# Curso Validación de procesos productivos farmacéuticos.

## MÓDULO: Introducción: Historia, objetivos, visión /FDA/OMS/ISP

Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

M. Soledad Ríos Tapia.
Jefe Sección Validaciones procesos productivos
Subdepartamento Biofarmacia
ANAMED
Instituto de Salud Pública

# Por qué validación de procesos

- Biolote:  Se prueba un n° pequeño de producto en voluntarios sanos>>>>estudio de BE>>>>BE comprobada

- ¿Cómo se puede verificar empíricamente que todos los futuros lotes de ese productos serán también BE

- VALIDACIÓN DE PROCESO PRODUCTIVO

# Fuentes de conocimiento acerca de procesos y productos

- DISEÑO DEL PRODUCTO
- ESCALAMIENTO
- **VALIDACIÓN**
- REVISIÓN DEL PRODUCTO
- ENTIDAD REGULATORIA

- **CONTROLAR EL RIESGO**
- **TOMAR LAS DECISIONES CORRECTAS**

# Casos en USA

- IMPORTANCIA DE LA VALIDACIÓN DE PROCESOS
- " EMPRESA FARMACÉUTICA reporta en Septiembre 2013 el retiro voluntario de aprox. 92.000 ampollas de 1 producto inyectable de liberación extendida, para el tto de diabetes tipo 2 **debido a que los lotes tenían un 0,2% de unidades ( 184) con menos volumen ( 30 -70% menos**). El retiro se realizó en UK, Alemania, Rumania, Holanda, Irlanda, Suecia, Finlandia y España

# Casos en USA

- IMPORTANCIA DE LA VALIDACIÓN DE PROCESOS
- La FDA emitió una importante alerta en virtud del cual los funcionarios estadounidenses pueden detener la internación a EE.UU de productos fabricados en las instalaciones de una de las plantas de fabricación de una empresa India .
- Lo anterior se debió a que durante las inspecciones realizadas a esa planta entre septiembre y Diciembre del 2012, se identificaron violaciones a las BPM que incluyeron:
- **Fallas en investigar adecuadamente los problemas producidos en la manufactura y en establecer procedimientos adecuados para asegurar una fabricación con calidad.**

# Casos en USA

- IMPORTANCIA DE LA VALIDACIÓN DE PROCESOS

- La FDA informó en Septiembre de 2013 del retiro voluntario ejecutado por una empresa americana para el producto Bupivacaina clorh sol. Inyectable 2,5 mg/ml y 7,5 mg/ml ,(1 lote de cada uno).

- Según lo reportado por la FDA, los retiros se debieron a informes de existencia de partículas flotantes y/o incrustadas en el frasco ampolla. **Las partículas flotantes fueron identificadas como acero inoxidable cuyo tamaño osciló entre 542 µ y 1700 µ en el lote de bupivacaína clorhidrato 2,5 mg/ml y oxido de hierro con un tamaño promedio de 2000 µ en Bupivacaina clorh 7,5 mg/ml**

# VALIDACIÓN

- Con objeto de alcanzar una validación adecuada, es esencial un profundo conocimiento del proceso farmacéutico y equipos usados. El resultado final incluye la evaluación de variables como esterilidad, valoración, uniformidad, disolución, entre otras, por lo que el enfoque estadístico en la evaluación de resultados es esencial para el proceso de validación.

| CALIFICACIÓN | VALIDACIÓN |
|---|---|
| Referido a maquinaria, equipos y aparatos de laboratorio | Referido a procesos, sistemas y métodos |

# Un poco de historia

| FDA | OMS |
|---|---|
| Evidencia documentada que suministra un alto grado de seguridad de que un proceso específico elaborará en forma permanente un producto que cumpla unas especificaciones de calidad predeterminadas<br>**FDA, Guideline on General Principles of Process Validation, 1987** | Acto documentado de probar que cualquier procedimiento, equipo, material, actividad o sistema conduce realmente a los resultados esperados<br>**Informe 32 OMS**, **1992** |
| Validación de procesos es definida como la recopilación y evaluación de datos desde el diseño del proceso y a través de la producción comercial, la cual establece evidencia científica de que un proceso es capaz de producir consistentemente un producto de calidad. La validación de procesos involucra una serie de actividades que tienen lugar **durante el ciclo de vida** del producto y del proceso.<br>**FDA, Process Validation: General Principles and Practices, 2011** | Acción de probar y documentar que cualquier proceso, procedimiento, o método realmente y consistentemente permitirá lograr los resultados esperados. Es por el diseño y la validación que un fabricante puede establecer confianza de que los productos manufacturados cumplirán consistentemente sus especificaciones.<br>**Informe 40 OMS, 2006** |
| | |

# ¿Y...que pasa en Chile

AÑO 1999. Resolución 2088 : APRUEBA PRACTICAS DE BUENA MANUFACTURA RECOMENDADAS POR LA OMS PARA PRODUCTOS FARMACEUTICOS

- R e s o l u c i ó n:

  Apruébense las Prácticas de Buena Manufactura, recomendadas por la Organización Mundial de la Salud, contenidas en el informe **32 y 33** del Comité de Expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, y aprobado por resolución WHA.47.11, de 10 de mayo de 1994, de la Asamblea Mundial de la Salud.

# ¿Y…que pasa en Chile

- GOBIERNO DE CHILE
  MINISTERIO DE SALUD

  ISP
  INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

**GUIA PARA LAS INSPECCIONES DE ORDEN GENERAL A LOS ESTABLECIMIENTOS SOMETIDOS A CONTROL SANITARIO POR EL INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE**

Q.F. EDITH RAMIREZ COX
Q.F. NORA HENRIQUEZ ULLOA
Q.F. JEANNETTE WUTH BASCUÑAN
Q.F. MAGDALENA REYES CORTES
Q.F. ISOLDE ESCOBAR ORELLANA
Q.F. RODRIGO JARA MORALES

# ¿Y…que pasa en Chile

- La guía asigna una calificación a cada ítem, el cual puede ser:

**Imprescindible:** cuyo no cumplimiento afecta en grado crítico la calidad del producto o la salud del personal >>>>Inhabilitación total o parcial de la planta.

**Necesario:** cuyo no cumplimiento puede afectar en grado semi-crítico la calidad del producto y/o seguridad de los trabajadores.>> Inhabilitación total o parcial de la planta.

**Recomendable:** su no cumplimiento puede afectar en grado no crítico la calidad del producto y la seguridad de los trabajadores >> Se establece plazo de cumplimiento.

**Informativo:** aquellos que brindan información descriptiva y ampliatoria. NO afecta la calidad del producto y la seguridad de los trabajadores , debe ser aportada por el laboratorio durante la visita o en un plazo establecido

# ¿Y…que pasa en Chile

## INDICE


| | | Página |
|---|---|---|
| I. | DATOS DEL LABORATORIO | 5 |
| II. | PERSONAL | 7 |
| II.A. | CAPACITACION | 8 |
| II.B. | HIGIENE PERSONAL | 9 |
| III. | GARANTIA DE CALIDAD | 10 |
| III.A. | AUTOINSPECCION Y AUDITORIAS DE CALIDAD | 11 |
| III.B. | QUEJAS | 13 |
| III.C. | VALIDACION | 14 |
| III.D. | RETIRO DE PRODUCTOS | 15 |

# ¿Y…que pasa en Chile

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHIL
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONA
SECCION INSPECCIO

**III.C. VALIDACION**

| | | CUMPLE SI | CUMPLE NO | CALIF |
|---|---|---|---|---|
| 1. | Se hacen validaciones ? | | | N60 |
| 2. | Validación prospectiva? | | | INF |
| 3. | Validación retrospectiva ? | | | INF |
| 4. | Existe programa de validaciones? | | | N12 |
| 5. | Están identificados los procesos críticos? | | | N12 |
| 6. | Existen P.O.S. para realizar validaciones? | | | N12 |
| 7. | Hay protocolo de validación? | | | N60 |
| 8. | Existe un P.O.S. general que establezca los cambios que dan origen a una nueva validación? | | | N60 |
| 9. | Se realizan revalidaciones? | | | N60 |
| 9.1. | Existen P.O.S. para efectuar revalidaciones? | | | N60 |
| 9.2. | Están definidas las revalidaciones? | | | N60 |
| 9.3. | Con qué frecuencia se realizan las revalidaciones? | | | N60 |
| 10. | Archivo de resultados? | | | N60 |
| 11. | Hay un profesional responsable asignado? | | | N12 |

# ¿Y…que pasa en Chile?>>>Decreto N°3

| | |
|---|---|
| Tipo Norma | :Decreto 3 |
| Fecha Publicación | :25-06-2011 |
| Fecha Promulgación | :25-01-2010 |
| Organismo | :MINISTERIO DE SALUD; SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA |
| Título | :APRUEBA REGLAMENTO DEL SISTEMA NACIONAL DE CONTROL DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO |
| Tipo Version | :Ultima Version De : 22-05-2012 |
| Inicio Vigencia | :22-05-2012 |
| Id Norma | :1026879 |
| Ultima Modificación | :22-MAY-2012 Decreto 13 |
| URL | :http://www.leychile.cl/N?i=1026879&f=2012-05-22&p= |

# Decreto exento 28 del 28/01/2012

BCN Legislación chilena

Biblioteca del Congreso Nacional de Chile

| | |
|---|---|
| Tipo Norma | :Decreto 28 EXENTO |
| Fecha Publicación | :28-01-2012 |
| Organismo | :MINISTERIO DE SALUD; SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA |
| Título | :APRUEBA NORMA TÉCNICA Nº 127 DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA, RELACIONADA CON EL DECRETO Nº 3, DE 2010, MEDIANTE EL CUAL SE APROBÓ EL REGLAMENTO DEL SISTEMA NACIONAL DE CONTROL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO |
| Tipo Version | :Unica De : 28-01-2012 |
| Título Ciudadano | : |
| Inicio Vigencia | :28-01-2012 |

Decreto:

Artículo primero.- Ratifíquese y téngase por aprobada como Norma Técnica, emitida en aplicación de las disposiciones del numeral 6º del artículo 5º del decreto supremo Nº 3, de 2010, del Ministerio de Salud "Las Buenas Prácticas de Manufactura", aprobadas previamente mediante resolución exenta Nº 2.088, de 6 de diciembre de 1999, de este Ministerio, y recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), contenidas en el informe 32º y 33º del Comité de Expertos de dicha entidad, en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas y aprobada mediante resolución WHA 47.11, de 10 de mayo de 1994, de la Asamblea Mundial de la Salud.

