUTAMOL (2 mg/5 mL)

Farmacéuticos KAYAF, S.A.
Calzada del Hueso No. 1100, Col. Villa Quietud
C.P. 04960, Ciudad de México

Sep/21



FARMACÉUTICOS KAYAF, S.A.

PROTOCOLO

Título: Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE

Departamento: Validación

Código: PRO-VAL-LQO-007

Página: 24 de 60

Fecha emisión: 03/Ago/21

Vigencia: 03/Ago/26

Concentración: 2 mg/5 mL

Próxima revisión: N/A

ELABORACIÓN, REVISIÓN Y AUTORIZACIÓN DEL DOCUMENTO

Este protocolo ha sido elaborado, revisado y autorizado para llevar a cabo la validación del proceso de producción del jarabe de salbutamol (2 mg/5mL) en **Farmacéuticos KAYAF, S.A.**

NOMBRE	ELABORÓ	FECHA
<u>Q.F.B. Arturo Flores L.</u> Jefe de Validación	_____	_____

NOMBRE	REVISÓ	FECHA
<u>Dr. Enrique A. García S.</u> Jefe de Control de Calidad	_____	_____

NOMBRE	AUTORIZÓ	FECHA
<u>Dr. Jorge E. Miranda C.</u> Jefe de Aseguramiento de la Calidad/Responsable Sanitario	_____	_____

**Título:** Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE**Departamento:** Validación**Código:** PRO-VAL-LQO-007**Página:** 25 de 60**Fecha emisión:** 03/Ago/21**Vigencia:** 03/Ago/26**Concentración:** 2 mg/5 mL**Próxima revisión:** N/A**Tabla de contenido**

1.	OBJETIVO.....	27
2.	INTRODUCCIÓN	27
3.	ALCANCE.....	27
4.	RESPONSABILIDADES.....	27
5.	DEFINICIONES	28
6.	DOCUMENTACIÓN DE REFERENCIA.....	30
7.	PRE-REQUISITOS PARA LA VALIDACIÓN DEL PROCESO DE MANUFACTURA	31
	7.1. Mantenimiento de equipos y calibración de instrumentos.	31
	7.2. Calificación de equipos.	31
	7.3. Situación actual.	31
	7.4. Calificación de sistemas críticos.	32
	7.5. Metodología analítica de producto terminado.	32
	7.6. Calificación del personal.	32
8.	ESTRATEGIA DE VALIDACIÓN DEL PROCESO.....	34
	8.1. Tipo y número de lotes para la validación.	34
	8.2. Reporte y liberación de lotes.	34
9.	DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN	35
	9.1. Información del producto	35
	9.1.1. Descripción del principio activo	35
	9.1.2. Descripción del producto	35
	9.1.3. Especificaciones de calidad para producto terminado	36
	9.2. Información del proceso	37
	9.2.1. Formulación	37
	9.2.2. Equipos.....	37
	9.2.3. Diagrama de flujo del proceso de manufactura.....	38
	9.2.4. Orden de adición de los ingredientes de la formulación	39
	9.3. Controles en proceso.	40
10.	ANÁLISIS DE RIESGO DEL PROCESO DE FABRICACIÓN	40
	10.1. Parámetros críticos del proceso de manufactura	42
	10.2. Plan de muestreo y análisis	42
11.	MÉTODOS DE ANÁLISIS	44
12.	CRITERIOS PARA LA ACEPTACIÓN DE LA VALIDACIÓN DEL PROCESO.....	44
	12.1. Criterios estadísticos	44
	12.1.1. Cálculos de estadística básica	44



FARMACÉUTICOS KAYAF, S.A.

PROTOCOLO

Título: Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE

Departamento: Validación

Código: PRO-VAL-LQO-007

Página: 26 de 60

Fecha emisión: 03/Ago/21

Vigencia: 03/Ago/26

Concentración: 2 mg/5 mL

Próxima revisión: N/A

12.1.2.	Cartas o gráficos de control.....	44
12.1.3.	Índice de capacidad.....	44
12.2.	Resultados de controles en proceso	46
12.3.	Resultados de controles a producto terminado	46
13.	DESVIACIONES.....	46
14.	REPORTE	46
15.	REVALIDACIÓN.....	47
16.	REVISIÓN DEL ESTADO VALIDADO	47
17.	REFERENCIAS	48
18.	ANEXOS.....	50
18.1.	Lista de verificación del cumplimiento de buenas prácticas de manufactura, documentación y almacenamiento	50
18.2.	Control de materias primas e insumos utilizados durante el proceso de fabricación	55
18.3.	Escalas y matrices del AMEF para el análisis de riesgos de los procesos de producción de Farmacéuticos KAYAF, S.A.	56

**Título:** Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE**Departamento:** Validación**Código:** PRO-VAL-LQO-007**Página:** 27 de 60**Fecha emisión:** 03/Ago/21**Vigencia:** 03/Ago/26**Concentración:** 2 mg/5 mL**Próxima revisión:** N/A

1. OBJETIVO

Llevar a cabo la validación del proceso de producción del jarabe de salbutamol (2 mg/5 mL) siguiendo el presente protocolo para demostrar que el proceso de fabricación generará lotes de producción que cumplan con las especificaciones y características de calidad conforme a la ley vigente.

2. INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica es un sector muy importante a nivel mundial, ya que es la encargada de fabricar y comercializar productos para la salud los cuales sirven para el tratamiento y prevención de enfermedades. Por lo tanto, es vital que los productos sean de calidad, seguros y eficaces.

Para asegurar dichos estándares, es necesario controlar todas las operaciones unitarias que involucren la manufactura de los productos, desde la adquisición de las materias primas hasta el embalaje del producto terminado, y que las instalaciones y equipos funcionen de acuerdo a la finalidad con la que fueron diseñados.

El presente protocolo describe el desarrollo de las actividades a seguir, para validación prospectiva del proceso de fabricación del jarabe de salbutamol (2 mg/5 mL), con la finalidad de garantizar que el proceso elabore el medicamento con la calidad deseada desde el diseño del producto.

3. ALCANCE

El presente protocolo aplica al área de producción y validación de **Farmacéuticos KAYAF, S.A.** en donde se lleva a cabo la fabricación de productos para consumo humano.

Aplica a todo el personal involucrado que ingresa y participa en las áreas de producción durante la fabricación del producto farmacéutico.

4. RESPONSABILIDADES

Es responsabilidad del Gerente de Aseguramiento de la Calidad / Responsable Sanitario:

- Autorizar el protocolo de validación del proceso de producción del jarabe de salbutamol (2mg/5 mL).
- Proveer los recursos necesarios para llevar a cabo la ejecución del presente protocolo de Validación.
- Designar al personal responsable de dar seguimiento en caso de presentarse No Conformidades o Controles de Cambios durante la ejecución del presente protocolo de Validación.



FARMACÉUTICOS KAYAF, S.A.

PROTOCOLO

Título: Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE

Departamento: Validación

Código: PRO-VAL-LQO-007

Página: 28 de 60

Fecha emisión: 03/Ago/21

Vigencia: 03/Ago/26

Concentración: 2 mg/5 mL

Próxima revisión: N/A

Es responsabilidad del Gerente de Control de Calidad:

- Revisar el presente protocolo de validación del proceso de producción del jarabe de salbutamol (2mg/5 mL).
- Proveer los recursos necesarios para llevar a cabo la ejecución del presente protocolo de Validación.
- Asignar al personal responsable para llevar a cabo la verificación de la ejecución del presente protocolo.
- Coordinar las actividades de la validación del proceso de producción del jarabe de salbutamol (2mg/5 mL).
- Asignar al personal Químico de Documentación de Control de Calidad quien se encargará del resguardo del presente documento.
- Revisar los resultados derivados de los análisis en la ejecución del presente protocolo.
- Dar seguimiento en caso de presentarse No Conformidades o Controles de Cambios durante la validación del Proceso aséptico simulado.

Es responsabilidad de los Inspectores de Control de Calidad:

- Llevar a cabo de manera correcta la metodología mencionada en el presente protocolo de validación.
- Reportar de manera oportuna al jefe inmediato sobre cualquier observación o no conformidad encontrada durante la ejecución del presente protocolo de Validación.

Es responsabilidad de los Químicos de Documentación de Control de Calidad:

- Asignar el código de documento al presente protocolo de Validación.
- Resguardar el presente documento tanto en formato físico y en electrónico, siguiendo las Buenas prácticas de Documentación, manteniendo un control adecuado y correcto de los formatos incluidos en el presente protocolo.

5. DEFINICIONES

Es importante conocer las siguientes definiciones:

- **Calificación.** Realización de las pruebas específicas basadas en conocimiento científico, para demostrar que los equipos, sistemas críticos, instalaciones, personal y proveedores cumplen con los requisitos previamente establecidos, la cual debe ser concluida antes de validar los procesos.
- **Calificación de instalación (IQ).** Evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos se han instalado de acuerdo con las especificaciones de diseño previamente establecidas.