## Y… ¿Qué pasa en Chile??

**Abril de 2013 se publica el Decreto Nº 159/13:** Actualiza Norma Técnica N° 127, nominada “Norma Técnica de Buenas Prácticas de Manufactura”, aprobada por D.S. N° 28/12. Destacan anexos Nº 1 (validaciones) y Nº 2 (Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos estériles). Referencia especialmente a informe técnicos de la OMS Nº: 40.

DIARIO OFICIAL

DE LA REPUBLICA DE CHILE

LEYES, REGLAMENTOS Y DECRETOS

OTRAS ENTIDADES

Banco Central de Chile

Entidades Religiosas de Derecho Público

MINISTERIO DE VIVIENDA Y URBANISMO

MINISTERIO DE SALUD
SUBSECRETARIA DE SALUD PUBLICA
DIVISIÓN JURIDICA

AZ / JDK / ILH / NSV / PHG / AMSCH / GOJ

MINISTERIO DE HACIENDA
OFICINA DE PARTES
RECIBIDO

CONTRALORIA GENERAL
TOMA DE RAZON
RECEPCION

| | | |
|---|---|---|
| Depart. Jurídico | | |
| Dep. T.R. y Regist. | | |
| Depart. Contabil. | | |
| Sub.Dep. C. Central | | |
| Sub.Dep. E. Cuentas | | |
| Sub.Dep. C.P. y B.N. | | |
| Depart. Auditoría | | |
| Depart. VOPU y T | | |
| Sub. Dep. Munip. | | |

**ACTUALIZA NORMA TECNICA Nº 127, NOMINADA "NORMA TÉCNICA DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA", APROBADA POR EL DECRETO EXENTO Nº 28, DEL MINISTERIO DE SALUD, DE FECHA 18 DE ENERO DE 2012.**

**EXENTO Nº** 159 /

**SANTIAGO,** 11 ABR. 2013

**VISTO:** Lo dispuesto en el artículo 4º del Libro I del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1 de 2005, del Ministerio de Salud, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del Decreto Ley 2.763, de 1979 y de las Leyes 18.469 y 18.933; las disposiciones del Decreto Supremo Nº 3 de 2010, mediante el cual se aprobó el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano; lo manifestado por la División de Políticas Públicas Saludables y Promoción de la Subsecretaría de Salud Pública, mediante su Memo B35/Nº 1249 de 13 de diciembre de 2012; y teniendo presente las facultades concedidas en el decreto supremo Nº 28 de 2009 del Ministerio de Salud, dicto el siguiente,

**DECRETO:**

**ARTÍCULO PRIMERO.- ACTUALIZASE** el texto de la Norma Técnica Nº 127, nominada "Norma Técnica de Buenas Prácticas de Manufactura", aprobada por el decreto exento Nº 28, del Ministerio de Salud, de fecha 18 de enero de 2012, emitida en aplicación del numeral 6º, del artículo 5º, del Decreto Supremo Nº 3 de 2010, mediante el cual se aprobó el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano.

La Norma Técnica Nº 127 pasa a nominarse: "Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la Industria de Productos Farmacéuticos" y su nuevo texto está conformado por un documento principal y cinco anexos:

- Anexo Nº1: Validación
- Anexo Nº2: Buenas Prácticas de Manufactura para productos Farmacéuticos Estériles.
- Anexo Nº3: Buenas Prácticas de Manufactura de Ingredientes Farmacéuticos (API).
- Anexo Nº 4: Buenas Prácticas de Almacenamiento
- Anexo Nº 5: Buenas Prácticas de Distribución.

Las "Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la Industria de Productos Farmacéuticos", que en este acto se aprueban, están constituidas por un documento de 209 páginas.

Institut

# DE 159

**ANEXO N° 1:**
**VALIDACIÓN[1]**

1. Introducción
2. Alcance
3. Glosario
4. Relación entre validación y calificación
5. Validación
   Enfoque de validación
   Alcance de validación
6. Calificación
7. Calibración y verificación
8. Plan maestro de validación
9. Protocolos de calificación y validación
10. Informes de calificación y validación
11. Etapas de calificación
12. Control de cambios
13. Personal

# D.E. 159

Apéndice 1
Validación de sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC)

Apéndice 2
Validación de sistemas de agua de uso farmacéutico

Apéndice 3
Validación de limpieza

Apéndice 4
Validación de metodologías analíticas

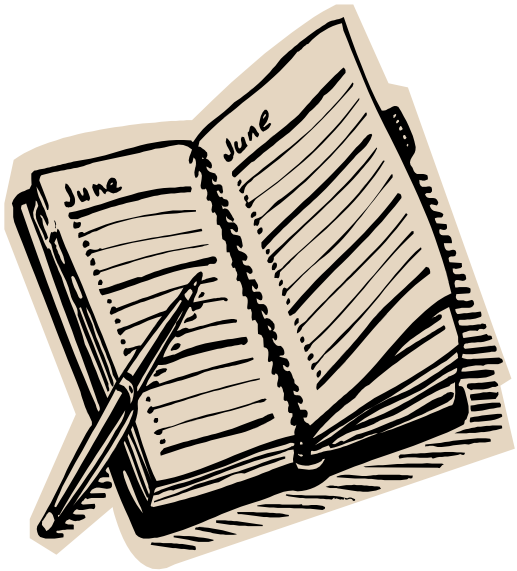
Apéndice 5
Validación de sistemas computacionales

Apéndice 6
Calificación de equipos y sistemas

Apéndice 7
Validación de procesos no-estériles

# Orden lógico para una validación

**PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES:** Es un documento de alto nivel que sirve de guía a la empresa para llevar a cabo las validaciones. En él se describen las directrices para la implementación y ejecución del programa de validación así como el cronograma de trabajo y las responsabilidades.




**Calificación Sistemas Críticos de apoyo.**

- Sistema HVAC
- Sistema de generación agua purificada
- Sistema de generación de agua estéril
- Sistema de generación de vapor
- Sistema de aire comprimido
- Sistema de generación de gases (N2)

**Calificación de equipos críticos de producción y control**

**Validación metodología analítica**

**Validación de limpieza**

**Protocolo de validación**

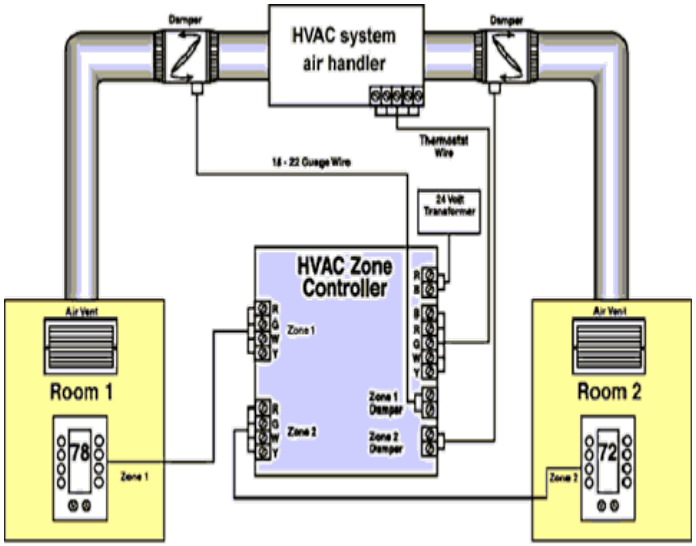
**Informe de validación**

# HVAC

Validación del sistema HVAC
(Heating, ventilation,air conditioner system)
(Sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado.)

Objetivos:

- Proteger el producto
- Proteger al personal
- Proteger el ambiente




**HVAC**

Protección producto → Prevenir contaminación
Prevenir contaminación cruzada

Protección personal → Prevenir contacto con polvo

Proteger ambiente → Evitar eliminación polvo

Perforated plate diffuser

# ¿Porqué el sistema HVAC debe estar calificado?

- En la planta se fabrican productos destinados a seres humanos que se encuentran en condiciones de salud no óptimas.
- Se manejan sustancias activas farmacéuticas que tienen un grado de toxicidad dependiente de la dosis.
- En la planta se fabrican simultáneamente diferentes productos , lo cual aumenta el riesgo de contaminación o contaminación cruzada.
- Se mueven dentro de la planta materias primas activas, excipientes, materiales de envase, productos de limpieza, graneles y producto terminado, con lo cual aumenta el riesgo de confusión.
- La planta está inserta en un ambiente y no debe contaminarlo.

# ¿Porqué el sistema HVAC debe estar calificado?

- El personal y el propio proceso de fabricación son medios de generación de partículas y contaminación

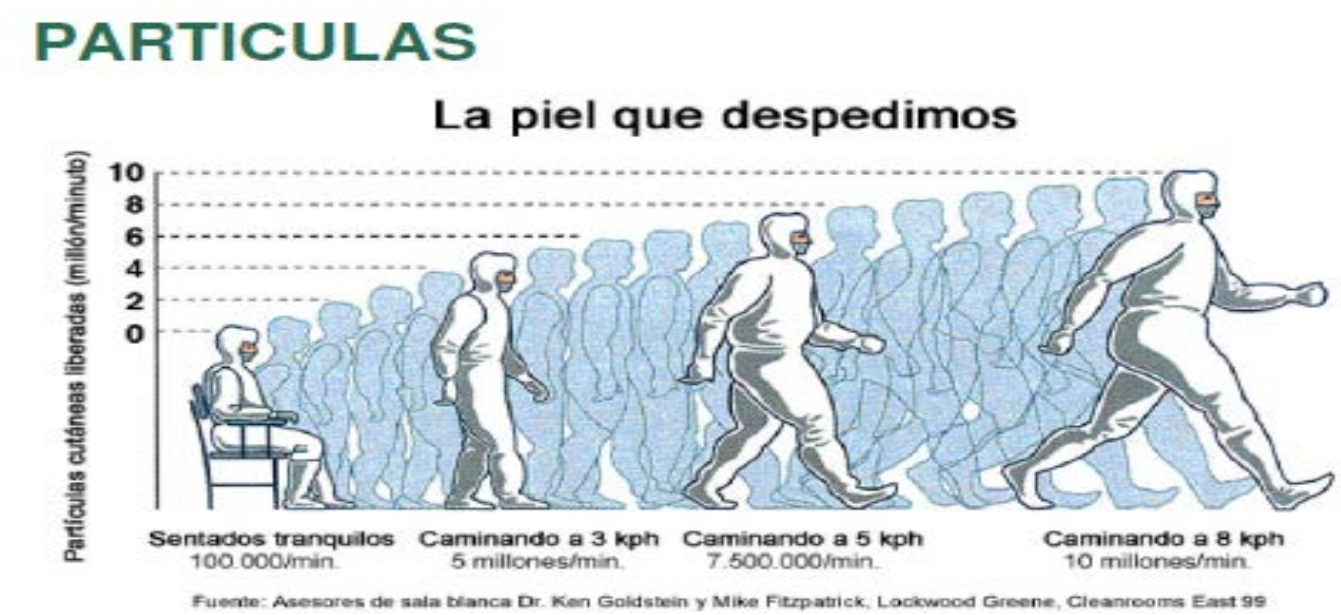



*Figura 2: Generación de partículas*

Se debe comprobar que el sistema HVAC cumple las funciones de acuerdo a lo esperado

# ¿Porqué el sistema de obtención y distribución de AGUA debe estar calificado?

Validación de sistemas de agua de uso farmacéutico.

El agua es la sustancia más abundantemente usada en la industria farmacéutica . Puede usarse como:

- ✓ Solvente en alguna etapa del proceso
- ✓ Materia prima o ingrediente de una formulación.
- ✓ Ampliamente usado en procesos productivos como granulación, amasado, recubrimeinto, preparación jarabes, preparación soluciones estériles, etc)
- ✓ Amplio uso en la limpieza de salas y equipos.
- ✓ Usado en la esterilización terminal

El sistema de generación y distribución de agua tiene un impacto directo sobre los productos y por lo tanto es crítico y debe ser validado

# VALIDACIÓN

La implementación de la validación requiere considerables recursos de:

a) Tiempo b) Monetarios c)Humanos

En 1979 Robert Nash, autor de numerosos libros acerca de validación, concluía en un artículo pionero, que la validación tendría su reconocimiento y apogeo dentro de al menos 15 años. Han pasado 35 años y la validación de procesos entra en apogeo en países en desarrollo . Ya, hace 30 años, Nash planteaba como parámetros básicos que debían asegurarse: la calibración de equipos, control del proceso, calificación de equipos y especial atención a los cambios.

# VALIDACIÓN

**Tipos y enfoques**

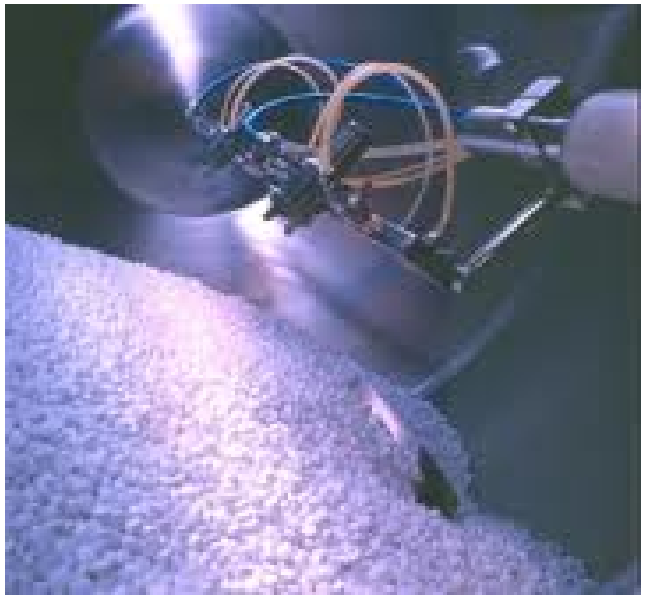
**- Enfoque basado en la evidencia obtenida a través de diversas pruebas**

**Validación prospectiva:** se realiza durante el desarrollo de un nuevo producto aprovechando el conocimiento generado en esta etapa a partir de los estudios de preformulaciones, interacciones API-excipientes o excipiente-excipientes, estudios de estabilidad, etc. Se diseña el proceso productivo, el cual es desglosado en etapas individuales y a través de un análisis de riesgo se determinan las etapas críticas. Se valida prospectivamente la fabricación de 3 lotes pilotos y se realiza un escalamiento controlado.

**Validación concurrente:** Se lleva a cabo durante la manufactura rutinaria de un producto que se comercializa.

**- Enfoque basado en data histórica**

**Validación retrospectiva:** Involucra la revisión de documentos históricos con el fin de evaluar la experiencia pasada con el producto y el proceso, siempre y cuando la composición del producto, el proceso, los equipos y sitio de fabricación se hayan mantenido sin cambios. Se debe evaluar al menos 10 lotes fabricados con una antigüedad no superior a 3 años. Este tipo de validación va en retirada por la complejidad de evaluar adecuadamente datos históricos



# VALIDACIÓN

- **Revalidación:** Validación repetida de un proceso previamente aprobado ( o parte de él) para asegurar que sigue cumpliendo con los requerimientos establecidos. Los criterios de re-validación son definidos para cada producto en particular en el protocolo de validación del proceso/producto

# VALIDACIÓN

| | | | |
|---|---|---|---|
| VALIDACIÓN PROSPECTIVA | VALIDACIÓN PROSPECTIVA PREVIA | Desarrollo farmacotécnico de la forma farmacéutica:<br>Estudio de los factores críticos del proceso | Tres lotes a escala piloto<br>Ensayo de estabilidad acelerada y a largo plazo |
| | VALIDACIÓN INDUSTRIAL | Desarrollo de la cualificación del equipo de fabricación (DQ, IQ, OQ)<br>Validación del proceso de fabricación (PQ) con lote a escala industrial<br>Estadística de los datos: INFORME DE VALIDACIÓN<br>MÉTODO DE FABRICACIÓN | Un lote a escala industrial<br>Ensayo de estabilidad acelerada y a largo plazo[8]<br>Guías de fabricación<br>Control proceso |
| VALIDACIÓN CONCURRENTE | Validación del proceso de fabricación (PQ) con tres lotes<br>Estadística de los datos: INFORME DE VALIDACIÓN | | Tres primeros lotes (PQ)<br>Ensayo de estabilidad acelerada y a largo plazo |
| VALIDACIÓN RETROSPECTIVA | Validación del proceso de fabricación en base a los resultados estadísticos de un mínimo de 10 lotes consecutivos, sin incidencias de análisis ni de fabricación | | 10 lotes consecutivos tamaño lote real |

# Validación concurrente y prospectiva

1. **Plan Maestro de Validación:** En este documento se consolidan las directrices y enfoques de la empresa para las validaciones, así como el cronograma de trabajo, responsables de cada etapa, etc. Es un documento rector.

2. Se realiza un análisis de riesgo para determinar las etapas más críticas del proceso ( ejemplo: mezclado), los parámetros críticos de esta etapa ( ejemplo: tiempo de mezclado), atributos críticos de calidad (ejemplo: uniformidad de mezclado), criterios de aceptación ( 90% -110%; RSD ≤ 5%).

3. Se diseña un protocolo de validación con el objetivo de evaluar el proceso a través del control de los parámetros críticos.

# Análisis de riesgo

- Identificar el riesgo → ¿Qué puede salir mal??
- Analizar el riesgo → ¿Qué probabilidad de ocurrencia?
  ¿Qué severidad del efecto?
  ¿Facilidad para detectarlo?
- Evaluar el riesgo → Herramientas de evaluación
- Controlar el riesgo → Medidas de control-mitigación
- Comunicar el riesgo → a la organización
- Revisar el riesgo → Reevaluación

# Análisis de riesgo

## *Ejemplo de matriz RAMM…*

| MATRIZ RAMM | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Importancia relativa de ACC | | | 3 | 1 | 9 | 3 | 9 | 9 | 9 | 3 | 9 | |
| Producción ampolletas | | | Apariencia | Identificación | Valoración | pH | Material particulado | Esterilidad | Endotoxinas | Volumen extraíble | Hermeticidad | Total |
| Etapa del proceso | Clase | Parámetro crítico | | | | | | | | | | |
| Aislamiento de áreas y equipos | Método | Protección de la luz ( productos fotosensibles) | 9 | 9 | 9 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 165 |
| Aislamiento de áreas y equipos | Método | Diferenciales de presión adecuados | 1 | 1 | 1 | 1 | 9 | 3 | 1 | 1 | 1 | 145 |
| Obtención de la solución inyectable | Personal | Cumplimiento de BPM | 3 | 1 | 1 | 1 | 9 | 3 | 1 | 1 | 1 | 151 |
| Obtención de la solución inyectable | Método | Burbujeo constante de nitrógeno | 3 | 1 | 9 | 9 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 157 |
| Obtención de la solución inyectable | | Velocidad de agitación | 9 | 1 | 9 | 9 | 9 | 1 | 1 | 1 | 1 | 247 |
| Obtención de la solución inyectable | Método | Disolución total de la mezcla | 9 | 1 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 121 |

# Validación concurrente y prospectiva

1. Se ejecuta el proceso realizando un extensivo muestreo (de acuerdo a lo planificado en protocolo) durante las etapas críticas de fabricación del producto con el fin de evaluar su desempeño.