**Título:** Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE**Departamento:** Validación**Código:** PRO-VAL-LQO-007**Página:** 29 de 60**Fecha emisión:** 03/Ago/21**Vigencia:** 03/Ago/26**Concentración:** 2 mg/5 mL**Próxima revisión:** N/A

- **Calificación de equipos.** Consiste en planificar, efectuar y registrar los resultados de las pruebas con el equipo para demostrar que este funcionara según se pretende. Los instrumentos y sistemas de medición tendrán que calibrarse.
- **Calificación de diseño (DQ).** Evidencia documentada que demuestra que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipos es conveniente para el propósito proyectado.
- **Calificación operacional (OQ).** Evidencia documentada que demuestra que el equipo, las instalaciones y los sistemas operan consistentemente, de acuerdo a las especificaciones de diseño establecidas.
- **Calificación de desempeño (PQ).** Evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas, y equipos se desempeñan cumpliendo los criterios de aceptación previamente establecidos.
- **Control de cambios.** Evaluación y documentación de cualquier cambio que pudiera impactar en la calidad del producto.
- **Plan maestro de validación.** Al documento que especifica la información referente a las actividades de validación que realizará el establecimiento, donde se definen detalles y escalas de tiempo para cada trabajo de validación a realizar. Las responsabilidades relacionadas con dicho plan deben ser establecido.
- **Protocolo.** Plan de trabajo escrito que establece los objetivos, procedimientos, métodos y criterios de aceptación, para realizar un estudio.
- **Validación de procesos.** Es la recolección y evaluación de datos desde la etapa de diseño del proceso hasta la fabricación comercial, que establece evidencia científica de que el proceso es capaz de obtener consistentemente productos de calidad.
- **Validación prospectiva del proceso.** Es la validación realizada antes de la distribución de un producto nuevo o de un producto realizado bajo un proceso de fabricación revisado, donde las revisiones pueden afectar las características del producto.
- **Validación retrospectiva del proceso.** Es la validación de un proceso para un producto que ya está en distribución basado en la producción acumulada, pruebas y datos de control.
- **Validación concurrente del proceso.** Es idéntico al de validación prospectiva pero el proceso comienza con el desarrollo de un plan de validación seguido de las fases DQ, evaluación de riesgos (RA), IQ, OQ y PQ.

**Título:** Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE**Departamento:** Validación**Código:** PRO-VAL-LQO-007**Página:** 30 de 60**Fecha emisión:** 03/Ago/21**Vigencia:** 03/Ago/26**Concentración:** 2 mg/5 mL**Próxima revisión:** N/A

6. DOCUMENTACIÓN DE REFERENCIA

Es necesario verificar que los documentos relacionados a la validación del proceso de fabricación del jarabe de salbutamol se encuentren vigentes y disponibles, registrando esto en la tabla 1.

Tabla 1. Verificación de documentos

Documento	Código	Fecha de emisión	Cumple/No cumple
Plan maestro de validación			
Validación de procesos de manufactura			
Proceso de fabricación y envase de productos líquidos orales			
Inspección, muestreo y aprobación de materias primas y material de envase y empaque			
Muestreo, análisis y aprobación de productos en proceso y terminado			
Control de cambios			
Manejo de desviaciones			
Manejo de no conformidades, acciones correctivas y preventivas			
Calificación de equipos de producción y de laboratorio			
Técnica analítica SALBUTAMOL® JARABE			
Especificaciones técnicas SALBUTAMOL® JARABE			
Gestión de órdenes de producción y envase			
Instructivo de manufactura SALBUTAMOL® SOLUCIÓN			
Carpeta de capacitación del personal			
Mantenimiento, operación y limpieza tanque Batch 8 L			
Lavado y sanitización de las maquinas envasadoras de líquidos			
Manejo de las envasadoras de líquidos			
Operación y mantenimiento de la llenadora lineal MaxPack			
Limpieza y manejo de la balanza digital Ohaus			
Operación y mantenimiento de la encartonadora Kramer			

**Título:** Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE**Departamento:** Validación**Código:** PRO-VAL-LQO-007**Página:** 31 de 60**Fecha emisión:** 03/Ago/21**Vigencia:** 03/Ago/26**Concentración:** 2 mg/5 mL**Próxima revisión:** N/A

7. PRE-REQUISITOS PARA LA VALIDACIÓN DEL PROCESO DE MANUFACTURA

Previamente debe verificarse el estado de mantenimiento y calificación de equipos, sistemas críticos, materias primas, validación de técnicas analíticas para el producto terminado y capacitación del personal involucrado en el proceso, donde se utilizan las notaciones siguientes para el llenado de las tablas:

- N/A – No aplica
- C – Cumple
- NC – No cumple

7.1. Mantenimiento de equipos y calibración de instrumentos. Los equipos e instrumentos utilizados durante el proceso de validación deben cumplir con sus mantenimientos preventivos y los instrumentos deben estar previamente calibrados, mismos que serán registrados en la tabla 2.

7.2. Calificación de equipos. Se verifica que se hayan realizado la calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ) y calificación de desempeño (PQ) de los equipos usados en la fabricación, los que serán registrados en la tabla 2.

Tabla 2. Verificación de Mantenimiento, Calibración/Calificación de Instrumentos/Equipos

Equipo/Instrumento	¿Mantenimiento vigente?	¿Calibración vigente?	Fecha de calificación			Cumple/No cumple
			IQ	OQ	PQ	
Balanza digital Ohaus						
Bomba lobular Inoxpa						
Tanque Batch de 8 L						
Filtro Termofriger						
Llenadora lineal						
MaxPack						
Encartonadora Kramer						

7.3. Situación actual.

Antes de la ejecución del presente protocolo se debe realizar una revisión de la situación actual de Farmacéuticos KAYAF, S.A. respecto a las buenas prácticas de manufactura y de documentación, para asegurar que cumplan con los entes regulatorios para validar un proceso pertinentes como es el caso de COFEPRIS y/o FDA, con la finalidad de que las instalaciones, documentos generados, procedimientos ya establecidos dentro de la empresa, etcétera, no interfieran en los resultados obtenidos durante la ejecución de este protocolo. Por lo que se hace necesaria la ejecución de una lista de verificación que se encuentra en el anexo 1.



FARMACÉUTICOS KAYAF, S.A.

PROTOCOLO

Título: Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE

Departamento: Validación

Código: PRO-VAL-LQO-007

Página: 32 de 60

Fecha emisión: 03/Ago/21

Vigencia: 03/Ago/26

Concentración: 2 mg/5 mL

Próxima revisión: N/A

7.4. Calificación de sistemas críticos. Se verifica que se hayan validado los sistemas críticos que forman parte del proceso de fabricación de SALBUTAMOL® JARABE.

Tabla 3. Verificación de calificación de sistemas críticos y áreas

Sistemas críticos			
Sistema crítico	¿Está validado?	Fecha	Cumple/No cumple
Sistema de ventilación HVAC			
Sistema de agua purificada			
Sistema de aire comprimido			
Verificación de mantenimiento de áreas			
Área	Informe de mantenimiento	Fecha	Cumple/No cumple
Esclusa de materias primas			
Área de pesaje			
Área de manufactura de líquidos orales			
Área de envase de líquidos orales			
Área de acondicionamiento secundario			

7.5. Metodología analítica de producto terminado. Verificación que los ensayos analíticos de producto terminado se encuentran validados.

Tabla 4. Verificación validaciones de métodos de análisis

Procedimiento analítico	Código del documento	Cumple/No cumple
Método de identificación del principio activo SALBUTAMOL® JARABE		
Método de análisis microbiológico de SALBUTAMOL® JARABE		
Método de análisis fisicoquímico SALBUTAMOL® JARABE		

7.6. Calificación del personal. Verificar el cumplimiento del cronograma de capacitación del personal que participa en la fabricación del producto, para establecer si se encuentra capacitado en temas de buenas prácticas de fabricación así como en el instructivo de manufactura y registrar la información generada en la tabla 5.



FARMACÉUTICOS KAYAF, S.A.

PROTOCOLO

Título: Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE

Departamento: Validación

Código: PRO-VAL-LQO-007

Página: 33 de 60

Fecha emisión: 03/Ago/21

Vigencia: 03/Ago/26

Concentración: 2 mg/5 mL

Próxima revisión: N/A

Tabla 5. Verificación de capacitación del personal

Capacitación	Operario								Cumple/No cumple
	A. Flores		S. Guillen		R. López		J. Báez		
Programa de garantía de calidad	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	
	Fecha		Fecha		Fecha		Fecha		
Proceso de fabricación y envase de productos líquidos orales	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	
	Fecha		Fecha		Fecha		Fecha		
Inspección, muestreo y aprobación de materias primas y material de envase y empaque	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	
	Fecha		Fecha		Fecha		Fecha		
Muestreo, análisis y aprobación de productos en proceso y terminado	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	
	Fecha		Fecha		Fecha		Fecha		
Lavado y sanitización de manos	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	
	Fecha		Fecha		Fecha		Fecha		
Buenas prácticas de documentación	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	
	Fecha		Fecha		Fecha		Fecha		
Instructivo de manufactura SALBUTAMOL® SOLUCIÓN	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	
	Fecha		Fecha		Fecha		Fecha		
Mantenimiento, operación y limpieza tanque Batch 8 L	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	
	Fecha		Fecha		Fecha		Fecha		
Manejo de las envasadoras de líquidos	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	
	Fecha		Fecha		Fecha		Fecha		
Limpieza y manejo de la balanza digital Ohaus	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	
	Fecha		Fecha		Fecha		Fecha		
Lavado y sanitización de las maquinas envasadoras de líquidos	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	
	Fecha		Fecha		Fecha		Fecha		
Operación y mantenimiento de la llenadora lineal MaxPack	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	
	Fecha		Fecha		Fecha		Fecha		
Operación y mantenimiento de la encartonadora Kramer	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	
	Fecha		Fecha		Fecha		Fecha		
Procedimiento de validación de procesos de manufactura	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	
	Fecha		Fecha		Fecha		Fecha		
	Cumple con el perfil de cargo		Cumple con el perfil de cargo		Cumple con el perfil de cargo		Cumple con el perfil de cargo		
	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	



FARMACÉUTICOS KAYAF, S.A.

PROTOCOLO

Título: Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE

Departamento: Validación

Código: PRO-VAL-LQO-007

Página: 34 de 60

Fecha emisión: 03/Ago/21

Vigencia: 03/Ago/26

Concentración: 2 mg/5 mL

Próxima revisión: N/A

8. ESTRATEGIA DE VALIDACIÓN DEL PROCESO

8.1. Tipo y número de lotes para la validación. Realizar la validación **prospectiva**, utilizando tres (3) lotes piloto del 10% del lote industrial según la fórmula maestra correspondiente, los cuales son elaborados bajo condiciones definidas en el instructivo de manufactura correspondiente, que deben cumplir con los criterios de aceptación previstos en este protocolo.