2. Se realizan pruebas de desafío o de peor caso para comprobar la robustez del proceso.

3. Se controlan los parámetros definidos como críticos del proceso, los que son monitoreados durante la fabricación normal para obtener información sobre el desempeño.

4. Se tabulan los datos, se analizan y se realiza el análisis de capacidad, gráficas de control, y análisis estadístico inter-lote

# PROTOCOLO DE VALIDACIÓN

- **ETAPA DE DISEÑO:**
- **Protocolo de validación:** Documento aprobado en el cual se describen las actividades a ser realizadas en la validación. Este documento debe incluir lo siguiente:
- **Objetivos**
- **Alcance**
- **Responsabilidades**
- **Listado de POE involucrados**
- **Metodología de análisis y su validación**
- **Tipo de validación**
- **Capacitación**
- **Descripción metodología de trabajo**
- **Calificación de sistemas críticos de apoyo**
- **Calificación de equipos de producción y control**
- **Programa de calibración**
- **Programa de mantención de equipos, sistemas e instrumentos**
- **Análisis de riesgo y definición de PCP, ACC y CA**
- **Plan de muestreo**
- **Criterios de revalidación**
- **Sistema de manejo de desviaciones y acciones correctivas**

# ¿¿CUÁNDO REVALIDAR??

- Nuevas instalaciones, equipos, sistemas y procesos
- Intervalos periódicos de tiempo
- Cambios mayores en proceso, equipos o instalaciones

# Ejecución de la validación

Caso: validación concurrente:

A) Fabricación de 3 lotes consecutivos ( el tamaño de lote definirá el tamaño industrial aprobado).

B) De acuerdo al análisis de riesgo realizado >>>etapas críticas del proceso

C) Se procede a fabricar los lotes evaluando cada etapa definida como crítica a través de un muestreo adecuado, el que debe ser suficiente para:

- Obtener conclusiones significativas estadísticamente
- Detectar cualquier problema del proceso

# Etapa mezclado

- De acuerdo a los resultados del análisis de riesgo la etapa de mezclado resultó ser crítica
- ¿ Causas?? El API se encuentra en la formulación en cantidad menor al 20%
- Tiempo óptimo de mezclado 10 minutos
- Velocidad de mezclado óptima 50RPM

- Tiempo mezclado excesivo: Sobremezclado y segregación.

| Etapa crítica | Parámetro crítico | Criterio de aceptación | Atributo crítico de control | Criterio de aceptación |
|---|---|---|---|---|
| MEZCLADO | 1.- TIEMPO DE MEZCLADO<br><br>2.- VELOCIDAD DE MEZCLADO | 10 MIN<br><br>50 RPM | Uniformidad de Mezcla | Valores promedio 90-110%<br>RSD ≤ 5% |

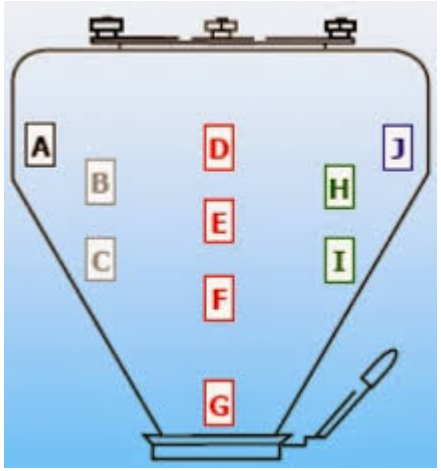
# Ejecución de la validación

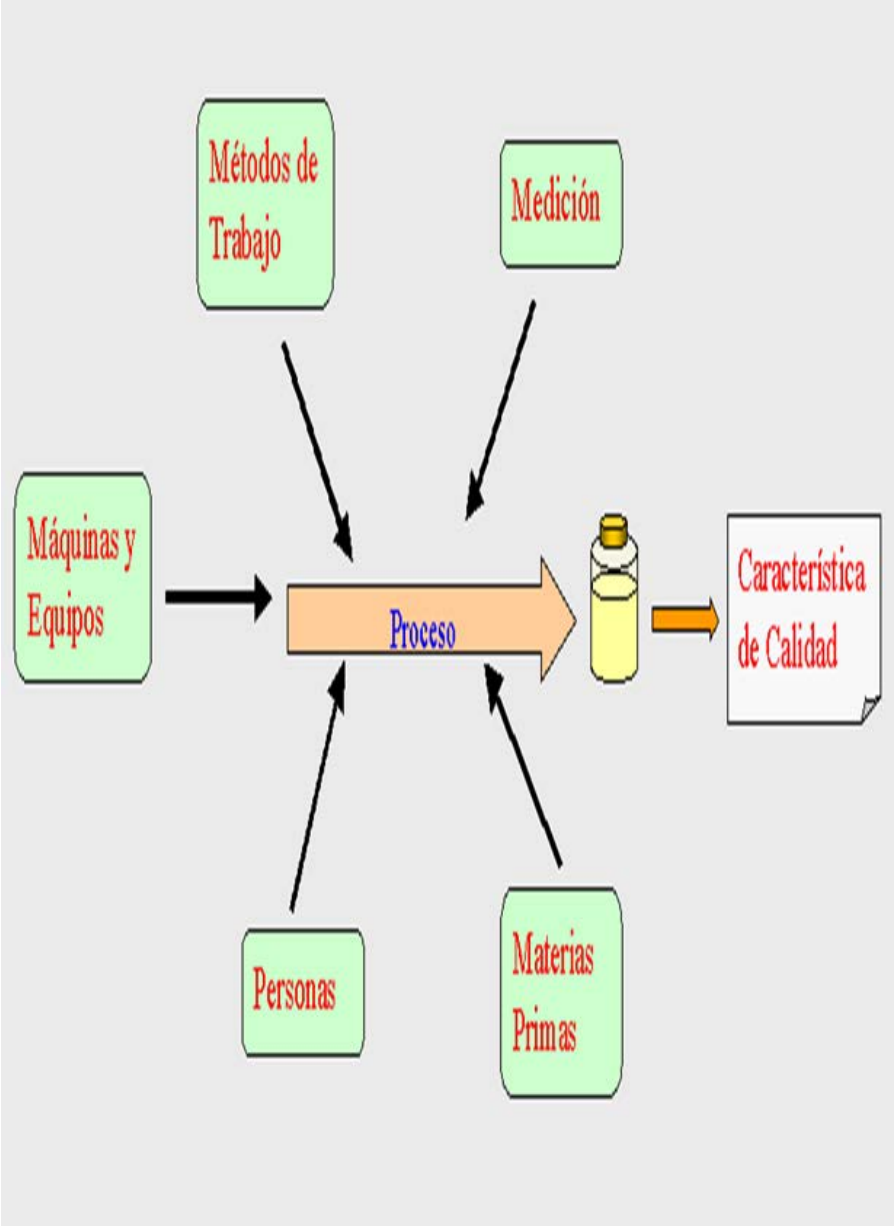
- EJEMPLO
- Mezclado etapa crítica
- Comprimidos de citalopram 10 mg
- Lote 500.000 comprimidos de 200 mg c/u>>> mezcla total = 100 kg
- Cantidad de API para el lote = 5 kg

- Se realiza mezclado en equipo pre-definido, calificado, y se mezcla por el tiempo y a la velocidad establecida en el PFI ( ejemplo 10 minutos/ 50 rpm).
- Se realiza el muestreo segregado de acuerdo al plan de muestreo establecido en protocolo.

# Etapa mezclado

- Identificar al menos 10 lugares en el MEZCLADOR para sacar muestras de la mezcla.
- Las ubicaciones deben ser elegidos cuidadosamente para representan potenciales áreas pobres de mezcla. Por ejemplo, en mezcladores de volteo (como mezcladores en V, mezclador de doble cono o mezcladores de tambor), las muestras deben ser seleccionadas de al menos 3 profundidades a lo largo del eje del mezclador. En general se aceptan muestras en triplicado de 10 locaciones.
- Para los mezcladores de convección (como el mezclador de cinta), se debe realizar un esfuerzo especial para realizar un muestreo adecuado y incluyendo las esquinas y área de descarga, es posible que en estos mezcladores se deba tomar mayor cantidad de muestras ( muestras en triplicado de 20 locaciones)






- *Un proceso industrial está sometido a una serie de factores de carácter aleatorio que hacen imposible fabricar dos productos exactamente iguales.*
- *Los productos fabricados no son uniformes y presentan una variabilidad.*
- *El objetivo es reducirla lo más posible o al menos mantenerla dentro de unos límites.*
- *El Control Estadístico de Procesos es una herramienta útil para alcanzar este objetivo.*

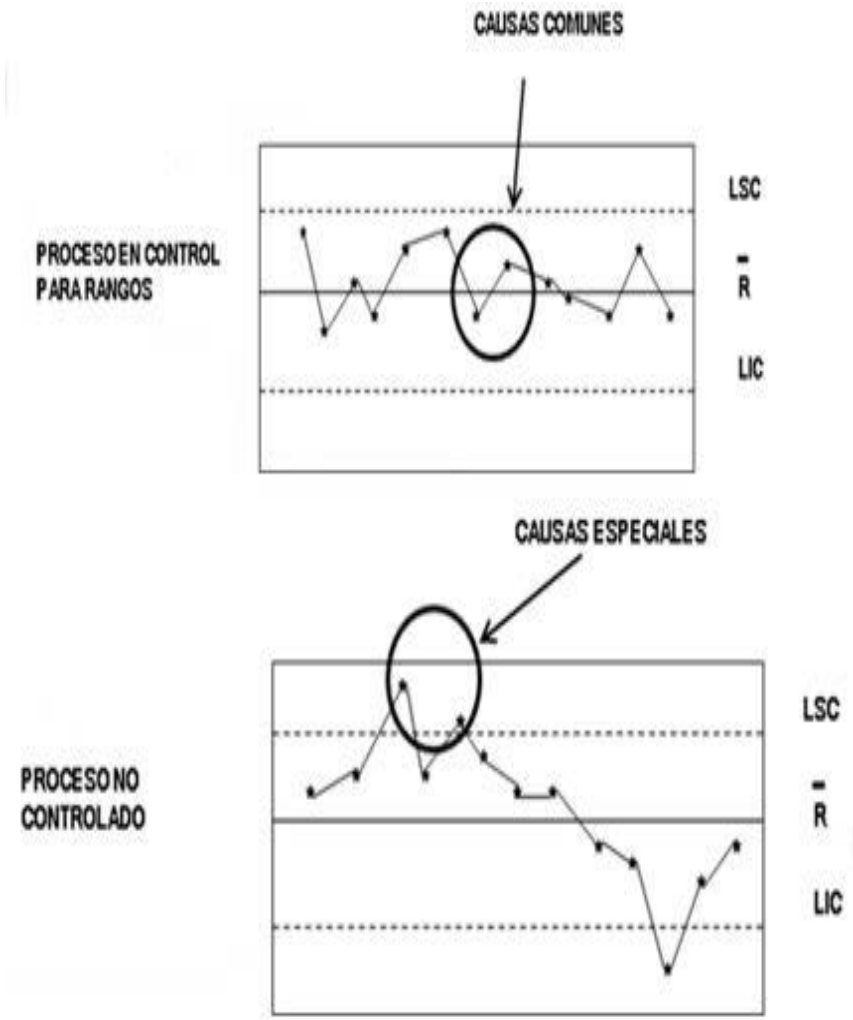
## Causas comunes

- Un parámetro que sólo presenta variación común está “bajo control”, su media y su variación son predecibles. El proceso, para ese parámetro, es **ESTABLE**.
- De acuerdo a lo señalado anteriormente, un proceso está afectado por un gran número de factores que están sometidos a una gran variabilidad y que a su vez inducen variabilidad en las características del producto fabricado.
- Si el proceso opera con pequeñas oscilaciones de todos esos factores y ninguno de éstos tiene un efecto determinante o preponderante sobre los demás , entonces se puede esperar que la característica de calidad del producto se distribuya de acuerdo a una ley normal. Se denomina *causas comunes* al conjunto de estos factores

# Causas asignables

- Si circunstancialmente un factor incide con un efecto preponderante, entonces la distribución de la característica de calidad ya no sigue una distribución normal y se dice que está presente una causa asignable o especial.
- Entre estas causas especiales se pueden mencionar error de digitación, corte de energía no programado, etc).

# Proceso bajo control estadístico




- Se dice que un proceso está bajo control estadístico cuando no hay causas asignables presentes.
- Las causas asignables se pueden detectar a través de la construcción de las Gráficas de control

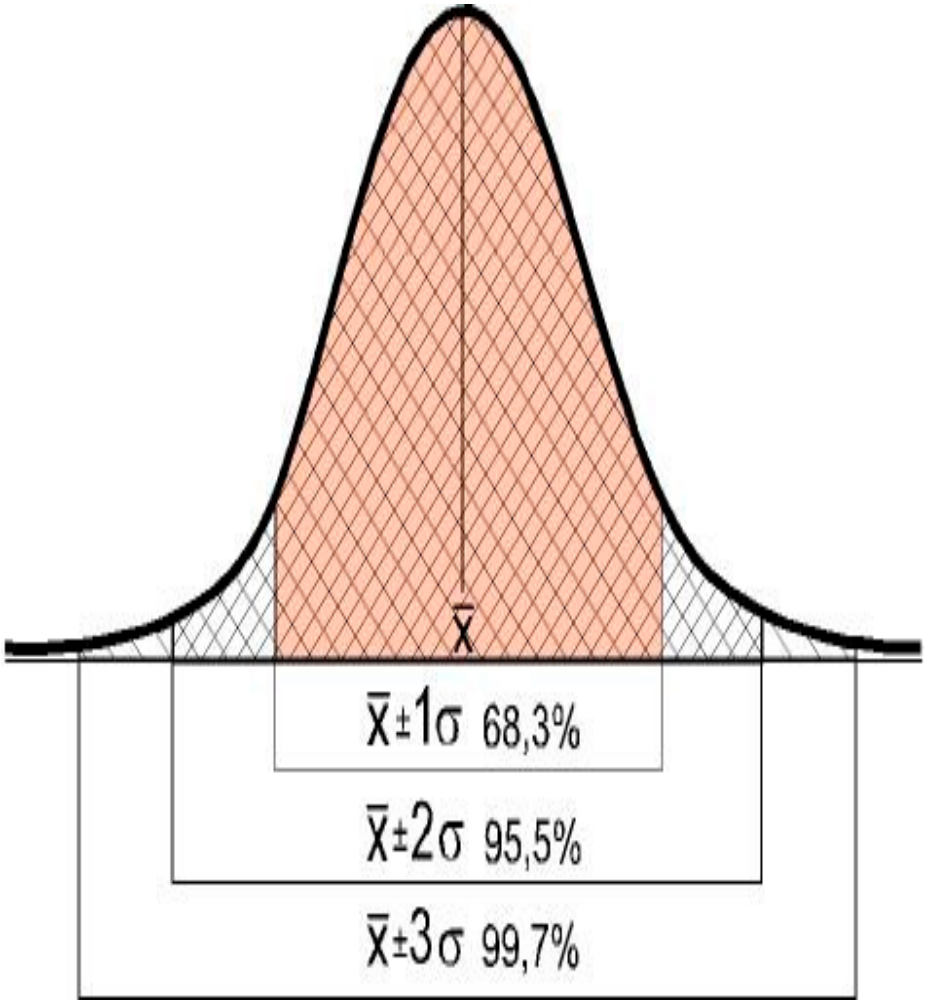
# PROCESOS ESTABLES Y CAPACES

## • ESTABILIDAD DE PROCESOS

- Demostración de Normalidad ( no hay causas asignables o especiales, el proceso está bajo control).
- **Test de Shapiro-Wilks:** es una herramienta que permite juzgar respecto a la normalidad de una muestra de pequeño tamaño y hasta del orden de 5000 observaciones (Stata, 2012). Este test desea probar la hipótesis de que los datos provienen de una distribución normal (Ahad, 2011), es decir:
- $\mathbf{H_0}$ : X se distribuye normalmente.
- $\mathbf{H_1}$ : X no se distribuye normalmente

- Se acepta $\mathbf{H_0}$ **cuando el valor p de la prueba es mayor a 0,05**

# Distribución normal




- Distribución Normal o Campana de Gauss.
- Depende de dos parámetros (μ y σ), que son la media y la desviación estándar o típica respectivamente.
- Nos encontramos con que el 95% de la población está contenido en un entorno ±2σ alrededor de μ y que el 99,73% está comprendido en ±3σ alrededor de μ.

# Proceso bajo control-
# fuera de control

- En resumen, cuando un proceso está en estado de control, la variabilidad esperada es inherente o natural para el proceso a lo largo del tiempo y, por tanto, predecible (Bolton, 2004; GHTF, 2004). La proporción de productos defectuosos es constante a largo plazo y no tiende a aumentar ni decrecer.
- Por el contrario, cuando el proceso está fuera de control la variabilidad responde a causas asignables, siendo sus valores futuros impredecibles (Peña, 1997).