En caso de falla en alguno de los lotes de validación, se hará la investigación y el reporte correspondiente. Además se deberán fabricar otros 3 lotes de fabricación consecutivos que cumplan con la calidad deseada del producto.

8.2. Reporte y liberación de lotes. Serán emitidos reportes por lote con el objetivo de evaluar cada fase de la validación. Para la liberación de cada lote se deberá demostrar que se han cumplido todos los requisitos de la validación.

En el caso de falla en alguno de los lotes de validación, se debe consultar el VAL-PCI-002 "Procedimiento para el control de imprevistos" e indicar la solución, si la solución es aprobada por Dirección técnica y de Calidad se aplica y para que sean liberados estos lotes deben cumplir con todas las especificaciones establecidas, si la solución no es aprobada se rechazan los lotes.

Después de concluir los tres lotes de validación, será emitido un reporte final que incluya el análisis de los resultados, cualquier desviación reportada durante la validación y las conclusiones pertinentes.



Título: Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE

Departamento: Validación

Código: PRO-VAL-LQO-007

Página: 35 de 60

Fecha emisión: 03/Ago/21

Vigencia: 03/Ago/26

Concentración: 2 mg/5 mL

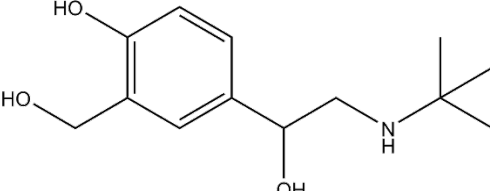
Próxima revisión: N/A

9. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN

9.1. Información del producto

9.1.1. Descripción del principio activo

Tabla 6. Descripción del principio activo.

Salbutamol	
Estructura	
Formula condensada	C ₁₃ H ₂₁ NO ₃
Nombre químico IUPAC	4-[2-(tert-butilamino)-1-hidroxiethyl]-2-(hidroximetil)fenol
CAS	18559-94-9
Peso molecular	239.31 g/mol
Descripción	Sólido cristalino blanco a blanquecino
Solubilidad	Soluble en etanol, escasamente soluble en agua, y muy soluble en cloroformo.

9.1.2. Descripción del producto

Tabla 7. Descripción del producto.

Característica	Descripción
Forma farmacéutica	Jarabe
Descripción	Solución transparente, libre de partículas visibles
Dosis	2 mg/5 mL Cada 100 mL contienen 40 mg de salbutamol
Volumen de la presentación	100 mL
Presentación comercial	Frasco de vidrio ámbar para 120 mL con rosca de plástico de 28 mm de diámetro
Vía de administración	Oral
Indicación terapéutica	Alivio del broncoespasmo en padecimientos como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

**FARMACÉUTICOS KAYAF, S.A.****PROTOCOLO****Título:** Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE**Departamento:** Validación**Código:** PRO-VAL-LQO-007**Página:** 36 de 60**Fecha emisión:** 03/Ago/21**Vigencia:** 03/Ago/26**Concentración:** 2 mg/5 mL**Próxima revisión:** N/A

9.1.3. Especificaciones de calidad para producto terminado

Tabla 8. Especificaciones de producto terminado

Parámetro	Especificación
Aspecto	Líquido incoloro de olor y sabor a naranja, translucido y libre de partículas visibles
pH	5.0 – 7.0
Densidad	1.32 ± 0.01 g/mL
Viscosidad	185 - 195 cP
Llenado mínimo	El volumen neto promedio de 10 envases no es menor que la cantidad declarada en el marbete
Identificación	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de valoración para la muestra es similar al del estándar
Valoración	36 mg/100 mL – 44 mg/100 mL 90.00 % - 110.00 %
Límites microbianos	Recuento total de microorganismos aerobios: Máximo 200 ufc/g
	Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras: Máximo 20 ufc/g
	Staphylococcus aureus: Ausencia
	Pseudomonas aeruginosa: Ausencia
	Coliformes totales y Escherichia coli: Ausencia

**Título:** Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE**Departamento:** Validación**Código:** PRO-VAL-LQO-007**Página:** 37 de 60**Fecha emisión:** 03/Ago/21**Vigencia:** 03/Ago/26**Concentración:** 2 mg/5 mL**Próxima revisión:** N/A

9.2. Información del proceso

9.2.1. Formulación

Tabla 9. Formulación para la elaboración de jarabe de salbutamol.

Código	Ingrediente	Función	Proveedor	Cantidad unitaria (g) para 1 L jarabe	Cantidad por lote (g)
001	Sulfato de Salbutamol	Ingrediente activo	Merck	0.48	240.00
002	Sacarosa	Endulzante/Viscosante	Insko	500.00	250,000.00
003	Metilparabeno	Conservador	Insko	1.00	500.00
004	Propilparabeno	Conservador	Insko	0.20	100.00
005	Ácido cítrico monohidratado	Regulador de pH	Fexpo	1.00	500.00
006	Citrato de sodio	Regulador de pH	Fexpo	0.57	285.00
007	Sorbitol (Solución al 70%)	Agente estabilizador	Caklot	200.00	100,000.00
008	Saborizante de naranja	Saborizante	Caklot	0.44	220.00
009	Propilenglicol	Cosolvente	Insko	10.00	5,000.00
N/A	Agua purificada	Diluyente	-	-	Cbp 500 L

En el Anexo 2, se observan las vigencias de las técnicas de análisis de las materias primas utilizadas y el envase utilizado durante la fabricación del producto, así como información relacionada a la identificación y control dentro de la empresa.

9.2.2. Equipos

Tabla 10. Equipos involucrados en la elaboración de tabletas recubiertas de Valproato de magnesio.

Área	Equipo/ Instrumento	Código
Pesado	Balanza digital Ohaus	MTP-09
Mezclado	Bomba lobular Inoxpa	LQO-03
	Tanque Batch de 800 L	LQO-02
	Filtro Termofrigr	LQO-11
Llenado de líquidos	Llenadora lineal MaxPack	LQO-09
Acondicionamiento secundario	Encartonadora Kramer	ACO-01



Título: Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE

Departamento: Validación

Código: PRO-VAL-LQO-007

Página: 38 de 60

Fecha emisión: 03/Ago/21

Vigencia: 03/Ago/26

Concentración: 2 mg/5 mL

Próxima revisión: N/A

9.2.3. Diagrama de flujo del proceso de manufactura

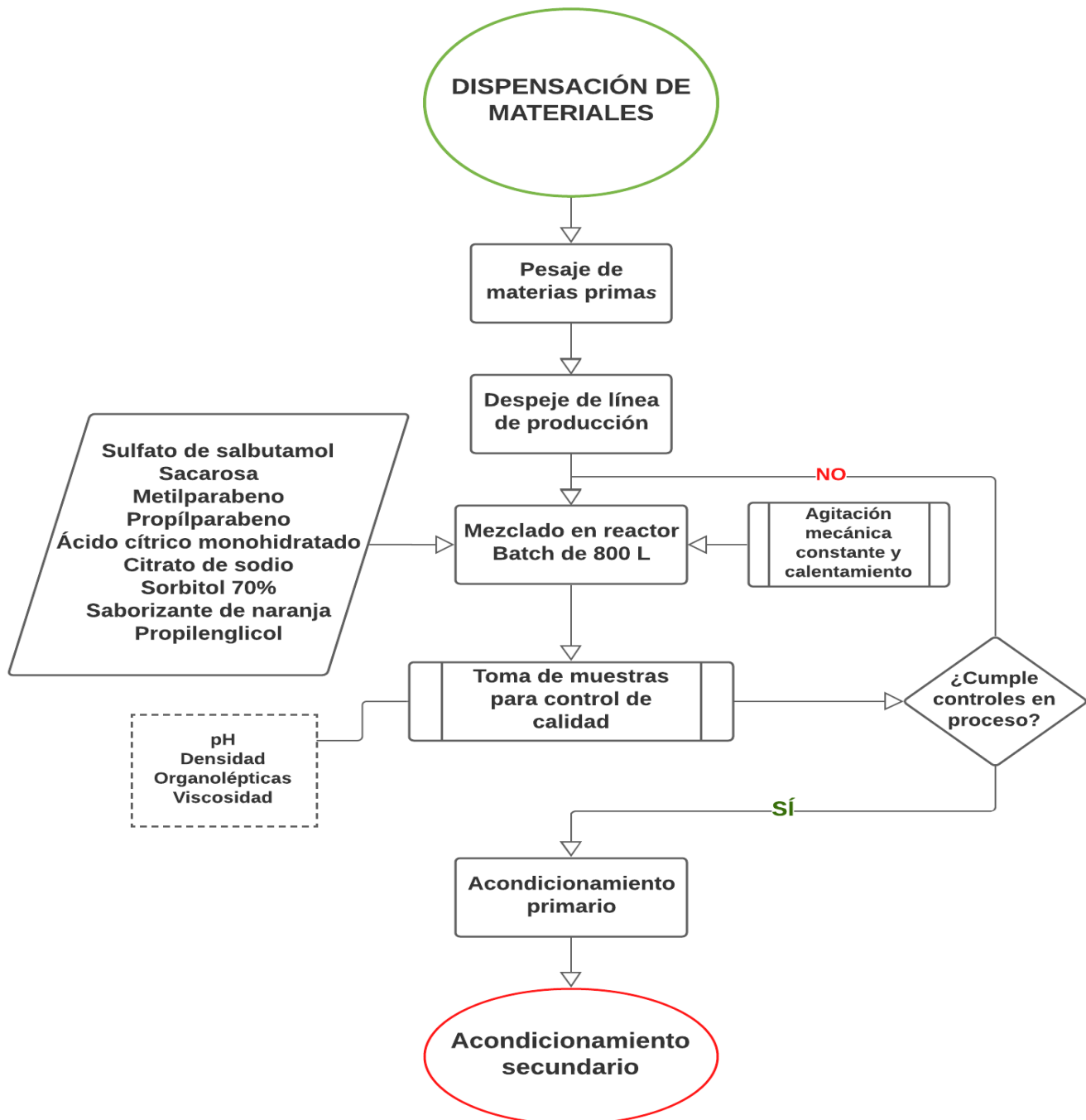


Figura 6. Diagrama de flujo del proceso de manufactura de Salbutamol jarabe 2 mg/5mL.