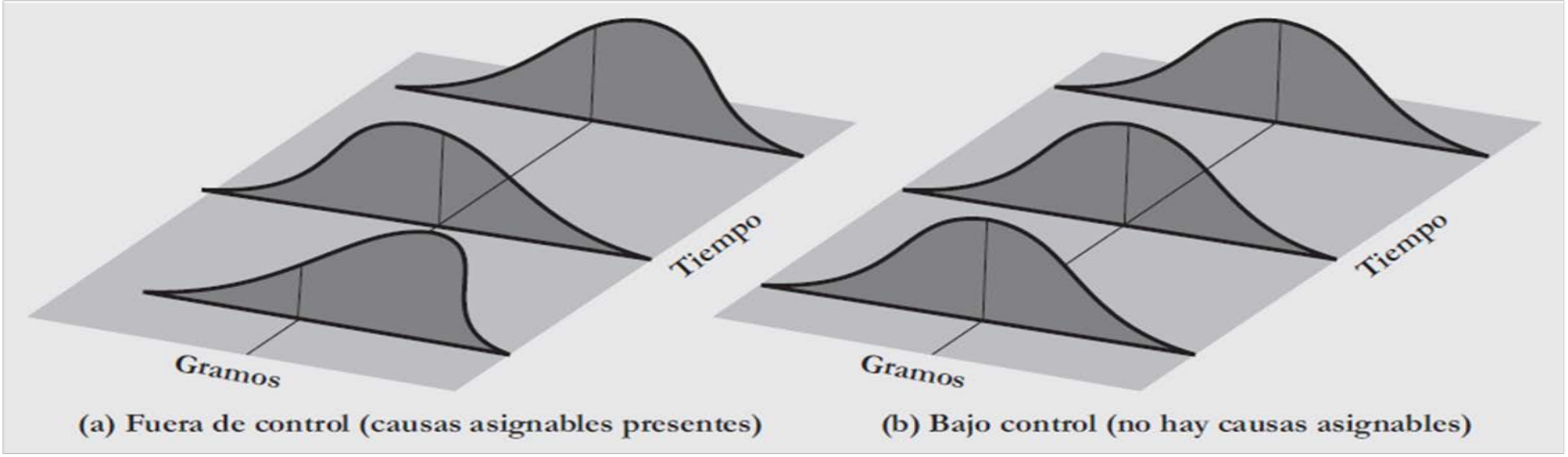
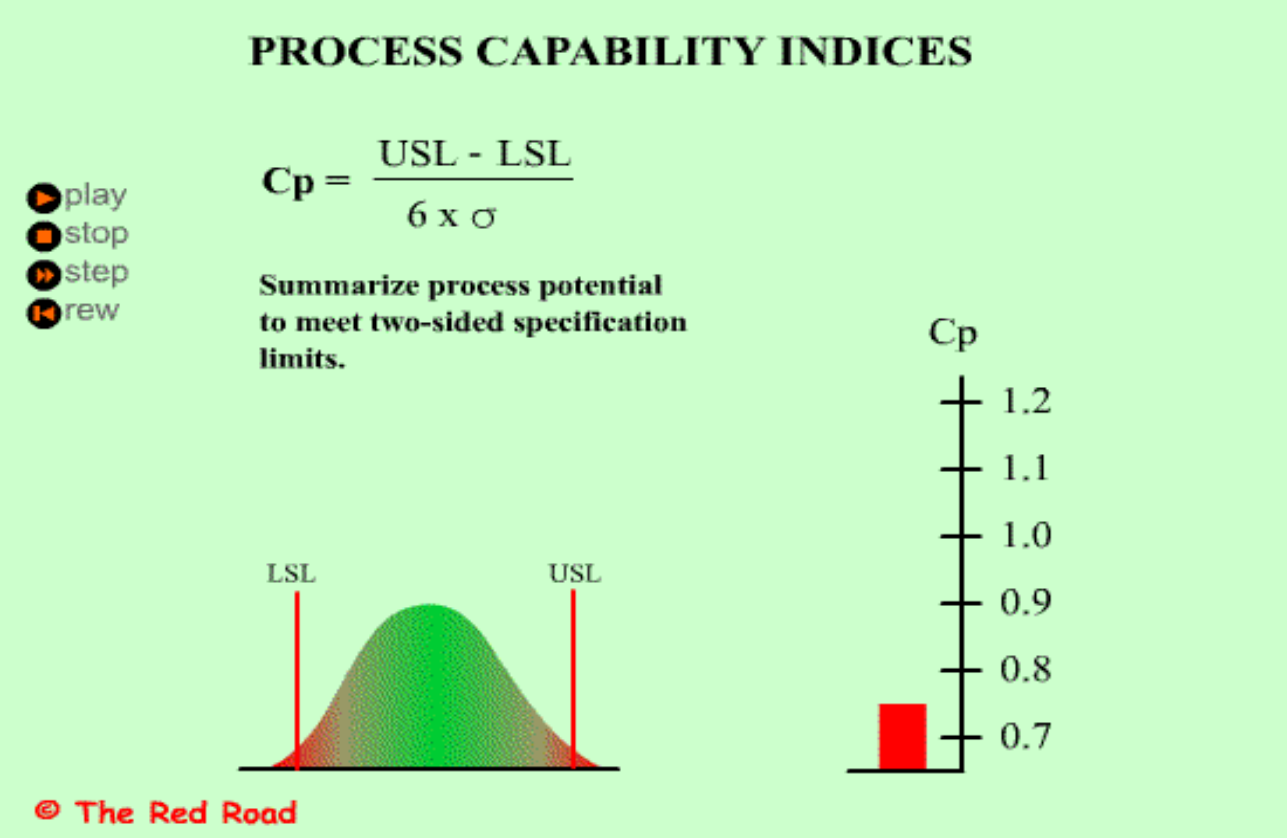



**Figura 05:** Proceso Fuera de Control y Proceso Bajo Control (Carro y col., 2012).

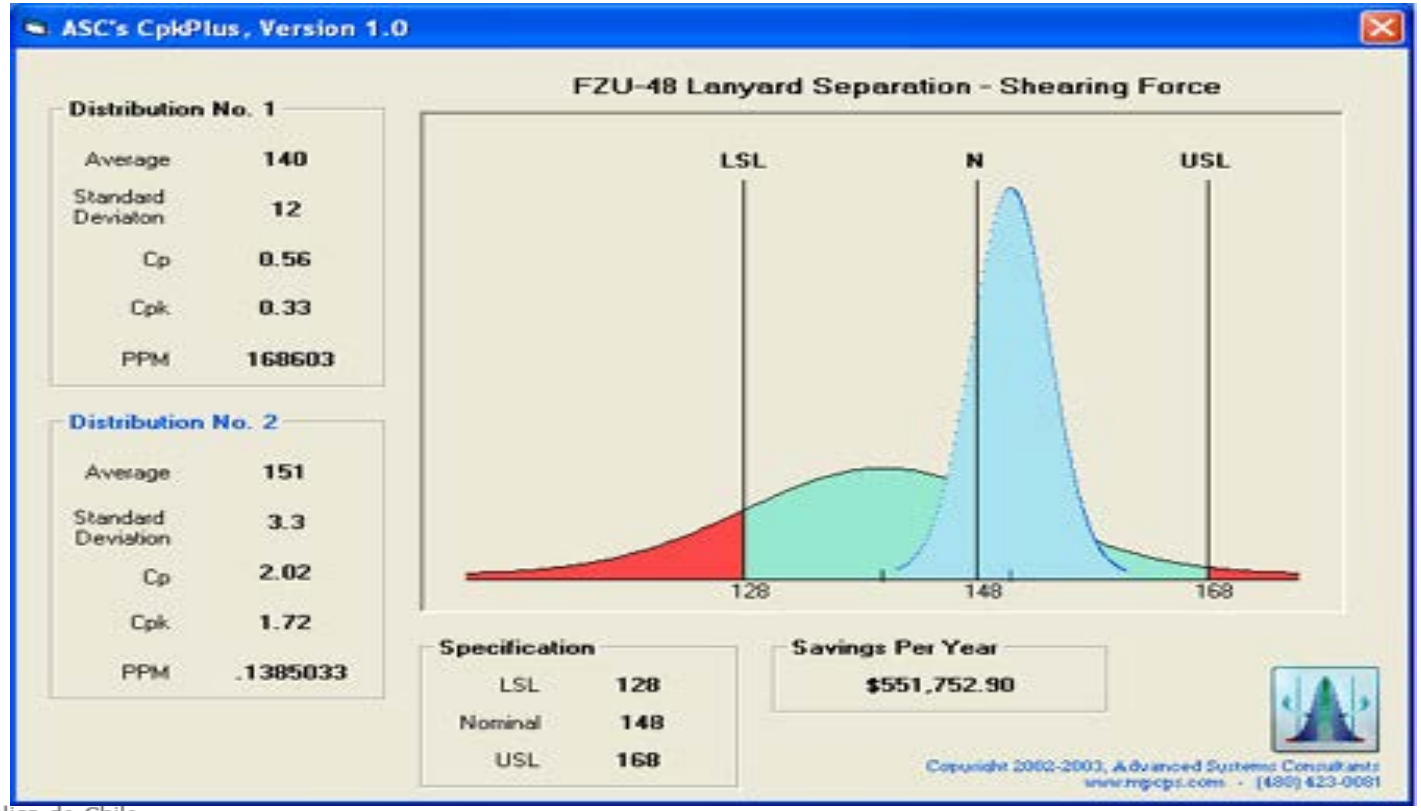
# INDICE DE CAPACIDAD

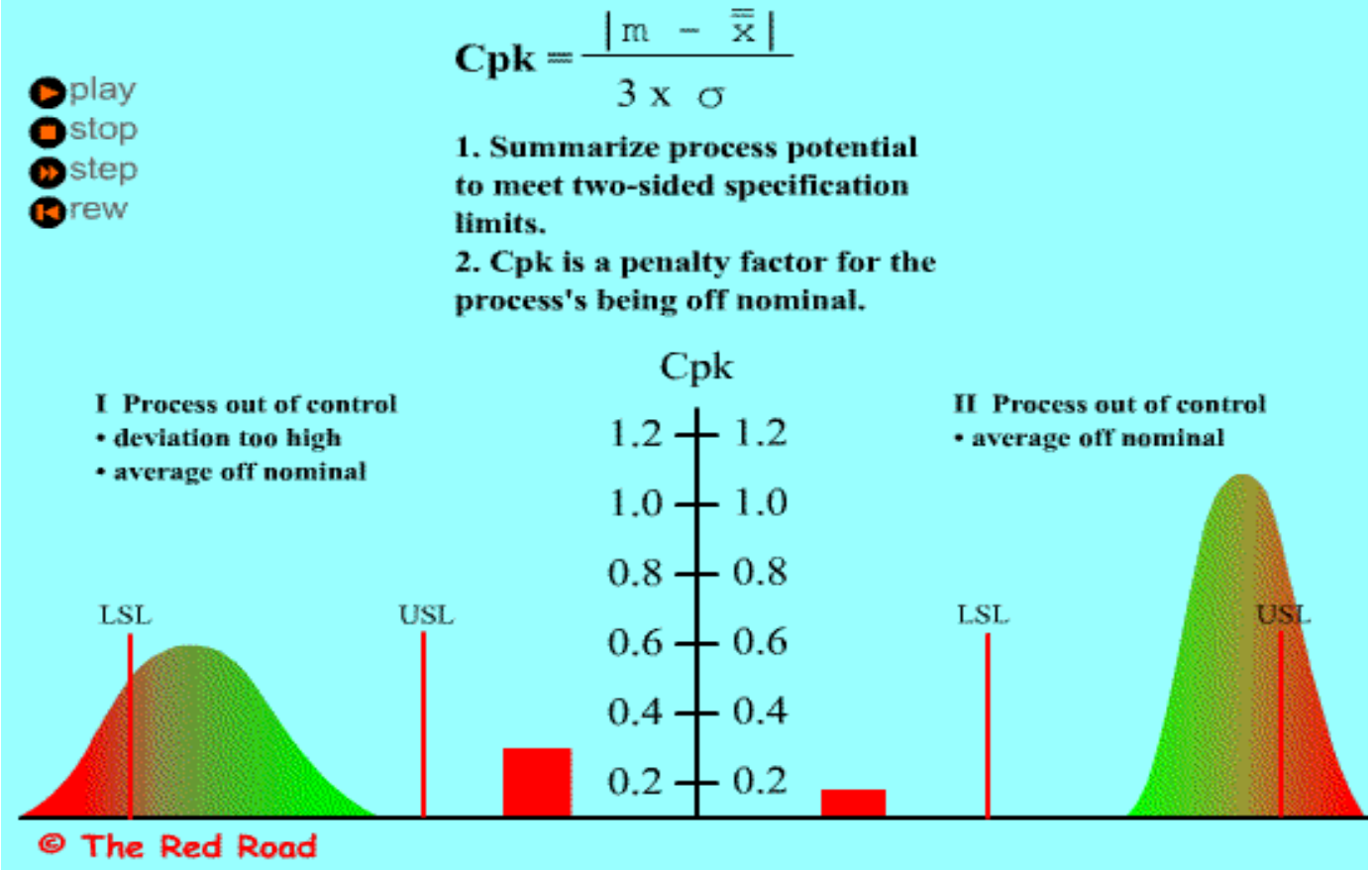


# Cpk

Si el proceso no estuviese centrado, el valor de este índice falsearía el grado de cobertura con respecto a fabricar piezas fuera de tolerancias. En estos casos es más significativo el índice $C_{pk}$ que se define:

$$C_{pk} = \min\left\{\frac{T_s - \mu}{3\sigma}, \frac{\mu - T_i}{3\sigma}\right\}$$