Título: Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE

Departamento: Validación

Código: PRO-VAL-LQO-007

Página: 39 de 60

Fecha emisión: 03/Ago/21

Vigencia: 03/Ago/26

Concentración: 2 mg/5 mL

Próxima revisión: N/A

9.2.4. Orden de adición de los ingredientes de la formulación

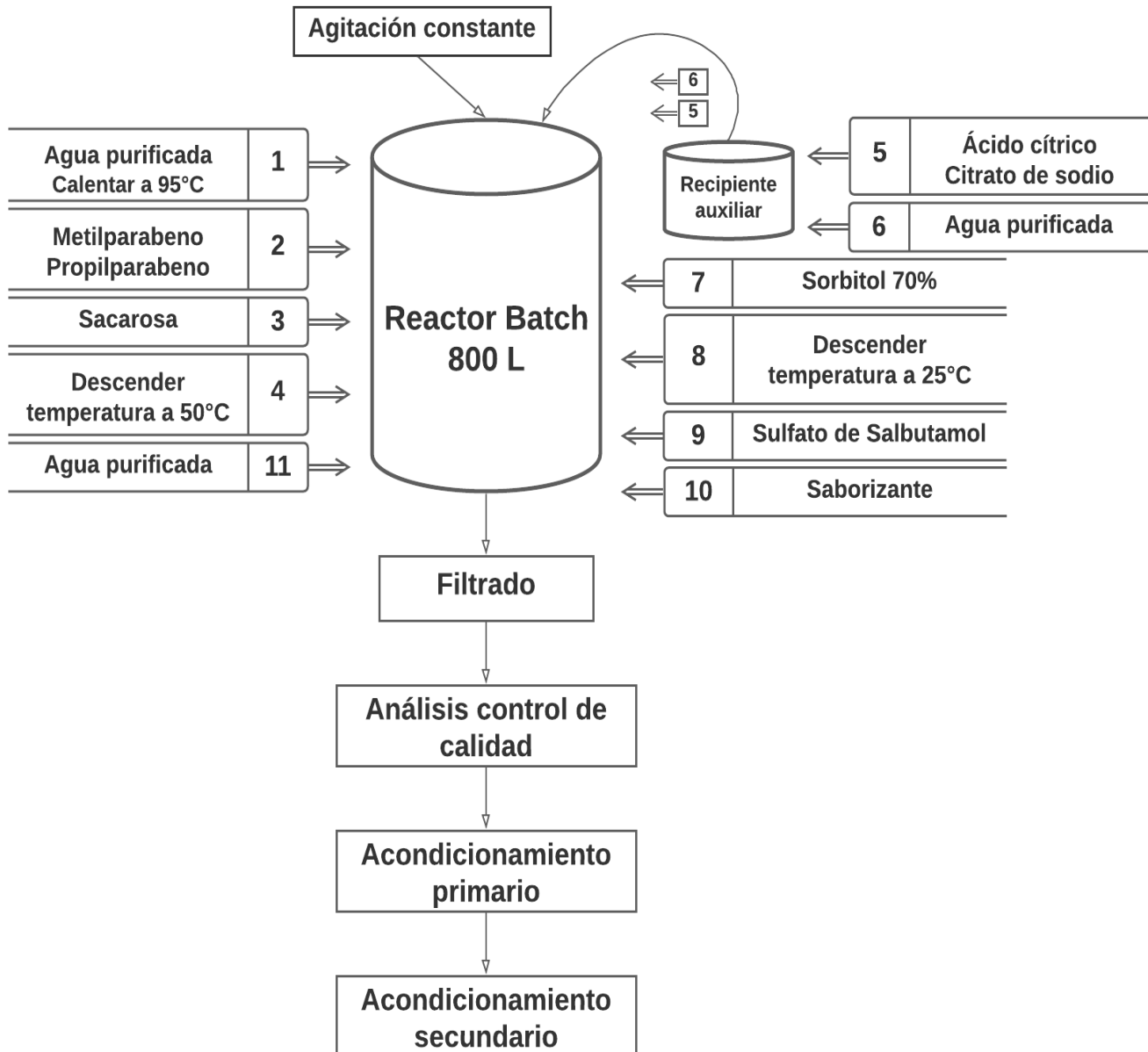


Figura 7. Orden de adición de materias primas durante el proceso de fabricación de Salbutamol jarabe 2 mg/5 mL.

**Título:** Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE**Departamento:** Validación**Código:** PRO-VAL-LQO-007**Página:** 40 de 60**Fecha emisión:** 03/Ago/21**Vigencia:** 03/Ago/26**Concentración:** 2 mg/5 mL**Próxima revisión:** N/A

9.3. Controles en proceso. Los controles en proceso que se llevarán a cabo durante la ejecución de este protocolo son los mismos que normalmente se hacen durante el proceso de manufactura de líquidos orales y están descritos en el PNO-LQO-OPE-001 “Proceso de fabricación y acondicionamiento de líquidos orales”, PNO-LQO-OPE-003 “Controles durante el proceso de acondicionamiento primario de líquidos orales” y PNO-LQO-OPE-007 “Controles durante el proceso de acondicionamiento secundario de líquidos orales”.

Tabla 11. Controles en proceso para la elaboración de Salbutamol jarabe 2 mg/5 mL.

Etapas	Controles en proceso	Especificación	Frecuencia
Mezclado	Aspecto	Líquido incoloro de olor y sabor a naranja, translúcido y libre de partículas visibles	Un solo muestreo al finalizar el mezclado
	pH	5.0 – 7.0	
	Viscosidad	185 - 195 cP	
	Densidad	1.32 ± 0.01 g/mL	
Envase	Control de llenado	210.00 – 212.00 g	Cada 30 minutos a 10 unidades
	Tapa en buen estado	Tapa colocada sin ocasionar ruptura y que el torque de cierre es completo	
	Anillo de seguridad	Está completo y no ha sido afectado o desprendido durante el proceso de tapado	
	Frasco en buen estado	No presenta abolladuras o que no se haya despostillado durante el cierre	
Encartonado	Impresión legible y libre de manchas	Clara, legible, no borrosa y con ausencia de manchas de tinta	Cada 2 horas a 10 unidades
	Codificación correcta y legible	Mensaje o codificado del lote y fecha de vencimiento del material corresponda a la orden de acondicionamiento del producto	
	Alineación correcta del texto	Que el texto se encuentre alineado y en el sitio correcto	
	Buen estado del cartón	Ausencia de abolladuras y colapsos del cartón	

10. ANÁLISIS DE RIESGO DEL PROCESO DE FABRICACIÓN

Para determinar las etapas críticas del proceso se utiliza la metodología de análisis de riesgo de acuerdo al PNO-VAL-OPE-016 “Análisis de riesgos para procesos de manufactura de formas farmacéuticas no estériles”, donde estas etapas serán las que tengan una calificación de riesgo alto,

**Título:** Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE**Departamento:** Validación**Código:** PRO-VAL-LQO-007**Página:** 41 de 60**Fecha emisión:** 03/Ago/21**Vigencia:** 03/Ago/26**Concentración:** 2 mg/5 mL**Próxima revisión:** N/A

como se observa en la tabla 12. Tales etapas críticas son las que se vigilan más estrechamente por medio de un monitoreo intenso de los atributos del producto en cuestión.

Los resultados de las mediciones se registran en los instructivos de manufactura y tablas de registro y estarán evaluados contra las especificaciones establecidas para cada prueba. Una vez que los registros de manufactura sean revisados por Dirección Técnica y de Calidad, se solicitará una copia para incluirla como parte del reporte de validación. Para facilitar la comprensión del análisis de riesgo es necesario describir las escalas de puntuación para severidad, ocurrencia y detectabilidad de los fallos mediante tablas y matrices que podrán revisarse en el anexo 3.

Tabla 12. Análisis de riesgos para las etapas del proceso de manufactura.

Etapa del proceso	Modo de falla potencial	Potencial efecto de falla	Severidad	Causas potenciales	Ocurrencia	Controles/Acciones disponibles	Detección	SRL	Nivel de riesgo
Pesaje	Error en el pesaje de materias primas	Producto fuera de especificaciones	8	Balanza descalibrada	2	Verificación del pesaje en materias primas	1	Alto	Moderado
Mezclado	Orden de adición de materias primas	Incumplimiento de atributos de calidad	8	Error del operador	2	Monitoreo constante del proceso	2	Alto	Alto
	Volumen final	Densidad fallida	8	Error del operador	1	Verificación del operador	2	Alto	Alto
	Tiempos de mezclado	Homogeneización incompleta del API	8	Error del operador	1	Verificación del operador	2	Alto	Alto
Envasado	Mal ajuste del tornillo micrométrico de la llenadora	Peso del contenido del frasco fuera de especificaciones	4	Mal ajuste de la llenadora	3	Verificación del tornillo micrométrico de control por parte del operador	2	Alto	Alto
Encartonado	Etiquetado, codificado y encartonado fuera de especificación	Producto con impresión incorrecta de lote y caducidad	4	Incumplimiento de la orden de acondicionamiento	2	Seguimiento de la orden de acondicionamiento	1	Alto	Moderado

**Título:** Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE**Departamento:** Validación**Código:** PRO-VAL-LQO-007**Página:** 42 de 60**Fecha emisión:** 03/Ago/21**Vigencia:** 03/Ago/26**Concentración:** 2 mg/5 mL**Próxima revisión:** N/A

10.1. Parámetros críticos del proceso de manufactura

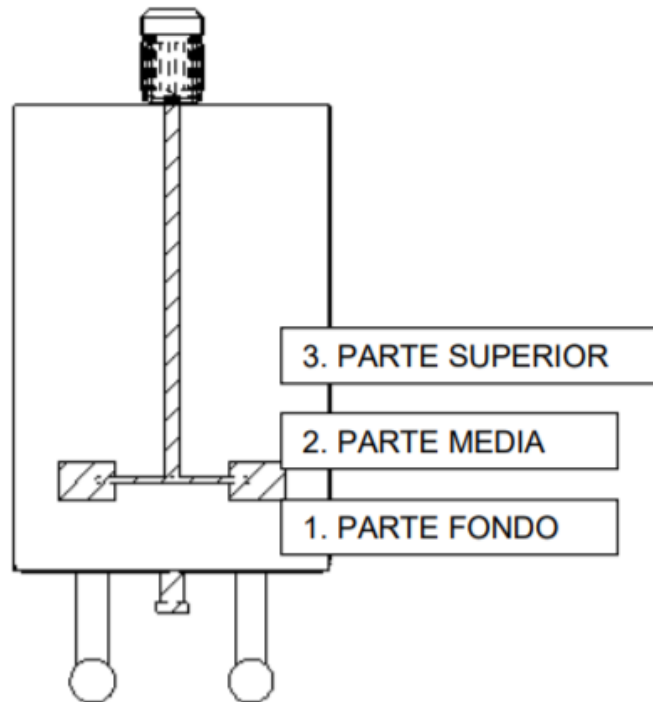
Con base en el análisis de riesgos, se consideraron como etapas críticas a las que se les calificó el nivel de riesgo como ALTO. Estas son: mezclado por el potencial fallo en el orden de adición de los ingredientes, así como el tiempo de mezclado y el volumen final de la preparación; y envasado por el potencial fallo en el mal ajuste de la envasadora que podría causar incumplimiento en la especificación de llenado mínimo. En la Tabla 13 se muestran los atributos del producto que, como consecuencia de lo anterior, deben monitorearse más intensamente para medir si tales etapas determinadas como críticas se encuentran controladas y por ende el proceso es confiable y reproducible.

Tabla 23. Parámetros críticos del proceso y atributos de calidad del producto.

Etapa	Parámetros del proceso		Atributos de calidad del producto		
	Parámetro	Especificación	Parámetro	Especificación	Criterio de aceptación
Mezclado	Orden de adición de los ingredientes	Según el instructivo de manufactura del producto	Valoración del API	36 mg/100 mL – 44 mg/100 mL	Todos los resultados deben de cumplir con las especificaciones fijadas
	Volumen final de la preparación del lote	500 L	Densidad	1.32 ± 0.01 g/mL	
			pH	5.0 – 7.0	
			Viscosidad	185 - 195 cP	
Tiempos de mezclado para cada etapa del mezclado	Según el instructivo de manufactura del producto	Valoración del API	36 mg/100 mL – 44 mg/100 mL		
Envasado	Ajuste de tornillo micrométrico de la llenadora	Ajustar para otorgar 100 mL	Peso del frasco con jarabe	210.0 – 212.00 g	

10.2. Plan de muestreo y análisis

En la tabla 14 se describe el plan de muestreo que se deberá seguir para la presente validación, para la valoración del ingrediente activo se tomarán 10 muestras de 10 mL cada una en los lugares de muestreo que se exponen en la figura 3. Para el muestreo de controles en proceso se procederá de acuerdo a lo establecido en el instructivo de manufactura.

**Título:** Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE**Departamento:** Validación**Código:** PRO-VAL-LQO-007**Página:** 43 de 60**Fecha emisión:** 03/Ago/21**Vigencia:** 03/Ago/26**Concentración:** 2 mg/5 mL**Próxima revisión:** N/A*Figura 8. Puntos de muestreo para el reactor batch de 800 L.**Tabla 14. Plan de muestreo para el proceso de fabricación*

Etapas	Parámetro de control	Punto de muestreo	Tamaño de muestra	Técnica de análisis (código)
Mezclado	Densidad	Reactor batch de 800 L	10 muestras de 100 mL tomadas de la parte del fondo, media y superior del reactor de 800 L	TCA-CFQ-OPE-014
	pH			
	Viscosidad		10 muestras de 10 mL tomadas de la parte del fondo, media y superior del reactor de 800 L	TCA-CFQ-OPE-007
	Valoración del API			
Envasado	Peso del frasco con jarabe	Llenadora de líquidos	Un frasco de 100 mL cada 15 minutos durante el proceso de envase	TCA-LQO-OPE-006

**Título:** Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE**Departamento:** Validación**Código:** PRO-VAL-LQO-007**Página:** 44 de 60**Fecha emisión:** 03/Ago/21**Vigencia:** 03/Ago/26**Concentración:** 2 mg/5 mL**Próxima revisión:** N/A

11. MÉTODOS DE ANÁLISIS

Para que los resultados de los controles en proceso y producto terminado sean confiables será necesaria la revisión de la validación de los métodos analíticos que serán utilizados para el análisis de las muestras.

Tabla 15. Verificación de la validación de los métodos analíticos necesarios para el análisis de las muestras.

Prueba	Código del método de análisis	Técnica	¿Validación vigente?
Valoración del API	TCA-CFQ-OPE-041	HPLC	
Densidad	TCA-CFQ-OPE-042	Picnómetro	
Viscosidad		Viscosímetro	
pH		Potenciómetro	

12. CRITERIOS PARA LA ACEPTACIÓN DE LA VALIDACIÓN DEL PROCESO

12.1. Criterios estadísticos

12.1.1. Cálculos de estadística básica

Los cálculos de estadística básica consisten en la representación cuantitativa de atributos de producto que miden etapas críticas, los cuales son el promedio (\bar{x}) y el coeficiente de variación (%CV), los cuales ayudan a comprender la variación en los datos generados. Los criterios de aceptación para estos son que el promedio se encuentre siempre dentro de las especificaciones del atributo y que el coeficiente de variación sea $\leq 5\%$.

12.1.2. Cartas o gráficos de control

Se realizarán gráficos o cartas de control para los parámetros de densidad, pH, viscosidad y peso del frasco con jarabe, los cuales sirven para visualizar que los datos se encuentran dentro de los límites de control establecidos de manera cualitativa.

12.1.3. Índice de capacidad

Para determinar el índice de capacidad serán analizados y evaluados los valores de viscosidad y el peso de frascos. Lo anterior permite establecer si el proceso es capaz de generar consistente y reproduciblemente, productos que cumplen con las especificaciones previstas.

El índice C_p estima la capacidad potencial del proceso para cumplir con especificaciones o variación tolerada para el proceso, por otra parte el índice de capacidad real del proceso C_{pk} es una versión corregida del C_p que si toma en cuenta el centrado del proceso, ya que no toma en cuenta la media del proceso, y se calculan de la siguiente manera:



Título: Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE

Departamento: Validación

Código: PRO-VAL-LQO-007

Página: 45 de 60

Fecha emisión: 03/Ago/21

Vigencia: 03/Ago/26

Concentración: 2 mg/5 mL

Próxima revisión: N/A

$$C_p = \frac{ES - EI}{6\sigma}$$

Donde:

 C_p = Índice de capacidad

ES = Especificación superior

EI = Especificación inferior

 σ = Desviación estándar del procesoPara el cálculo del índice de capacidad real del proceso C_{pk} :

$$C_{pk} = \text{Mínimo} \left[\frac{\mu - EI}{3\sigma}, \frac{\mu - ES}{3\sigma} \right]$$

Donde:

 μ = Media del proceso C_{pk} = Índice de capacidad real del proceso

Para que el proceso de manufactura cumpla con las especificaciones de reproducibilidad, consistencia y robustez, el valor de C_{pk} tendrá que ser ≥ 1.33 . En la tabla 16 se muestra la categorización de procesos de manufactura de acuerdo a su índice de capacidad C_p .

Tabla 16. Valores de C_p y su interpretación.

Valor del índice C_p	Clase o categoría del proceso	Interpretación
$C_p \geq 2$	Clase mundial	Se tiene calidad Seis Sigma.
$C_p > 1.33$	1	Adecuado
$1 < C_p < 1.33$	2	Parcialmente adecuado, requiere de un control estricto.
$0.67 < C_p < 1$	3	No adecuado para el trabajo. Es necesario un análisis del proceso. Requiere de modificaciones serias para alcanzar una calidad satisfactoria.
$C_p < 0.67$	4	No adecuado para el trabajo. Requiere de modificaciones muy serias.

Nota: Si el $C_{pk} < C_p$ entonces una vez que se centre el proceso se tendrá la clase de proceso que se indica

Para efectos del presente estudio de validación, se toma como criterios de aceptación que $C_{pk} < C_p$ y el valor de $C_p > 1.33$.

**Título:** Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE**Departamento:** Validación**Código:** PRO-VAL-LQO-007**Página:** 46 de 60**Fecha emisión:** 03/Ago/21**Vigencia:** 03/Ago/26**Concentración:** 2 mg/5 mL**Próxima revisión:** N/A

12.2. Resultados de controles en proceso

Todos los resultados de los controles en proceso para los tres lotes objeto del estudio de validación deben estar dentro de los criterios de aceptación.

12.3. Resultados de controles a producto terminado

Todos los resultados de los controles a producto terminado para los tres lotes objeto del estudio de validación deben estar dentro de los criterios de aceptación.

13. DESVIACIONES

Las desviaciones ocurridas durante la ejecución del protocolo, conforme a lo descrito en los procedimientos PNO-ASC-OPE-003 "Manejo de desviaciones" y PNO-ASC-OPE-006 "Manejo de acciones correctivas y/o preventivas" serán documentadas sustentando sus causas en el respectivo formato.