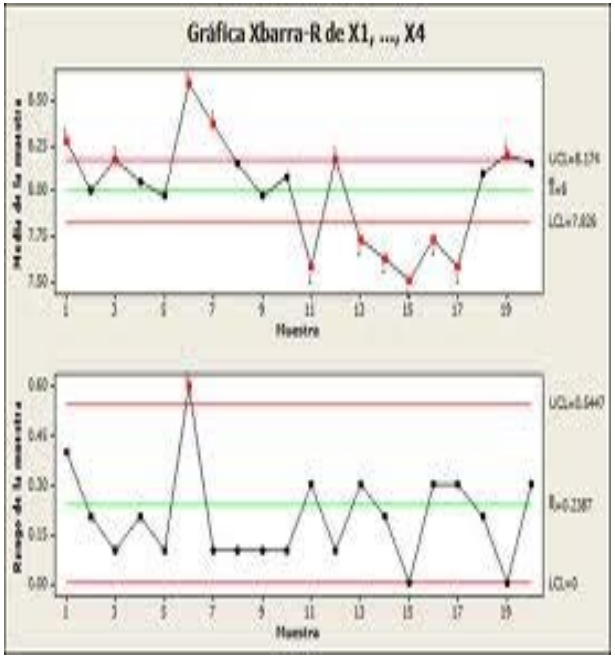

play
stop
step
rew
Cpk = |m − x̿| / 3 x σ
1. Summarize process potential to meet two-sided specification limits.
2. Cpk is a penalty factor for the process's being off nominal.
Cpk
I Process out of control
• deviation too high
• average off nominal
II Process out of control
• average off nominal
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
LSL
USL
LSL
USL
© The Red Road

# Interpretación valores de Cp

## VALORES DEL $C_p$ Y SU INTERPRETACIÓN

| VALOR DE INDICE $C_p$ | CATEGORIA O CLASE DEL PROCESO | DECISION (SI EL PROCESO ESTA CENTRADO) |
|---|---|---|
| $C_p \geq 2$ | 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 |
| $C_p < 0.67$ | 4 | No adecuado para el proceso. Requiere modificaciones muy serias |

# Gráficas de control




- Los gráficos o cartas de control son herramientas que sirven para observar, un proceso y evaluar su estabilidad
- Un gráfico de control está formado por tres líneas horizontales: Límite de Control Superior (LCS), Línea Central (LC) y Límite de Control Inferior (LCI). Los Límites de Control Superior e Inferior representan los límites de la variación común y todo punto fuera de ellos representa una variación especial.
- Es importante aclarar que los límites superior e inferior **no** corresponden a las especificaciones del producto terminado.

# Niveles de evaluación

## Sección validación de procesos

## Subdepartamento Biofarmacia y Bioequivalencia

# Nivel 1

- CALIFICACIÓN DE SISTEMAS CRÍTICOS DE APOYO

(HVAC, AGUA,AIRE COMPRIMIDO, VAPOR, GASES, AGUA ESTÉRIL, DEPENDIENDO DEL PRODUCTO FABRICADO)

- Calibración instrumentos
- Mantención

- CALIFICACIÓN EQUIPOS DE PRODUCCIÓN Y CONTROL DE CALIDAD

- Calibración instrumentos
- Mantención

- CALIBRACIÓN INTRUMENTOS DE CONTROL DE PROCESOS

- Mantención

# MAYOR FALLO AL PRESENTAR INFORME /PROTOCOLO DE VALIDACIÓN:
## NIVEL 1

- SISTEMAS CRÍTICOS
- No se presenta información de calificación de desempeño ( fecha o código de informe) o la fecha de aprobación de ésta es posterior a la fabricación de los lotes
- No se presenta información de última mantención realizada antes de fabricar lotes de validación.
- NO se presenta información de última calibración realizada a los instrumentos que forman parte de los equipos ( manómetros, termómetros, etc).
- EQUIPOS DE PRODUCCIÓN Y CONTROL ( CALIDAD Y PROCESOS)
- No se presenta información de calificación de desempeño ( fecha o código de informe) o la fecha de aprobación de ésta es posterior a la fabricación de los lotes.
- No se presenta información de última mantención realizada antes de fabricar lotes de validación.
- NO se presenta información de última calibración realizada a los instrumentos asociados a los equipos.
- NO se presenta información de última calibración de instrumentos de control de procesos

- VALIDACIÓN DE LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN

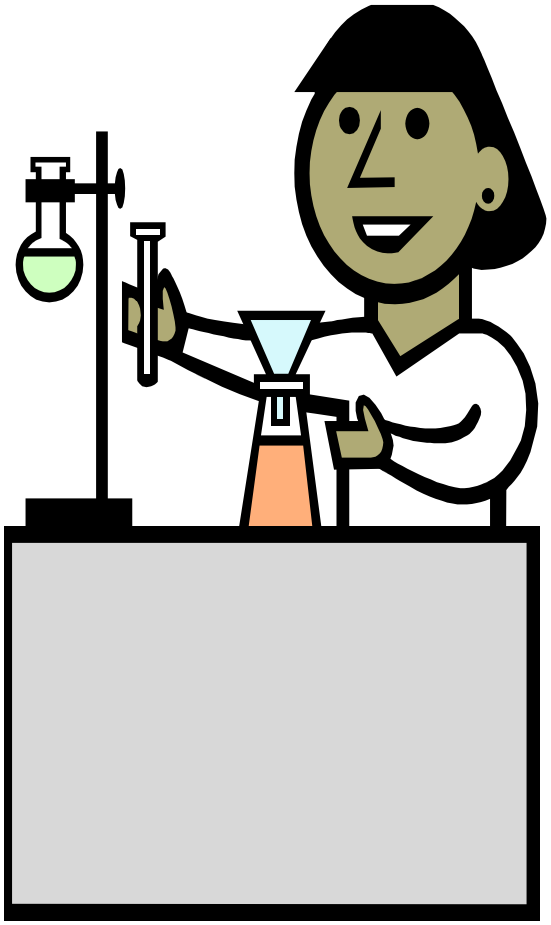
# Nivel 2

- Principio o estrategia
- Alcance
- Protocolos e informes de validación de limpieza
  - Informes de validación de limpieza con su fecha de aprobación y código de informe
- Equipos
- Detergentes
- Microbiología
- Muestreo
- Metodologías analíticas
- Determinación de límites de aceptación
- Nota : es fundamental presentar validación de limpieza de equipos del tren de fabricación.
- FALLOS COMUNES:
- No se informa estrategia o método
- NO se asocian los equipos cuya validación se presenta
- No se informan códigos de a informes ni fechas de aprobación
- El informe de validación de los equipos fue aprobado posterior a la fabricación de los lotes de validación

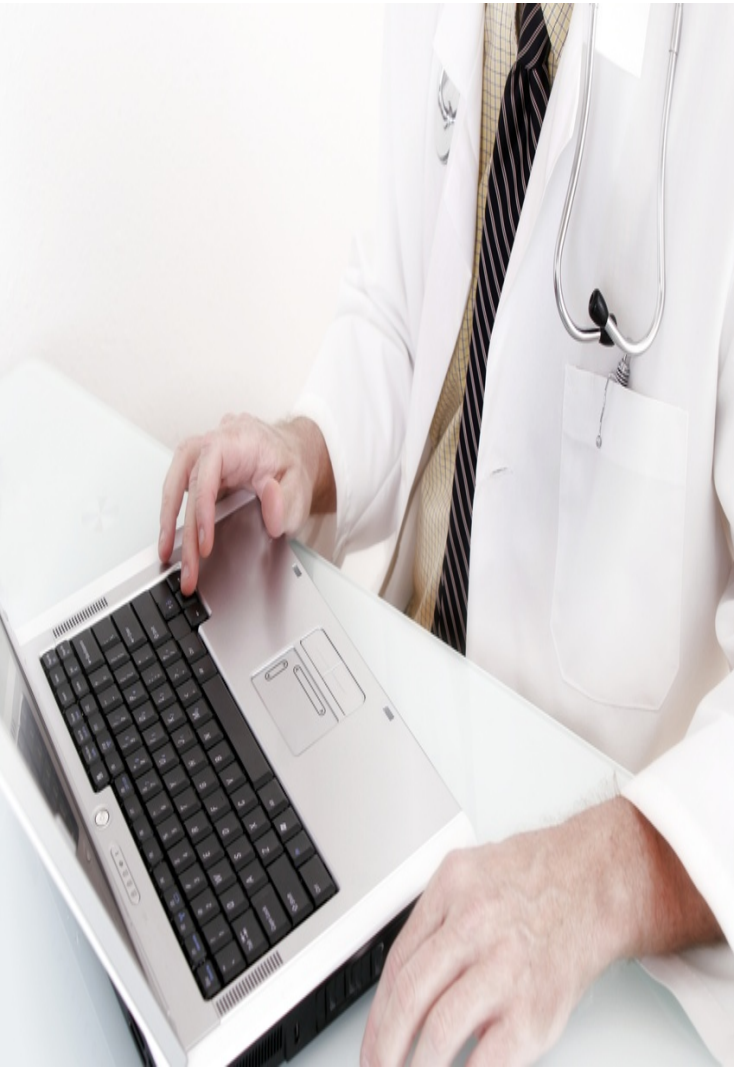
# Nivel 3: Validación de métodos de análisis