14. REPORTE

Registrar los resultados, observaciones y conclusiones obtenidas en la validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE, generando el reporte correspondiente, el cual debe contener los siguientes puntos:

- Firmas de elaboración, revisión y autorización
- Índice
- Objetivo
- Introducción
- Alcance
- Análisis de resultados
- No Conformidades
- Conclusiones
- Recomendaciones
- Dictamen
- Referencias
- Anexos

Siguiendo la metodología descrita en el protocolo PNO-VAL-OPE-019 "Elaboración de reportes de resultados de protocolos de validación de procesos de manufactura de productos no estériles".



FARMACÉUTICOS KAYAF, S.A.

PROTOCOLO

Título: Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE

Departamento: Validación

Código: PRO-VAL-LQO-007

Página: 47 de 60

Fecha emisión: 03/Ago/21

Vigencia: 03/Ago/26

Concentración: 2 mg/5 mL

Próxima revisión: N/A

15. REVALIDACIÓN

En caso de realizarse algún cambio al proceso de manufactura validado se estudiará el impacto sobre la validación con el procedimiento PNO-ASC-OPE-010 “Control de cambios” y se realizará la revalidación pertinente en caso de que sea necesario. Si no se requiere revalidar, se justificará y documentará en el correspondiente control de cambios. En todo caso se debe revalidar una vez se cumpla el periodo de validez de 5 años.

16. REVISIÓN DEL ESTADO VALIDADO

Anualmente al reporte de validación se anexarán los reportes de verificación del estado validado referente al presente proceso de producción, siguiendo los lineamientos marcados en el procedimiento PNO-ASC-OPE-017 “Ejecución y reporte de revisión del estado validado para procesos de manufactura de productos no estériles”.



FARMACÉUTICOS KAYAF, S.A.

PROTOCOLO

Título: Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE

Departamento: Validación

Código: PRO-VAL-LQO-007

Página: 48 de 60

Fecha emisión: 03/Ago/21

Vigencia: 03/Ago/26

Concentración: 2 mg/5 mL

Próxima revisión: N/A

17. REFERENCIAS

- 17.1. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos
- 17.2. The United States Pharmacopeia 39 Dosage Forms. Rockville, MD, The United States Pharmacopeial Convention, Inc, 2016.
- 17.3. CHALONER-LARSSON, Gillian; ANDERSON, Roger; EGAN Anik. Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF).
- 17.4. Validation of Pharmaceutical Processes, Third Edition: Pages 703– 708; Validation in a Small Pharmaceutical Company 2007
- 17.5. Validation of Pharmaceutical Processes, Third Edition: Pages 11– 26; Validation and Facility Design 2007
- 17.6. Validation of Pharmaceutical Processes, Third Edition: Pages 417– 427; Validation of Oral/Topical Liquids and Semisolids 2007
- 17.7. FDA. Código de regulaciones federales: Título 21, capítulo 1, subcapítulo C, apartado 211 “Buenas prácticas de fabricación para productos farmacéuticos terminados”. Recuperado el 20 de junio del 2020 de <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>
- 17.8. FDA. Guidance for industry: Process Validation: General Principles and Practices. Recuperado de <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Process-Validation--General-Principles-and-Practices.pdf>
- 17.9. Haider, S. (2002). Pharmaceutical Master Validation Plan. St. Lucie Press:USA.
- 17.10. Haider, S. (2006). Validation Standard Operating Procedures. 2nd. ed. Taylor&Francis:USA
- 17.11. ICH."ICH Topic Q 2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology" Recuperado de https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-2-r1-validation-analytical-procedures-text-methodology-step-5_en.pdf
- 17.12. Calidad Total y Productividad, Tercera edición: Páginas 165-175; Índices de capacidad de procesos Humberto Gutiérrez Pulido 2010
- 17.13. PLM-VAL-OPE-00. Plan maestro de validación. Fecha de aplicación 04/Ene/21.
- 17.14. PNO-DOC-OPE-001 No. de revisión 02, Elaboración y control de documentos. Fecha de aplicación 02/Ene/18.



FARMACÉUTICOS KAYAF, S.A.

PROTOCOLO

Título: Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE

Departamento: Validación

Código: PRO-VAL-LQO-007

Página: 49 de 60

Fecha emisión: 03/Ago/21

Vigencia: 03/Ago/26

Concentración: 2 mg/5 mL

Próxima revisión: N/A

- 17.15.** PNO-VAL-OPE-001. No. De revisión 01, Validación de procesos de manufactura. Fecha de aplicación 07/Jul/20
- 17.16.** PNO-CCA-OPE-008 No. de revisión 02, Codificación de documentos generados por el Departamento de Control de Calidad. Fecha de aplicación 26/Feb/19.
- 17.17.** PNO-VAL-OPE-011. Proceso de fabricación y envase de productos líquidos orales, No. de revisión 01. Fecha de aplicación Sep/18.
- 17.18.** PNO-CCA-OPE-017. Inspección, muestreo y aprobación de materias primas y material de envase y empaque, No. De revisión 03. Fecha de aplicación Mar/19
- 17.19.** PNO-CCA-OPE-011. Muestreo, análisis y aprobación de productos en proceso y terminado. No. de revisión 01. Fecha de aplicación Dic/20

**FARMACÉUTICOS KAYAF, S.A.****PROTOCOLO****Título:** Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE**Departamento:** Validación**Código:** PRO-VAL-LQO-007**Página:** 50 de 60**Fecha emisión:** 03/Ago/21**Vigencia:** 03/Ago/26**Concentración:** 2 mg/5 mL**Próxima revisión:** N/A

18. ANEXOS

18.1. Lista de verificación del cumplimiento de buenas prácticas de manufactura, documentación y almacenamiento

Tabla 17. Verificación del cumplimiento de BPM, BPD y BPA.

Ítem	Requisito	Cumple/No cumple
<i>General</i>		
1	Se dispone de personal, instalaciones y equipos adecuados para los controles durante el proceso de producción	
2	Se dispone de infraestructura y espacio apropiado (ubicadas, designadas, construidas, adaptadas y mantenidas)	
3	El ambiente de las instalaciones ofrece el mínimo riesgo de contaminación de materiales o productos.	
<i>Almacenamiento</i>		
4	Se dispone de almacenamiento y transporte apropiado de materias primas y producto	
5	Las áreas de almacenamiento tienen la capacidad suficiente para permitir el almacenamiento ordenado de las diversas categorías de materiales y productos; y estos están las áreas debidamente identificadas	
6	En los lugares de recepción y despacho los productos y materiales están separados y protegidos de la intemperie	
<i>Documentación</i>		
7	La documentación del sistema de garantía de calidad relaciona todos los aspectos de las Buenas Prácticas de Manufactura	
8	Se asegura la disponibilidad de los datos necesarios para la validación, revisión y análisis estadístico	
9	Los documentos son aprobados, firmados y fechados por las personas autorizadas	
10	Se dispone de procedimientos e instrucciones aprobados	
11	Ningún documento es modificado sin la autorización y aprobación	
12	Durante la fabricación se llevan a cabo registros de todo el proceso, información que debe ser fácil de encontrar	
13	Se evidencia en los registros que los procedimientos se han realizado cumpliendo con la cantidad y calidad prevista	
14	Los formatos y los registros de los datos son claros, legibles e indelebles	
15	Los registros se almacenan adecuadamente contando con un sistema para que solo las personas autorizadas tengan acceso a ellos	
16	Los procedimientos se encuentran claramente definidos	
17	Se siguen los procedimientos adecuadamente y se registran los cambios cuando es necesario	
<i>Equipos</i>		
18	Los equipos están ubicados, diseñados, construidos, adaptados y mantenidos de conformidad con las operaciones que se llevan a cabo; y dichos equipos son	



FARMACÉUTICOS KAYAF, S.A.

PROTOCOLO

Título: Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE

Departamento: Validación

Código: PRO-VAL-LQO-007

Página: 51 de 60

Fecha emisión: 03/Ago/21

Vigencia: 03/Ago/26

Concentración: 2 mg/5 mL

Próxima revisión: N/A

	propios de las áreas, para evitar su traslado entre áreas.	
19	La ubicación de los equipos dentro de cada área facilita la limpieza y mantenimiento	
20	Se cuenta con un cronograma fijo de calibración de balanzas e instrumentos de calibración	
21	Se cuenta con un cronograma de mantenimiento preventivo de equipos y sistemas de apoyo crítico	
22	Las partes de los equipos que tienen contacto con los productos están fabricadas de materiales que no son reactivos y afectan el producto	
23	Se cuentan con protocolos y reportes de calificación instalación, operación y desempeño de los equipos	
24	Los equipos y demás utensilios son limpiados y desinfectados en intervalos adecuados	
25	Se cuenta con procedimientos escritos para la limpieza y el mantenimiento de los equipos	
26	Existe un procedimiento para la identificación de equipos sucios en mantenimiento o uso	
27	Se dispone de procedimientos específicos para la adecuada operación de cada equipo	
<i>Instalaciones</i>		
28	Las instalaciones están ubicadas, construidas, adaptadas y mantenidas en función de las operaciones que se llevan a cabo	
29	Las instalaciones permiten una limpieza adecuada y orden específico	
30	Las instalaciones se mantienen en un estado de limpieza cuando se genera polvo por las materias primas	
31	Las operaciones de manufactura se realizan en áreas clasificadas y acorde al riesgo de contaminación (por partículas viables y no viables) y el grado de limpieza que requiere cada operación de manufactura	
32	Se cuenta con condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación que no influye negativamente sobre el producto y los equipos	
33	Se cuenta con programas de prevención contra plagas y roedores	
34	Están diseñadas las instalaciones para asegurar el flujo lógico de materiales y personal que prevenga la contaminación y confusión de los productos, y los mismos están controlados por planos aprobados	
35	Las áreas de descanso y refrigerio están separadas de las áreas técnicas	
36	Los vestidores, áreas de limpieza y de aseo personal deben ser accesibles y adecuadas a la cantidad de personal	
37	Los baños no se comunican con áreas de producción o almacenamiento	
38	Los talleres de mantenimiento están separados de áreas de producción o almacenamiento	
39	Las áreas de almacenamiento tienen la capacidad suficiente para almacenar ordenada y apropiadamente materias primas y producto	
40	Las áreas de almacenamiento son higiénicas y con temperaturas adecuadas	
41	Las áreas de almacenamiento están protegidas de condiciones especiales de temperatura y humedad	

**Título:** Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE**Departamento:** Validación**Código:** PRO-VAL-LQO-007**Página:** 52 de 60**Fecha emisión:** 03/Ago/21**Vigencia:** 03/Ago/26**Concentración:** 2 mg/5 mL**Próxima revisión:** N/A

42	Las áreas de cuarentena son respectivamente identificadas y tienen acceso limitado al personal	
43	Se cuenta con áreas de muestreo para materiales impidiendo contaminación	
44	Se cuenta con áreas destinadas al pesaje con dispositivos de control de ambiente	
45	Las áreas de producción son instalaciones independientes y autónomas para la fabricación de los productos	
46	Las instalaciones de producción están ubicadas en un orden lógico y acorde con la secuencia del proceso	
47	Las áreas de producción cuentan con sistema de extracción localizada de polvos	
48	Las áreas de producción cuentan con sistema de extracción localizada de polvos	
49	Las superficies interiores del área de producción son lisas con terminados suaves sin grietas ni aberturas, no desprenden partículas, permiten una fácil y eficaz limpieza, y desinfección	
50	Las áreas de producción están ventiladas con instalaciones de control de aire adecuadas a los productos que en ella se manipulan, de acuerdo a las operaciones realizadas y al medio ambiente externo	
51	Las cañerías, artefactos lumínicos, puntos de ventilación y otros servicios no presentan dificultad para la limpieza del área	
52	Se encuentran las áreas de los laboratorios de control de calidad separadas de las áreas de producción	
53	El laboratorio de control de calidad está dotado con equipos e instrumentos adecuados a los métodos de prueba ejecutados	
54	Las instalaciones de control de calidad tienen un espacio adecuado para almacenar muestras, patrones, lavado de materiales y registros	
55	Las instalaciones de control de calidad cuentan con una adecuada ventilación	
56	Los laboratorios de microbiología cuentan con instalaciones independientes	
Materiales		
57	Se dispone de materiales, envases y etiquetas correctas	
58	Todos los materiales que entran a la empresa son sometidos a cuarentena antes de que ingresen a producción o se autorice su uso	
59	Se verifica que todas las materias primas cuentan con envase y sello sin alteraciones, al entrar a la empresa	
60	Se etiquetan adecuadamente las materias primas (nombre, lote del proveedor, condición y fecha de caducidad)	
61	Todas las materias primas son autorizadas por control de calidad para su uso	
62	El material de envase debe ser transportado y almacenado en contenedores cerrados dentro de la empresa	
63	Se mantiene en cuarentena los productos terminados antes de su venta	
64	Los productos retirados del mercado se identifican y almacenan adecuadamente	
65	Se eliminan los productos provenientes del mercado a menos que se encuentre que su calidad es satisfactoria	
66	Los reactivos preparados en el laboratorio siguen los procedimientos escritos y son etiquetados debidamente	
67	Los patrones de referencia son almacenados bajo la responsabilidad de una persona designada y bajo las condiciones indicadas por el fabricante	

**FARMACÉUTICOS KAYAF, S.A.****PROTOCOLO****Título:** Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE**Departamento:** Validación**Código:** PRO-VAL-LQO-007**Página:** 53 de 60**Fecha emisión:** 03/Ago/21**Vigencia:** 03/Ago/26**Concentración:** 2 mg/5 mL**Próxima revisión:** N/A

68	Los patrones secundarios son basados en los patrones de referencia oficiales	
<i>Personal</i>		
69	Se dispone de personal adecuadamente calificado para efectuar los procedimientos	
70	Todos el personal comprende las responsabilidades asignadas según su perfil de cargo	
71	Se cuenta con un organigrama y especificación de las tareas para el personal	
72	Se cuentan con programas de capacitación y entrenamiento inicial y continuado evaluando la efectividad de los mismos	
73	Se cuenta con registros de capacitación y entrenamiento del personal	
74	Se cuenta con medidas para evitar el ingreso de personal no autorizado a áreas técnicas	
75	El jefe de producción es profesional en química farmacéutica	
76	El jefe de control de calidad es profesional en química farmacéutica	
77	Se llevan a cabo periódicamente exámenes médicos y de inspección visual al personal	
78	El personal viste con ropa adecuada y esterilizada para el ingreso a la planta	
79	El personal es provisionado de ropa de trabajo adecuada incluyendo los elementos de protección	
80	Se cuenta con la cantidad suficiente de personal para las actividades requeridas	
81	Existen instructivos para el personal respecto a la higiene, protección personal y demás procedimientos	
<i>Producción</i>		
82	Los procesos se llevan a cabo estrictamente con los procedimientos establecidos, y autorización de comercialización, con el objetivo de obtener productos de la calidad requerida	
83	Se efectúan controles de rendimiento a la producción	
84	Las operaciones de cada producto se realizan en diferentes áreas y no se llevan a cabo simultáneamente	
85	Existe vestuario específico para el ingreso al área de producción	
<i>Saneamiento e higiene</i>		
86	Se cuenta con un programa para verificar que el personal tenga un estado de salud e higiene adecuado	
87	Existe un programa de saneamiento e higiene para eliminar posibles fuentes de contaminación (personal, instalaciones, equipos, instrumentos, materiales, productos de limpieza y desinfección)	
88	Se cuenta con un sistema de tratamiento de agua potable	
89	El sistema de tratamiento de agua tiene diagrama, planos de red de distribución y puntos de muestreo	
<i>Validación</i>		
90	Existe un plan maestro de validaciones	
91	Se cuenta con protocolos aprobados e informes que reportan resultados y conclusiones	
92	Las actividades de validación son registradas por medio de protocolos aprobados	



FARMACÉUTICOS KAYAF, S.A.

PROTOCOLO

Título: Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE

Departamento: Validación

Código: PRO-VAL-LQO-007

Página: 54 de 60

Fecha emisión: 03/Ago/21

Vigencia: 03/Ago/26

Concentración: 2 mg/5 mL

Próxima revisión: N/A

93	Se ejecutan actividades de validación de procesos de fabricación	
94	Se ejecutan actividades de validación de procedimientos de limpieza	
95	Se ejecutan actividades de validación de metodologías analíticas	
96	Los resultados obtenidos de las actividades estipuladas en los protocolos son reportados por medio de informes aprobados	
97	Las modificaciones realizadas a los procesos de fabricación son demostradas mediante validación de procesos	
98	Los sistemas para procesamiento de datos son validados	

C = Cumple NC = No cumple N/A = No aplica

**FARMACÉUTICOS KAYAF, S.A.****PROTOCOLO****Título:** Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE**Departamento:** Validación**Código:** PRO-VAL-LQO-007**Página:** 55 de 60**Fecha emisión:** 03/Ago/21**Vigencia:** 03/Ago/26**Concentración:** 2 mg/5 mL**Próxima revisión:** N/A**18.2. Control de materias primas e insumos utilizados durante el proceso de fabricación***Tabla 18. Vigencia y control de materias primas e insumos para el proceso de manufactura.*

Materia prima/Insumo	No. De control	Lote	Técnica de análisis	Fabricante	Caducidad	¿Materia prima aprobada?
Sulfato de Salbutamol	81655A	2468459	TCA-CFQ-OPE-001	Merck	Jun/23	
Sacarosa	33458P	0842187	TCA-CFQ-OPE-016	Insko	Ene/22	
Metilparabeno	10349I	0648296	TCA-CFQ-OPE-029	Insko	Dic/21	
Propilparabeno	19298L	79246569	TCA-CFQ-OPE-008	Insko	Oct/22	
Ácido cítrico monohidratado	06879S	6494	TCA-CFQ-OPE-006	Fexpo	Abr/22	
Citrato de sodio	4L9726	789125	TCA-CFQ-OPE-005	Fexpo	Jul/23	
Sorbitol (Solución al 70%)	264T91	927744	TCA-CFQ-OPE-031	Caklot	Nov/24	
Saborizante de naranja	57976K	26792	TCA-CFQ-OPE-011	Caklot	Sep/23	
Propilenglicol	9645O	67117	TCA-CFQ-OPE-007	Insko	Nov/21	
Frasco de vidrio color ámbar de 100 mL	55434F	1035	TCA-CFQ-OPE-007	ViniMex	N/A	



Título: Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE

Departamento: Validación

Código: PRO-VAL-LQO-007

Página: 56 de 60

Fecha emisión: 03/Ago/21

Vigencia: 03/Ago/26

Concentración: 2 mg/5 mL

Próxima revisión: N/A

18.3. Escalas y matrices del AMEF para el análisis de riesgos de los procesos de producción de Farmacéuticos KAYAF, S.A.

Tabla 19. Escala de clasificación de la severidad del fallo.

Escala	Categoría	Descripción
1	Menor	No se produce ninguna reacción adversa. Falla difícilmente detectable para el cliente.
2	Moderada	Defecto a los productos que es poco probable que causen alguna reacción adversa de salud, pero que lleva al incumplimiento de alguna especificación de fabricación.
4	Mayor	Una situación en la que el uso o la exposición a un producto pueden causar consecuencias adversas para la salud de carácter temporal o médicamente reversibles.
8	Severa	Una situación en la que hay una probabilidad razonable de que el uso o la exposición al producto causarán graves consecuencias para la salud o la muerte. Posibilidad de retirar el producto del mercado.

Tabla 20. Escala de clasificación de la probabilidad de ocurrencia del fallo.

Escala	Categoría	Descripción
1	Remota	Muy poco probable que suceda (< 0.1% de las unidades)
2	Ocasional	Posible caso aislado. Se espera que suceda con poca frecuencia (< 1% y > 0.1% de las unidades)
3	Moderada	Se espera que ocurra con relativa frecuencia (< 10% y > 1% de las unidades)
4	Regular	Se espera que ocurra frecuentemente (> 10% de las unidades)

Categorizando las probabilidades y severidades de los fallos se calculará el Nivel de Riesgo de Seguridad (SRL) multiplicando los índices de ocurrencia y severidad como se observan en la matriz de la tabla X.

Tabla 21. Matriz de evaluación del nivel de riesgo de seguridad (SRL).

		Severidad (S)			
		Menor (1)	Moderada (2)	Mayor (4)	Severa (8)
Ocurrencia (O)	Remota (1)	1	2	4	8
	Ocasional (2)	2	4	8	16
	Moderada (3)	3	6	12	24
	Regular (4)	4	8	16	32

Nivel de riesgo de seguridad (SRL)	Bajo	(1)	Moderado	(2)	Alto	(3)
------------------------------------	------	-----	----------	-----	------	-----

**Título:** Validación del proceso de producción SALBUTAMOL® JARABE**Departamento:** Validación**Código:** PRO-VAL-LQO-007**Página:** 57 de 60**Fecha emisión:** 03/Ago/21**Vigencia:** 03/Ago/26**Concentración:** 2 mg/5 mL**Próxima revisión:** N/A

Se puede observar en la tabla 1 que a raíz de la categorización del nivel de riesgo de seguridad se le asigna un valor numérico si este es bajo, moderado o alto, que van desde el 1 al 3, para finalmente relacionar esto, con la probabilidad de detección del fallo y así evaluar el nivel del riesgo por cada fallo categorizado. Donde en la tabla X se observa la clasificación de la probabilidad de detección del fallo.

Tabla 22. Escala de clasificación de la probabilidad de detección del fallo.

Escala	Categoría	Descripción
1	Alta	La falla siempre se puede detectar y será detectada mediante monitoreo automático, solución técnica disponible.
2	Moderada	El defecto puede ser supervisado (control semiautomático o manual). Trabajo rutinario con control estadístico. Probabilidad media de detección del defecto.
3	Baja	Muy probablemente la falla se pase por alto, antes de la utilización del producto.

Tabla 23. Evaluación del nivel del riesgo.

		Nivel de riesgo de seguridad (SRL)		
		Bajo (1)	Moderado (2)	Alto (3)
Detección (D)	Alta (1)	1	2	3
	Moderada (2)	2	4	6
	Baja (3)	3	6	9

Nivel de riesgo	Bajo	(1)	Moderado	(2)	Alto	(3)
-----------------	------	-----	----------	-----	------	-----

7. Conclusiones

Se logró elaborar un documento monográfico relacionado a la validación de procesos de producción para forma farmacéutica líquida, recabando información actualizada, con la finalidad de guiar al alumno que curse el módulo de Aseguramiento de la calidad en la industria químico-farmacéutica durante su proceso de enseñanza-aprendizaje.

Por otro lado, se generó un protocolo de validación del proceso de producción de un jarabe, para facilitar que el alumno que curse el módulo de Aseguramiento de la calidad en la industria químico-farmacéutica comprenda la estructura y el contenido de este documento.

8. Recomendaciones

Debido a que no se pudieron conseguir datos de procesos simulados con los que se pudieran generar gráficas de control en los programas especializados como Statgraphics y/o Minitab, o el análisis estadístico pertinente, se recomienda ampliar la monografía con ejemplos tipo de estos análisis estadísticos.

Finalmente se recomienda ampliar la investigación con ejemplos e información de algunas otras formas farmacéuticas, tanto líquidas, sólidas, semisólidas, etc., para lograr elaborar un documento más completo.

9. Bibliografía

- 9.1. Agalloco, JP y Carleton, FJ (Eds.). (2008). Validación de procesos farmacéuticos. Informa Medical. pp. 11 – 27.
- 9.2. Baker, N. (2018). Quality Risk Management (QRM). In: Pharmaceutical Quality by Design: A Practical Approach. (1a. ed., p. 12, 15, 17-18, 21, 23-24). United Kingdom: John Wiley & Sons, Inc.
- 9.3. Bouwman-Boer. Y., & Andersen, L.M., (2009). Quality Risk Management. In Practical Pharmaceutics: An International Guideline for the Preparation, Care and Use of Medicinal Products (1a. ed., p. 424-428, 430, 432, 424). Switzerland: Springer.
- 9.4. CIPAM. (2006). Buenas Prácticas de Validación (Primera ed.). México. Obtenido de <http://online.fliphtml5.com/xruk/saqf/#p=6>
- 9.5. European Medicines Agency. (2016). Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory. Recuperado el 10 de Junio de 2021
- 9.6. CHALONER-LARSSON, Gillian; ANDERSON, Roger; EGAN Anik. Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF).
- 9.7. Food and Drug Administration. (2011). Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices. Obtenido de <https://www.fda.gov/media/71021/download>.
- 9.8. Gutiérrez, H., & de la Vara, R. (2013). Control estadístico de la calidad y Seis Sigma. Tercera edición, México: McGraw-Hill/Interamericana Editores, S.A. DE C.V., pp. 213-214, 382, 384-391.
- 9.9. Gutiérrez Pulido, H. (2006). Calidad y productividad. McGraw-Hill Interamericana
- 9.10. Haider, S. (2002). Pharmaceutical Master Validation Plan. St. Lucie Press:USA.
- 9.11. Haider, S. (2006). Validation Standard Operating Procedures. 2nd. ed. Taylor&Francis:USA
- 9.12. ICH. "ICH Topic Q 2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology" Recuperado de https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-2-r1-validation-analytical-procedures-text-methodology-step-5_en.pdf
- 9.13. ICH. (2005). ICH guideline Q9 on quality risk management, step 5 version. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf
- 9.14. León, E., & Medrano, J. (2017, 7 noviembre). Validación de procesos en la Industria Farmacéutica. Ministerio de Salud de Perú. http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Establecimientos/Reuniones/Reunion_Tecnica_IV_Validaci%C3%B3n_de_Procesos.pdf
- 9.15. Ministerio de Sanidad y Política Social. (2001). Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario.
- 9.16. Mohammed, A., Sunkari, P. K., Srinivas, P. and Roy, A. K. (2015). Quality by Design in Action 1: Controlling Critical Quality Attributes of an Active Pharmaceutical Ingredient. Organic Process Research and Development. 19, 1634–1641.
- 9.17. Mora, Carolina. (2017). Validación Del Proceso De Producción De Un Producto Fitoterapéutico En Un Laboratorio Farmacéutico. Bogotá, D.C.: Fundación Universidad de América.

- 9.18. Muñoz, CF Á. (s / f). VALIDACIÓN DEL PROCESO DE MANUFACTURA DE UNA FORMA FARMACÉUTICA EN SUSPENSIÓN EN LABORATORIOS REMO SAS. Edu.co. Recuperado el 18 de mayo de 2021, de <https://repository.uamerica.edu.co/bitstream/20.500.11839/6837/1/6132206-2018-2-IQ.pdf>
- 9.19. Niazi, SK (2019). Manual de formulaciones de fabricación farmacéutica: Volumen tres, productos líquidos. Prensa CRC.
- 9.20. Patravale, VB, Disouza, JI y Rustomjee, M. (2016). Development of pharmaceutical products: Information on pharmaceutical processes, management, and regulatory affairs (1ª ed.). CRC Press. p. 66 – 74.
- 9.21. Patravale, VB, Disouza, JI y Rustomjee, M. (2016). Development of pharmaceutical products: Information on pharmaceutical processes, management, and regulatory affairs (1ª ed.). CRC Press. p. 186 - 197.
- 9.22. Pazhayattil, AB, Sayeed-Desta, N., Fredro-Kumbaradzi, E. y Collins, J. (2018). Solid Oral Dose Process Validation: The basics, volume 1 (1a ed.). Springer Nature.
- 9.23. Pazhayattil, AB, Sayeed-Desta, N., Fredro-Kumbaradzi, E. y Collins, J. (2018). Solid Oral Dose Process Validation: Volume Two Lifecycle Approach Application (1a ed.). Springer Nature.
- 9.24. Sheskey, P. J., Hancock, B. C., Moss, G. P., & Goldfarb, D. J. (Eds.). (2020). Handbook of pharmaceutical excipients: Edition 9 (9a ed.). Pharmaceutical Press.
- 9.25. Rodríguez, R. (2004). Validación de Procesos. Unam.mx. Recuperado el 18 de septiembre de 2021, de http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Lecturavalidacion-4_15038.pdf
- 9.26. Secretaría de Salud, et. al. (2015). Diario Oficial de la Federación. Recuperado el 08 de Julio de 2021, de NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.
- 9.27. Sayef Shahriad Ripon., et al. (2019). "Process Validation Protocol of Granules for Oral Administration". Acta Scientific Pharmaceutical Sciences 3.12 37-42.1
- 9.28. Torres, Y. (2018). VALIDACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE UNA FORMA FARMACÉUTICA LÍQUIDA ANTISÉPTICA TÓPICA EN LABORATORIOS REMO S.A.S. Edu.co. Recuperado el 18 de mayo de 2021, de <https://repository.uamerica.edu.co/bitstream/20.500.11839/6967/1/6131044-2018-2-IQ.pdf>
- 9.29. Verges, E. (1999). Formas Farmacéuticas. En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica. p. 175 – 176
- 9.30. Vila Jato, JL (1999a). Tecnología farmaceutica - volumen 1. Editorial síntesis.
- 9.31. Vila Jato, JL (1999b). Tecnología farmaceutica 2 - formas farmaceuticas. Editorial síntesis.