- Se debe presentar la validación de la metodología de análisis para valoración, disolución y Uniformidad
- Se debe presentar un resumen del informe con los parámetros controlados ( especificidad, exactitud, etc)
- Se debe  indicar código de la metodología validada y número de versión
- Se debe informar código del informe y fecha de aprobación la que debe ser anterior a la fabricación de los lotes de validación

- FALLOS MÁS COMUNES:
- En caso de métodos importados no se informa acerca de transferencia tecnólogica.
- NO se informa códigos ni fechas de aprobación
- Las fechas de aprobación son posteriores a la fabricación de los lotes.
- NO se anañizan todos los parámentros que deben ser controlados ( Exactutud, especificidad, etc)



# Nivel 4



- CONSISTENCIA DOCUMENTAL

- Fórmula registrada, PFI, Planillas
- Especificaciones PT
- Procedimiento de fabricación industrial
- Planillas de fabricación
- FALLOS MÁS COMUNES:
- La fórmula de informe o procedimiento de fabricación industrial no coincide con la registrada en el ISP.
- Las Especificaciones de producto terminado no coinciden con las del registro
- No coincide lo declarado en protocolo con los que realmente se hizo.(ejemplos, plan de meustreo que se realizó es distinto de lo programado y no se declara la desviación o los parámentros definidos como críticos según análisis de riesgo no se controlan en la validación)

# Nivel 5

- ANÁLISIS DE RIESGO Y PLAN DE MUESTREO

**NIVEL 5**

- FALLOS MÁS COMUNES NIVEL 5
- No se realiza análisis de riesgo
- NO se describe plan de muestreo o está difuso y poco claro
- La definición de parámetros críticos no son consistentes con el análisis de riesgo.
- El plan de muestreo no permite obtener datos suficientes para tener significancia estadística.
- Se define un parámetro crítico que después es obviado del estudio en la validación
- No se cumple el plan de meustreo

# Nivel 6

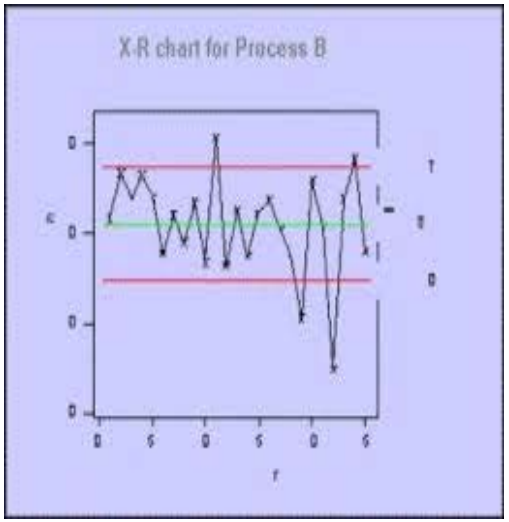
- CUMPLIMIENTO DE CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

- Los criterios de aceptación(CA) para cada parámetro crítico (PCP) y atributo crítico (ACC), deben quedar establecidos en el protocolo.

(ejemplo PCP= velocidad de compresión>>CA= 30 RPM//ACC>>peso >> CA= Peso promedio ±5%)

- En la ejecución de la validación y sus resultados estos criterios de aceptación (CA) deben cumplirse.
- FALLOS MÁS COMUNES: NO cumplimiento de los CA para los PCP o para los ACC

# Nivel 7

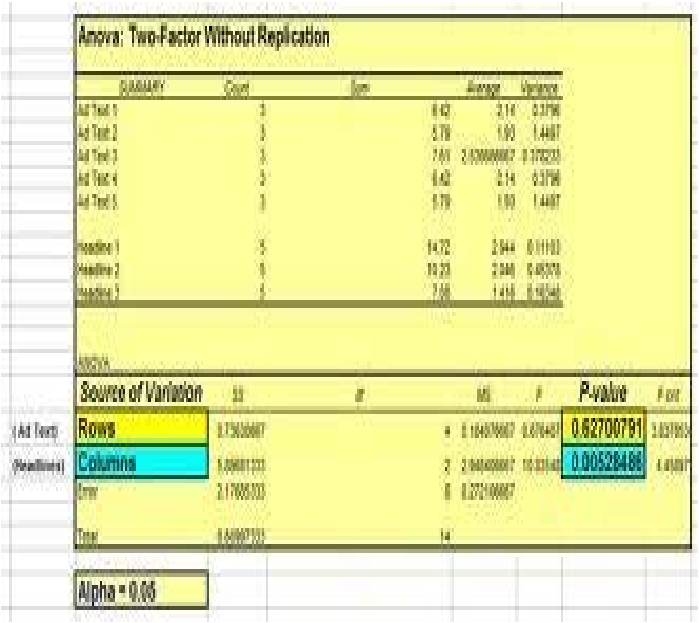



- ANÁLISIS ESTADÍSTICO INTRALOTE
- Estadística descriptiva
- Coeficiente de variación
- Análisis de capacidad
- Gráficas de control
- FALLOS MÁS COMUNES:
- NO se cumple la distribución normal de los datos
- NO se realiza investigación de causa ni acciones correctivas.
- Se calcula la capacidad erróneamente cuando no se cumple la distribución normal
- No se cumple la capacidad.
- Errores en interpretación de resultados
- Errores en gráficas de control y en su interpretación
- Se transforman datos para cumplir la distribución normal y no se investigan causas asignables.
- NO se investiga estadísticamente presencia de datos aberrantes

# Nivel 8

- ANÁLISIS ESTADÍSTICO INTERLOTE
- ANOVA
- BARTLETT
- FALLOS COMUNES: NO se respetan los 2 supuestos de ANOVA, el primer supuesto de que los datos deben distribuirse normalmente y el segundo de que debe cumplirse la homocedasticidad, es decir que no haya diferencia estadísticamente significativa entre las varianzas. Se da por confiable un resultado de ANOVA cuando no se ha cumplido lo siguiente:

- Que para el test de normalidad el valor de p sea > a 0,05 y/o que para el test de Bartlett el valor de p sea > 0,05.



# Resolución 2274/12

1) CERTIFICADO BPM (GMP EN INGLÉS): EMITIDO POR LA AUTORIDAD SANITARIA DE LOS PAÍSES SEÑALADOS EN LA RESOLUCIÓN 2274/12 VIGENTE AL PRESENTAR LA SOLICITUD.

FALLOS COMUNES. GMP NO ESTÁ VIGENTE, NO FUE EMITIDO POR UNA AUTORIDAD SANITARIA DE RE. 2274/12, LA DIRECCIÓN DEL FABRICANTE NO COINCIDE CON LA DEL REGISTRO APROBADO O EN TRÁMITE, LA DIRECCIÓN NO COINCIDE CON LA SEÑALADA EN EL CPP.

2) CERTIFICADO BPM (GMP EN INGLÉS); EMITIDO POR LA AUTORIDAD SANITARIA DE LOS PAÍSES SEÑALADOS EN LA RESOLUCIÓN 2274/12 QUE AVALE EL PERIODO DE FABRICACIÓN DEL BIOLOTE.

FALLOS COMUNES: LA DIRECCIÓN DEL FABRICANTE SEÑALADO NO COINCIDE CON LA DEL CERTIFICADO BPM VIGENTE, ADEMÁS CUANDO LA CAUSA ES QUE EL BIOLOTE FUE FABRICADO EN UNA PLANTA DIFERENTE, NO SE PRESENTA EL RESPALDO NECESARIO PARA DEMOSTRAR LA TRAZABILIDAD DEL ESTUDIO IN VIVO (REALIZADO CON EL BIOLOTE FABRICADO EN UNA PLANTA DIFERENTE), CON LOS LOTES FABRICADOS EN LA PLANTA ACTUAL. TAMPOCO SE SUSTENTA LA TRAZABILIDAD DEL PROCESO DE FABRICACIÓN ENTRE UNA PLANTA Y OTRA.

3) CERTIFICADO DE PRODUCTO FARMACÉUTICO (CPP) EMITIDO POR LA AUTORIDAD SANITARIA DE LOS PAÍSES SEÑALADOS EN LA RESOLUCIÓN 2274/12 VIGENTE, DEBE INCLUIR LA FÓRMULA CUALICUANTITATIVA Y EL FABRICANTE CON SU RESPECTIVA DIRECCIÓN.

FALLOS COMUNES: NO HAY COINCIDENCIA ENTRE FÓRMULA DEL CPP Y LA DEL REGISTRO APROBADO O EN TRÁMITE. NO HAY COINCIDENCIA EN LE FABRICANTE DECLARADO EN CPP Y EL DECLARADO EN EL BPM O EN EL REGISTRO APROBADO O EN TRÁMITE

## Resolución 2274/12

- TODOS LOS PRODUCTOS APROBADOS POR ESTA RESOLUCIÓN QUEDAN CON UNA OBSERVACIÓN DEBIENDO PRESENTAR PLANILLAS DE FABRICACIÓN DE TODOS LOS LOTES IMPORTADOS A CHILE EN EL TRANSCURSO DE 1 AÑO .

# Resolución 2274/12: Países para los cuales se acepta el BPM y CPP para sustituir la presentación de validación

| |
|---|
| EMA |
| FDA-USA |
| CANADÁ |
| ESPAÑA |
| JAPÓN |
| REINO UNIDO |
| SUECIA |
| SUIZA |
| BRASIL |
| ALEMANIA |
| AUSTRIA |
| BELGICA |
| DINAMARCA |
| FINLANDIA |
| FRANCIA |
| GRECIA |
| IRLANDA |
| ITALIA |
| HOLANDA |
| PORTUGAL |
| AUSTRALIA |
| NUEVA ZELANDA |

# Gracias

Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile