

UNIVERSIDAD SAN PEDRO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

PROGRAMA DE ESTUDIO DE FARMACIA Y

BIOQUIMICA



Validación de Proceso de Esterilización de Diclofenaco Sódico
75mg/3mL en envases de polietileno de baja densidad (PEBD)

Tesis para obtener el Título de Químico Farmacéutico

Autor:

Avalos Vásquez, Jonathan Eduardo

Asesor:

Camones Maldonado, Rafael Diómedes

Código ORCID: 0000-0002-7839-4498

CHIMBOTE – PERÚ

2021

i. Palabras clave:

Tema	VALIDACIÓN DE PROCESO
Especialidad	Industria Farmacéutica

Keywords

Subject	PROCESS VALIDATION
Speciality	Pharmaceutical Industry

Línea de investigación	Tecnología e Industria Farmacéutica
Área	Ciencias Médicas y de Salud
Subárea	Otras Ciencias Médicas
Disciplina	Otras Ciencias Médicas

ii.- Título

Validación de esterilización de Diclofenaco Sódico 75mg/3mL en envases de Polietileno de Baja Densidad (PEBD).

iii.- Resumen

Este Proyecto de Investigación nace con la exigencia de asegurar la esterilización de los productos, ya que los preparados parenterales son elaboraciones estériles designadas a administración por inyección, perfusión o implantación en el cuerpo humano, éstas preparaciones deben garantizar la falta de microorganismos viables; sin embargo, la esterilidad de un producto no se puede avalar mediante una prueba, para ello se debe confirmar mediante el uso de un proceso de *producción VALIDADO (Llenado Aséptico)*.

Debido a que el envase inmediato usado en la fabricación de Diclofenaco Sódico 75 mg/3mL Solución Inyectable, es Polietileno de Baja Densidad (PEBD) surge la necesidad de Validar el proceso (Llenado aséptico), con base en la minimización de la carga microbiana en todas las etapas anteriores al proceso. Esta validación del proceso del tipo de envase primario genera menos costos, es resistente a rompimientos, y mantiene la esterilidad del producto.

Es por ello, que la validación del proceso de llenado aséptico nos da el grado de garantía con que el proceso nos proporciona lotes estériles, eliminado todo microorganismo viable el cual puede impactar de manera directa en la calidad del producto y en la integridad de los pacientes.

Palabras clave: Validación, Esterilización, PEBD (Polietileno de Baja Densidad), Diclofenaco sódico.

iv.- Abstract

This Research Project is based on the need to ensure the sterilization of the products, since parenteral preparations are sterile preparations intended for administration by injection, perfusion or implantation in the human body, these preparations must guarantee the absence of viable microorganisms; however, the sterility of a product cannot be guaranteed by a test, for this it must be ensured by using a VALIDATED production process (Aseptic Filling). Because the immediate container used in the manufacture of Diclofenac Sodium 75 mg/ 3mL Injectable Solution is Low Density Polyethylene (LDPE), the need arises to Validate the process (Aseptic Filling), based on the minimization of the microbial load in all the stages prior to the process. This process validation of the primary packaging type generates less costs, is resistant to breakage, and maintains the sterility of the product. That is why the validation of the aseptic filling process gives us the degree of guarantee with which the process provides us with sterile batches, eliminating any viable microorganisms which can directly impact the quality of the product and the integrity of the patients.

Keywords: *Validation, Sterilization, PEBD (low density polyethylene), Diclofenac sodium*

INDICE	Pág
Palabras clave.....	i
Título de la investigación.....	ii
Resumen.....	iii
Abstract.....	iv
Índice.....	06
Introducción.....	07
Antecedentes y fundamentación científica.....	07
Justificación de la investigación.....	09
Problema.....	10
Marco Referencial.....	11
Hipótesis.....	48
Objetivos.....	48
Metodología.....	48
Tipo y Diseño de investigación.....	48
Población y Muestra.....	49
Técnicas e instrumentos de investigación.....	50
Resultados.....	65
Análisis y Discusión.....	74
Conclusiones.....	76
Recomendaciones.....	76
Agradecimientos.....	77
Referencias Bibliográficas.....	78

1.- Introducción

1.1. Antecedentes y fundamentación científica.

1.1.1. Antecedentes:

Fernández, Moreno, Arias, y Granados (2007) en su ensayo “Metodología para la validación del llenado aséptico en un proceso de liofilización”, realizaron un análisis de 3 lotes consecutivos, con caldo Casoy, El ensayo se realizó bajo recomendaciones de la Food Drug Administration (FDA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) para productos de administración parenteral. Tener en cuenta, que en la industria farmacéutica los procesos más complejos son la producción de medicamentos estériles por procesos asépticos.

Chuck (2015). Tecnología Aséptica Blow-Fill-Seal vs Procesamiento Aséptico tradicional. Ingeniería Weiler. y Sadeghi M. Sterile packaking of Liquid pharmaceuticals using rommelag bottelpack blow-fill-seal machines. Holopack International Corp. Columbia. EE.UU.: El uso de la tecnología BFS ha sido ampliamente establecido en los mercados de la terapia respiratoria y oftálmica durante algún tiempo, y últimamente ha ido ganando cada vez mayor aceptación a nivel mundial en el mercado de drogas por vía parenteral, en sustitución de la elaboración tradicional.

Ríos Afanador (2007). Pontificia Universidad Javeriana, en su trabajo de Validación del Proceso de Llenado Aséptico por Filtración en el Área de Inyectable del Laboratorio VICAR FARMACEUTICA S.A. realizó el estudio de una Validación preliminar prospectiva del proceso de Llenado Aséptico

por método de Filtración, que consistió en usar medios de crecimiento microbiológico que simula un producto real de baja viscosidad representando las mismas condiciones del proceso real de envase de inyectables, y analizando a través de muestreos de puntos de todas las posibles causas de contaminación.

García (2009) de la Universidad Politécnica de Valencia, Facultad de Bellas Artes, España - Noviembre 2008; hace mención de cómo ha ido evolucionando los polímeros naturales hasta llegar al que se usa actualmente Polietileno de baja densidad PEBD en los equipos más sofisticados como el Sistema Blow Fill Seal.

Villanueva León y Zavaleta Delgado (2015) realizaron una calificación de la maquina blow fill seal modelo 301 para el proceso de envasado de líquidos estériles de un laboratorio oftálmico: Determinaron los parámetros de las fases de calificación de instalación, operación y desempeño, además de verificar el cumplimiento de las especificaciones establecidas en cada etapa.

Raimondi (2012) en su Tesis de uso de polietileno en ampollas farmacéuticas descartables, realiza un estudio de las aplicaciones para los tipos de plásticos demostrando que se dividen en dos grandes segmentos, a saber: el del packaging farmacéutico y el de insumos médicos. El primero de ellos incluye todo tipo de contenedores (como ser botellas, frascos, goteros), tapas, blisters para comprimidos, bolsas varias, pouches y otros artículos misceláneos. El segmento de insumos médicos, en cambio, comprende a las jeringas, los tubos y accesorios para intubación, catéteres, bolsas para uso intravenoso, ampollas, bandejas, etc. Realiza también el uso del PEBD como packaging farmacéutico

en los últimos años, muestra como el policloruro de vinilo (PVC) tienen una gran presencia en el sector. Existe una tendencia que busca reemplazar al PVC por PE basándose en que este último es más inerte frente a soluciones médicas. Sin embargo, dicho reemplazo se vería reflejado de manera muy gradual, pues todavía no es posible que el PE iguale totalmente el desempeño del PVC.

Rommelag Engineering (2016) al ver la necesidad de la industria alimentaria, farmacéutica, etc. Surge la idea de fabricar equipos más seguros, fiables y sencillos para el usuario. Esta aspiración condujo al desarrollo de la tecnología Blow Fill Seal (BFS) que actualmente adquieren máquina de procedencia alemana y la precisión suiza que hacen tan especiales todas y cada una de las instalaciones asépticas bottelpack.

1.1.2. Justificación de la investigación

Durante estos años el packaging plástico se convirtió en un aliado de la industria farmacéutica. El resultado de esto son nuevas formas de contener y proteger los diferentes tipos de medicamentos, cumpliendo con los estándares de seguridad y calidad, facilitándole el uso al consumidor, manteniendo al mismo tiempo una imagen de producto atractiva, y por último reduciendo costos de producción. Cabe destacar que en algunos productos el costo del packaging puede llegar a representar un 40% del costo del producto terminado. Un envase farmacéutico ideal es aquel que garantiza la protección de la droga mientras al mismo tiempo es funcional y económico. Cuando se habla de protección se refiere a que no se debe permitir el ingreso de contaminantes ni se debe permitir ningún tipo de

interacción química entre el material del envase y su contenido. Una solución parenteral es aquella que se administra por una vía distinta a la oral. La solución no pasa por el sistema digestivo, sino que se suele administrar ya sea por vía intravenosa, intramuscular, o subcutánea. Las hay de grandes y de pequeños volúmenes. Un ejemplo de solución parenteral de gran volumen es el del suero fisiológico, que por lo general se envasa en recipientes de polietileno o de PVC. En el caso de las de pequeño volumen, existen numerosas formulaciones diferentes de acuerdo a la aplicación, pero su característica común es que están listas para su administración y vienen en presentaciones monodosis que aseguran un alto grado de esterilización. (Raimondi, 2012)

La actual monografía se focalizará exclusivamente en el uso de polietileno para la elaboración de frascos para soluciones parenterales de pequeño volumen mediante sistema Blow Fill Seal. "La utilidad de su empleo, es la anulación de riesgos potenciales en el manipuleo, la anulación segura de desechos sin perjudicar el medio ambiente, el transporte sin rupturas y el costo bajo de fabricación, son los elementos importantes para el empleo de este material de envase en comparación con la producción de ampollitas de vidrio".

Los productos típicos que se envasan en estas presentaciones son agua para inyectables, soluciones inyectables estándar y soluciones anestésicas locales. Pero eventualmente el espectro de drogas y soluciones que puedan ser envasadas de esta manera irá aumentando en la medida que las normativas vigentes acompañen el desarrollo. La aparición de la tecnología

“Blow Fill Seal” (BFS) permite a los transformadores sintetizar el procesamiento al igual que el tiempo y optimizar sus costos de producción y estándares de calidad. El proceso BFS está especialmente diseñado para la producción de ampollas, bolsas intravenosas y algunas botellas. Como su nombre lo indica, el proceso incluye tanto el soplado del envase como su posterior llenado y sellado. Es importante notar como este proceso representa una herramienta clave a la hora de pensar en oportunidades para los plásticos. Si se compara el proceso BFS con el proceso convencional de producción de ampollas de vidrio, es importante notar que los costos se reducen considerablemente no solamente por el hecho de que el polietileno es más económico que el vidrio, sino también porque el proceso en conjunto es más simple, más corto, y menos demandante en términos de mano de obra y de espacio físico.

La exigencias en la fabricación de medicamentos en las Industrias Farmacéuticas ha ido incrementando año tras año, por lo que ahora los organismos reguladores como la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), Food Drug Administration (FDA), Organización Mundial de la Salud (OMS), exigen que un producto farmacéutico debe liberarse el mercado al término de su Validación del Proceso de manufactura, sólo de esta manera podrá demostrarse documentariamente que el producto es de calidad en todo en proceso de su manufactura. (Ministerio de Salud, 2019).

La iniciativa de este proyecto empieza, con la mejora y optimización de los procesos de manufactura, como el sistema de “Blow Fill Seal”, este sistema se ha ido implementando en el Laboratorio Medifarma S.A, sólo para Sueros intravenosos.

La propuesta de valor de este estudio radica en la implementación de la tecnología “Blow Fill Seal” en el mercado de soluciones inyectables de pequeño volumen. Dicho mercado actualmente utiliza ampollas de vidrio como packaging primario, y el potencial reemplazo de las mismas por ampollas de plástico es justamente el pilar sobre el cual se construye el trabajo, ya que por esta tecnología se tienen muchas ventajas. (Raimondi, 2012).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), Food and Drug Administration (FDA), International Organization for Standardization (ISO) y la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) tienen estándares técnicos para registrar fármacos para el uso humano, además de procesos críticos para la elaboración de medicamentos, los cuales deben ser validados y verificados en el tiempo. La importancia de validar los procesos de manufactura y sistemas de apoyo crítico es para la obtención de un producto final de calidad, seguro y eficaz para el paciente. (FDA, 2004).

Las preparaciones parenterales son elaboraciones estériles con la finalidad de ser administradas por vía endovenosa en el cuerpo humano, éstas

fabricaciones deben avalar la ausencia de microorganismos viables; sin embargo, la esterilidad de un producto no se puede asegurar con sólo un ensayo, si no realizar una Validación de Proceso como tal. Es necesario investigar el procedimiento de esterilización selectivo sobre el producto a manufacturar, así como el envase primario el cual debe garantizar que permita la aplicación de la esterilización óptima (Álvarez-González, Cerulia-Quiroga, Simil Rodríguez, Pérez Expósito, & Mayo-Abad, 2016).

Por tanto, se requiere que; tanto el envase primario como el cierre que mantiene la esterilidad de producto, mantengan la esterilidad durante toda la vida útil del producto.

1.3. Problema:

La validación de procesos de Manufactura está normada por las entidades reguladoras como DIGEMID, que exige a los Laboratorios Farmacéuticos que; sólo se libera un producto al mercado, sólo sí; cumple con la Validación del Proceso de Manufactura.

Ésta debe evidenciar documentariamente que durante todo su proceso éste se encuentre bajo control estadístico, de esta manera el producto es de calidad. (Álvarez-González et al., 2016).

Por lo anterior expuesto, con el equipo de trabajo nos planteamos el siguiente problema: ¿Se podrá Validar el Proceso de Esterilización del Diclofenaco Sódico 75mg/3mL en envases de polietileno de baja densidad (PEBD), sin afectar la calidad del producto final?

1.4. Marco Referencial:

1.4.1. Requisitos Generales:

- La elaboración de productos estériles se ejecutará en áreas limpias clasificadas; el ingreso se realizará a través de esclusas de aire independientes, para el personal y para las materias primas y materiales. Estas áreas limpias clasificadas deberán mantener y garantizar el grado de limpieza dentro del área.
- Se tendrá controlado el acceso a las áreas limpias calificadas: áreas de Fabricación y Envasado.
- Las operaciones se realizarán en flujo unidireccional tanto del material, producto y persona.: Es decir: La preparación de materiales, formulación del producto, llenado y esterilización se realizarán en locales separados dentro del área limpia clasificada.
- Cada operación de producción, se exige un nivel de limpieza del ambiente que garantice la disminución o ausencia de riesgos de contaminación microbiana o de partículas del producto y/o materiales que se estén manipulando.
- Las áreas limpias deberán contar con niveles de limpieza del aire considerándolo en condiciones de “REPOSO”, y condiciones de “OPERACIÓN”.

- Las áreas limpias destinadas a la fabricación de productos estériles se clasificarán, según las características exigidas del aire, en A, B, C y D.

Tabla 01 - Clasificación de partículas en el aire para las áreas limpias utilizadas en la fabricación de productos estériles ISO

14644-1:2015

Clases	Condiciones estáticas		Condiciones dinámicas	
	Número máximo permitido de partículas/m ³ equivalentes o por encima			
	0.5 µm	5 µm	0.5 µm	5 µm
A	3 500	0	3 500	0
B	3 500	0	350 000	2 000
C	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D	3 500 000	20 000	no definida	no definida

- La clasificación para salas estériles de Fabricación es tipo A. ésta sala posee ventilación estéril provista de filtros de alta eficiencia, como, por ejemplo, filtros HEPA, cuyo número máximo de partículas para condiciones estáticas será alcanzado después de un período de recuperación máximo de 15 a 20 minutos al concluir las operaciones.
- Para la fabricación de preparados farmacéuticos estériles, se distinguen cuatro Clases de áreas limpias, como sigue:

- **Clase A:**

Es zona para operaciones estériles controladas en donde no debe existir ningún riesgo de contaminación. Esto se logra mediante un trabajo de flujo de aire unidireccional. Los sistemas de flujo de aire unidireccional deben proporcionar una velocidad de 0.36 a 0.54 m/s (valor indicativo) en una posición de 15-30 cm por debajo del filtro HEPA terminal. La eficacia y eficiencia del flujo de aire unidireccional deben ser demostradas mediante pruebas realizadas durante la Calificación de Salas Limpias.

- **Clase B:**

Es el que rodea a la sala de Clase A: En este caso se considera el Envasado

- **Clases C y D:**

Son áreas limpias en donde se realizan procesos menos críticos y que el producto no está directamente en contacto.

La clasificación de salas A, B, C y D, la determina la prueba de “Conteo de partículas”, ésta prueba según referencia de la ISO, es la cantidad de partículas contenidas en una sala. Cabe señalar que las salas estériles cuentan con Filtros de aire de alta eficiencia, o filtros HEPA que favorecen la reducción de partículas, éstas para demostrar su eficiencia deben someterse

a la prueba de fugas del filtro instalado, que se debe de llevar a cabo cada cierto tiempo, pero se sugiere dos veces por año según la norma ISO 14644-3 (3). La finalidad de esta prueba es demostrar y garantizar que no haya fugas en los medios filtrantes. El aerosol seleccionado para las pruebas de fugas de filtros HEPA no debe favorecer el crecimiento microbiano.

1.4.2. Vigilancia Ambiental Microbiológica

El monitoreo Ambiental microbiológico de las salas limpias controladas, se realiza con frecuencia; ya sea durante el proceso operativo o simplemente salas vacías (sin proceso operativo). Todos estos monitoreos son programados por el personal de Microbiología, revisado por la Jefatura de Control de Calidad y aprobado por Aseguramiento de la Calidad.

Cuando se realicen operaciones asépticas y el producto esté expuesto al ambiente, el monitoreo microbiológico y/o vigilancia del ambiente se realizará de inmediato con la finalidad de demostrar que el ambiente se encuentra controlado y libre de riesgos de contaminación microbiana. No sólo se realiza al ambiente, sino también a las superficies de la sala.

El monitoreo ambiental microbiológica de las áreas tendrá en cuenta el muestreo del aire, superficies y el personal, se aceptarán para el

muestreo el método por placa expuesta para el aire e hisopado y placa de contacto para el muestreo de superficies.

Se muestrea las superficies y el personal después de las operaciones críticas. También se establecerá un muestreo microbiológico adicional a las operaciones que no pertenecen a la producción, por ejemplo: después de un proceso de limpieza o una actividad de validación.

Los análisis microbiológicos, se realizan antes, durante y después de la fabricación de un lote; por tanto, es necesario el resultado final del análisis microbiológico para liberar un producto al mercado. Así mismo, este reporte se incluye dentro de la Validación del Proceso, con la finalidad de evidenciar que el proceso bajo control microbiológico.

Hoy en día, es necesario establecer límites de alerta y acción microbiológica para efectuar la respuesta inmediata, y disminuir las posibles causas de estas alertas.

1.4.3. Personal:

Existe una cantidad mínima y necesaria del personal dentro de una sala limpia controlada, ya que esto es importante durante la preparación aséptica (a mayor número de personas aumenta la probabilidad de contaminación). Es por eso, que los controles en proceso que se realizan por parte del personal de Control de Calidad se realizaran fuera de las zonas limpias (estériles).

Todo el personal (incluido el de limpieza y mantenimiento) que ingrese a esta área, será capacitada de forma regular en comportamiento y uso de equipos estériles. Estas capacitaciones deben referirse a la higiene y al comportamiento para evitar contaminaciones en niveles básicos de microbiología. Se prohíbe el ingreso de personas externas a estas áreas.

Es prioritario tener un alto nivel de higiene, limpieza y cuidado personal. El personal de productos estériles deberá recibir chequeos médicos periódicos para evitar cualquier tipo de situaciones anormales o contaminantes.

En áreas estériles no deben usarse relojes, anillos, collares, ni maquillaje.

Las vestimentas son segregadas, cada personal se le asigna un número de uniformes que podrá usar durante la jornada laboral. Al personal se le instruye que para cada proceso es un uniforme, y cada vez que sale de su zona de trabajo y se expone a áreas externas (fuera de la planta o área: comedor, o fuera del laboratorio), a su retorno debe ingresar bañado.

El uniforme asignado debe ser adecuado al proceso y al grado de la zona de trabajo. Se debe llevar de forma tal que proteja al producto de cualquier tipo de contaminación.

A continuación, se detalla el uniforme necesario para cada tipo de sala.

- ✓ **Grado D:** Deberá tener el cabello cubierto, uniforme (mandil que cubra la ropa de tránsito, por ejemplo), zapatos o cubre zapatos adecuados. Se debe evitar ingresar a las zonas limpias si no porta el uniforme adecuado, para evitar contaminación.
- ✓ **Grado C:** Deberá tener el cabello cubierto, portar uniforme de dos piezas o una, que cubra la mayor parte del cuerpo, zapatos o cubre zapatos. Esta ropa no debe liberar prácticamente ninguna fibra ni partícula.
- ✓ **Grado A/B:** El cabello se cubrirá totalmente con una toca o gorro, uniforme adecuado que cubra toda la superficie del cuerpo, debe portar mascarilla, guantes estériles o de goma, pero libres de polvo de talco, portará un calzado esterilizado. El uso correcto del uniforme es tener las mangas de los brazos dentro de los guantes, y las mangas de los pantalones dentro del cubre calzado estéril. El uniforme no debe eliminar ninguna pelusa ni partícula y debe retener dentro de la ropa las partículas desprendidas por el cuerpo.

1.4.4. Locales:

Las áreas estériles, deben ser lisas, de preferencia impermeable, con la finalidad de disminuir la cantidad de partículas extrañas o

microorganismos. Los desinfectantes y sanitizantes favorecen tener un área aséptica.

Las salas de producción y puertas; deben tener ángulos sanitarios de tal manera que evite la acumulación de polvo y facilitar la limpieza, también. Se recomienda contar con puertas correderas de fácil uso y limpieza.

Los techos también deben ser lisos y evitar tener grietas para evitar la contaminación. Si se cuenta con focos o fluorescentes, se prefiere que estén empotrados al techo.

Los sistemas de apoyo crítico como aire, agua, gas u otros, deben instalarse de tal forma que facilite la limpieza y evite molestias al momento de realizar la operación. Las cañerías deben estar identificadas por color para facilitar su uso.

No se permiten fregaderos y sumideros en las áreas de grado A/B que corresponden a las Salas de Fabricación y Envasado. Existen. En áreas adjuntas existirán conexión entre la máquina o fregadero y los sumideros. Para esto los sumideros del suelo de las salas de menor grado de limpieza, deben tener trampillas o tapas herméticas para evitar el reflujó.

Los vestuarios serán esclusas divisoras de cambio de ropa permitiendo minimizar la contaminación microbiana y por partículas de la vestimenta protectora. Los vestuarios tienen filtración de aire

esto evita aglomeración de partículas extrañas. La fase final del vestuario tiene, en situación de reposo, el mismo grado del área externa del envasado. En general, sólo habrá lavamanos en la primera fase de los vestuarios.

Las puertas de una esclusa no se abrirán simultáneamente. Deberá disponerse de un sistema de cierre alternativo o de un sistema de alarma visual y/o auditiva para evitar el abrir 2 puertas de diferentes clasificaciones.

La entrada de aire filtrado debe mantener una presión positiva (+) y un flujo de aire respecto a las áreas continuas de grado menor en todas las condiciones de trabajo y debe hacer un barrido total del área. Las áreas continuas de grados diferentes deben tener un gradiente de presión de 10-15 pascales (valores orientativos).

Debe tener un sistema de alarma que nos ayuda a detectar las fallas en el sistema de aire. Cada sala tiene un controlador de Presión que a simple vista podemos observar si la sala está en condiciones de ser usada o no, a estos instrumentos lo llaman Manómetros de Diferencial de Presión, éstos se verifican antes, durante y después de la manufactura de un producto y se registra en un documento oficial, que posteriormente es verificado por la Jefatura de Producción dando su V°B°.

1.4.5. Validación y Calificación

El término de validación y calificación, es muy frecuente en la Industria. Al ser uno complemento del otro, no significa que es lo mismo, al contrario, con conceptos totalmente diferentes que a menudo logramos confundirlo.

A. Calificación: Es la evaluación de las características de los elementos de un sistema y/o equipo, que se evalúa a través de pruebas ya establecidas en las Monografías de referencia o Manuales, es netamente conocimiento científico. La calificación, es la acción de demostrar documentalmente que una instalación, sistema, equipo, persona o proveedor cumple con los requerimientos establecidos.

La calificación forma parte de la validación, es decir no se puede llegar a Validar nada, sin antes no tener Calificado un sistema, equipo, etc.

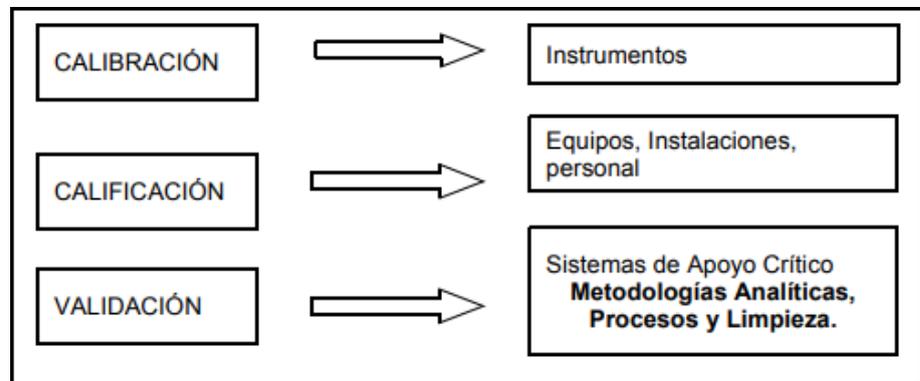
B. Validación: Es el proceso por el cual se establecen, mediante estudios de laboratorio, que las características de desempeño del proceso, sistema y método, cumplen con las especificaciones establecidas. Antes de realizar una Validación de Proceso de Manufactura, es necesario contar con: el área calificada, los equipos calificados, los métodos validados, personal calificado que den peso a la Validación.

La documentación obtenida para la Validación de Procesos de Manufactura; debe ser confiable y verás, debe proporcionar repetitivamente resultados semejantes entre sí cumpliendo las especificaciones de calidad predeterminadas.

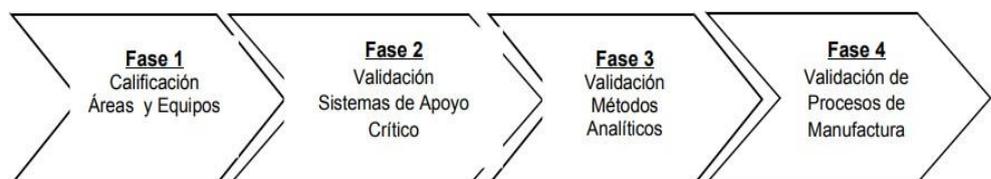
La intensión de ambas es la misma, el proceso (validación) y el equipo (calificación) deben ser reproducibles, cumplir con los atributos establecidos, estado, condiciones y deben estar bien documentados.

En resumen, los equipos e instalaciones son calificados y los procesos y sistemas son validados.

TABLA 2.- Cuadro resumen de las actividades de Validación



La secuencia de actividades relacionadas con la validación se desarrollará siguiendo el siguiente esquema de trabajo.



Ésta secuencia, cumple tal cual cuando se trata de Validar un Proceso de Manufactura. La secuencia va a depender de qué queremos Validar o Calificar.

1.4.6. Etapas de la Validación de Procesos

Considerando la secuencia del flujo, podríamos decir que, para Validar un Proceso de Manufactura, necesitamos haber concluido las etapas hasta la Fase 3. Ya que es un proceso que involucra un todo, no sólo lo mencionado en las fases, sino también procedimientos, sistemas documentales, etc. La persona que realice una Validación es necesario que cuente con experiencia y un conocimiento básico sobre Industria Farmacéutica, ya que en el camino se podrán detectar puntos críticos que puedan afectar la calidad del producto, los que se puedan resolver durante el proceso de Validación.

Para comprender los requerimientos normativos se deben considerar las etapas que comprenden la validación de los procesos. A continuación, se hará mención de las actividades o etapas propias de la validación (Pluta, 2009):

Existen tres etapas importantes usadas en la Industria Farmacéutica, que hay que considerar antes de Validar un Proceso.

Éstos son:

- ✓ Calificación de Equipos de Producción: Calificación de operación, instalación y desempeño).
- ✓ Validación de los Sistemas de Apoyo Crítico
- ✓ Validación de la Metodología Analítica

1.4.6.1. Calificación de Equipos de Producción:

a. Calificación del diseño: Relacionada netamente a la infraestructura y sistemas de apoyo crítico, que se requiere para la instalación de un equipo y que cumpla con el objetivo descrito. Se demuestra documentariamente que cumple con los requisitos establecidos y que se oriente al objetivo planteado (Secretaría de Salud, 2013). En esta fase se definen los requerimientos del usuario y del producto, se detalla todo lo que se necesita para la ejecución del proceso, así como el impacto que pueda tener con los atributos y controles del producto, se revisa las especificaciones y descripciones que debe cumplir para el equipo. Constituye una demostración documentada de que la calidad es considerada desde el inicio de su diseño. Existen algunos equipos que son heredados y que ya están instalados, en este caso se puede obviar la calificación de Diseño.

b. Calificación de instalación: Evidencia documentaria de que la infraestructura, sistemas, y equipos se han situado de

acuerdo a las especificaciones de diseño anteriormente establecidas (Secretaría de Salud, 2013).

Se demuestra que el equipo está correctamente situado en la sala para la que fue diseñada inicialmente, y cumple con las especificaciones técnicas, normas, códigos y reglamentaciones. El cumplimiento de esta etapa confirma el paso a la siguiente etapa La Calificación de Operación. Existen requisitos que se deben cumplir y evidenciar documentariamente la Calificación de Instalación y son:

- ✓ Especificaciones (operacionales, eléctricas)
- ✓ Identificación del equipo, nombre, número de serie
- ✓ Conexión a servicios (vapor, agua, aire comprimido, etc.)
- ✓ Programas y protocolos de mantenimiento y limpieza
- ✓ Recomendaciones del fabricante
- ✓ Lista de refacciones y partes de recambio
- ✓ Planos y diagramas de instalación

En síntesis, una calificación de instalación aprobada significa que los procedimientos han sido leídos, comprendidos y el equipo ha sido correctamente instalado, es decir que ya puede entrar en funcionamiento.

c. Calificación de operación: Prueba documentada que demuestra que el equipo, la infraestructura y los sistemas

operan correctamente, en relación a las especificaciones de diseño establecidas (Secretaría de Salud, 2013).

Al término de la Calificación de Instalación, es importante verificar que el equipo y sistemas trabajan correctamente como se estableció en la Calificación de Diseño. La Calificación de operación, se demuestra en base a ensayos, es decir poner en funcionamiento del equipo con el placebo del o los productos para el cual fueron destinados. Se realizarán ensayos repetitivos para demostrar la eficiencia del equipo y el buen funcionamiento del sistema de apoyo crítico, en un escenario normal (Equipo vacío) y en un escenario en actividad (Equipo con carga), aquí es donde se define contenido máximo y mínimo, alarmas, paros de emergencia y características importantes para la regulación del equipo. Los ensayos realizados son pruebas para retar al equipo con las especificaciones funcionales especificados. Para demostrar el buen funcionamiento del equipo, es necesario que los ensayos realizados sean medibles o cuantificables, de tal forma que nos derive a pruebas estadísticas simples como: Desviaciones estándar, Promedios máximos, promedios mínimos, etc. y así demostrar que la Calificación de Instalación fue realizada

correctamente y cumple con las especificaciones del producto.

d. Calificación de Desempeño:

Evidencia documentaria de que la infraestructura, sistemas, y equipos se desempeñan cumpliendo los criterios de aprobación anteriormente establecidos (Secretaría de Salud, 2013).

Se demuestra poniendo en marcha el equipo con el producto para el que fue diseñado. Se realiza con tres lotes consecutivos para evaluar la repetibilidad y consistencia de lote a lote. Los controles durante el proceso serán demostrados por pruebas estadísticas básicas como desviación estándar, así mismo éstos se deberán evaluar mediante ensayos fisicoquímicos cuantitativos. Los resultados deben de cumplir los parámetros establecidos, en condiciones de trabajo normal y escalonado.

Es preciso señalar que, anteriormente se podría realizar la Validación del proceso, cuando el producto ya se encontraba en el mercado (Validación concurrente). Pero hoy en día, la Norma es más estricta y señala que el producto antes de salir al mercado debe estar debidamente Validado. Para esto debemos tener en cuenta que: la

infraestructura, equipos y sistemas, no pueden usarse sin antes haber sido Calificados. Esto no sólo menciona a los equipos de manufactura, también a los equipos de ensayo y apoyo. La NOM-059-SSA1-2013 especifica en la sección 9.6.5. que no se podrá seguir con la etapa de calificación, sin haber terminado satisfactoriamente la precedente.

La fase de validación comienza con la selección de la información relacionado con el proceso, como procedimientos, capacitaciones de personal auxiliar, atributos de control, etc. Después se procede a realizar la parte documentaria que incluye protocolos en donde se describe el paso a paso de la Validación a realizar teniendo en cuenta las variables del proceso (presión, temperatura, concentración, peso, etc.). Finalmente se concluye en un Certificado de Validación, en donde se evidencia cuantitativamente que los resultados se encuentran dentro de las especificaciones y el proceso se mantiene bajo Control estadístico.

1.4.6.2. Validación de los Sistemas de Apoyo Crítico

a. Validación del Sistema de Agua para Uso Farmacéutico

Demostrar que la producción de agua estéril de calidad deseada y cumpla con las especificaciones instalación, operación y desempeño.

a.1. Calificación de Instalación

Las consideraciones importantes son:

- Revisión de instalación y especificaciones de equipos (bombas, tanques, filtros, lámpara UV, resinas de intercambio iónico, tuberías, válvulas, etc.).
- Revisión de procedimientos de operación, limpieza, mantenimiento.
- Calibración de instrumentos de medición

a.2. Calificación de Operación

Las consideraciones más importantes son:

Operaciones unitarias de producción de agua para uso farmacéutico.

- Flujo y velocidad del agua para uso farmacéutico.
- Operación de válvulas, alarmas y controles.
- Entrenamiento del personal.

a.3. Calificación de Desempeño

La calificación de desempeño o validación del sistema de producción de agua para uso farmacéutico se realizará en 3 fases:

- **Fase 1.-** Se realizará durante un periodo de 2 a 4 semanas, la toma de muestra del agua será diario en todos los puntos de uso y se realizarán pruebas fisicoquímicas y microbiológicas.
- **Fase 2.-** Se realizará durante un periodo de 2 a 4 semanas, el esquema de muestreo y las pruebas se realizarán de forma similar que la fase 1. Esta agua ya podrá ser usada por el área de producción para realizar alguna manufactura.
- **Fase 3.-** Se realizará por un periodo de 1 año después de culminada la fase 2, el muestreo del agua será una vez por semana en todos los puntos de muestreo; el objetivo es demostrar que cuando el sistema está operando con los procedimientos establecidos durante un prolongado período de tiempo y a diferentes variaciones estacionales, se producirá de forma consistente un agua que cumpla con las especificaciones preestablecidas.

La Validación del sistema de producción de agua para uso farmacéutico se considerará aprobada después de obtener resultados satisfactorios en la Fase 3

b. Validación del Sistema de Aire (HVAC)

Demostrar y garantizar que el sistema provee consistentemente condiciones ambientales previamente establecidas, para el proceso de manufactura.

b.1. Calificación de Instalación

Las consideraciones importantes son:

- Revisión de instalación y especificaciones de equipos (motores, ventiladores serpentines, condensadores, enfriadores, banco de filtros, conductos de aire)
- Existencia de los planos y su posterior revisión.
- Revisión de procedimientos de operación, limpieza, mantenimiento.
- Documentación del proveedor y lista de repuestos.

b.2. Calificación de Operación

Las consideraciones más importantes son:

- Revisión de operación de equipos (voltajes, amperajes, nivel de ruido).

- Verificación de instrumentos de medición y entrenamiento del personal

La Validación del sistema de aire se considera aprobada cuando los resultados de las pruebas de validación cumplan con los parámetros establecidos en los respectivos protocolos.

1.4.6.3. Validación de métodos de análisis:

a. Validación de Metodologías Analíticas:

Corroborar que la técnica analítica conducirá con un alto nivel de certeza, alcanzando los resultados precisos y exactos dentro de las especificaciones y atributos de calidad, anteriormente establecidos. Para ello se deberá completar los siguientes parámetros.

a.1. Parámetros de desempeño

Los parámetros que se evaluarán para la validación son los siguientes:

- **Especificidad o Selectividad.** - Propiedad del método analítico de medir el principio activo integro, sin interferencias de excipientes o de posibles productos de degradación.

- **Linealidad.-** Capacidad del método para producir resultados que son linealmente proporcionales a la concentración del analito, dentro de un rango determinado.
- **Exactitud.-** Grado de acercamiento entre el valor obtenido por el método y el valor verdadero.
- **Precisión.-** Grado de concordancia entre los resultados de una serie muestras analizadas sobre una mezcla homogénea. Está dada por: Repetibilidad y Precisión intermedia.
- **Límite de Detección.-** Concentración más baja del analito que puede ser detectado, pero no necesariamente cuantificado, bajo las condiciones experimentales establecidas.
- **Límite de Cuantificación.-** Cantidad mínima de un analito que puede ser medido y que cumple con los requisitos de linealidad, exactitud y precisión.
- **Robustez.-** Grado de reproducibilidad de los resultados obtenidos por el análisis de las mismas muestras, bajo variaciones de las condiciones de ensayo.

El método analítico se considerará validado cuando cumpla con los parámetros de desempeño que se especifican en los respectivos protocolos.

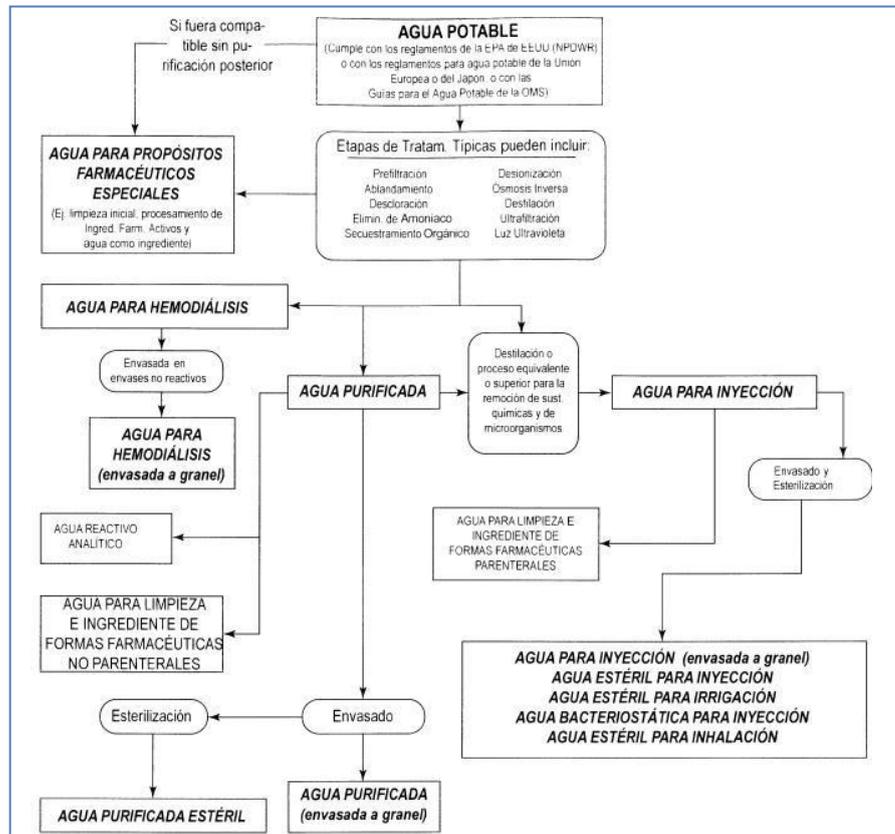
1.4.7. Tratamiento De Agua Para Inyección

El agua es una materia prima importante para la fabricación de medicamentos en sus formas farmacéuticas estériles y no estériles, lo cual depende del uso a la que se destina necesitará que cumpla ciertos requisitos, especificaciones fisicoquímicas y microbiológicas establecidas. Estas especificaciones se acogen a las diferentes farmacopeas ya sea la Farmacopea Americana USP, Farmacopea Europea BP, OMS, FDA. entre otros.

El agua para las formas farmacéuticas estériles y no estériles, la podemos diferenciar en dos tipos: **Aguas a granel**; que se producen en la zona en el que se usan y las **aguas estériles**, que se producen, envasan y esterilizan para prolongar la calidad microbiana a lo largo de su vida útil envasada.

Es competencia del consumidor demostrar que las agua producidas, sean de calidad y adecuadas para su uso previsto.

Figura 1 - Agua para usos farmacéuticos.



Las otras aguas producidas en gran volumen, mediante un sistema de tratamiento, se distribuye mediante tuberías de acero inoxidable de calidad 316L para su uso en el mismo lugar. Estas aguas al ser de menor calidad que la estéril también es importante que cumplan los atributos de calidad y las especificaciones establecida en las monografías internacionales.

1.4.7.1. Agua Purificada (PW)

El Agua Purificada se emplea como materia prima en la fabricación de formas farmacéuticas no estériles y otras aplicaciones farmacéuticas, como son: limpieza de equipos y componentes. El Agua Purificada, debe cumplir requisitos y especificaciones farmacopeicas, demostrar su pureza química, iónica y orgánica, y debe estar exenta de contaminación microbiana.

Estos sistemas requieren una continua limpieza y Sanitización, monitoreo microbiológico en los diferentes puntos de uso del Agua Purificada.

1.4.7.2. Agua Para Inyección (WFI)

El Agua Purificada se emplea como materia prima en la fabricación de preparaciones parenterales y en otras preparaciones en el cual se debe examinar si hay o no presencia de endotoxinas, a igual como en otros usos farmacéuticos, estos pueden ser la limpieza de determinados equipos y componentes que se relacionen con el producto parenteral. Las características indispensables agua de alimentación para la creación de *Agua para Inyección* es la del *Agua Potable*, según la definen la EPA de los

EE.UU., la Unión Europea, Japón o la OMS. El agua terminada debe satisfacer todos los requisitos químicos para el *Agua Purificada* además de una especificación adicional de endotoxinas bacterianas. Dado que las endotoxinas son producidas por tipos de microorganismos propensos a residir en el agua, los equipos y procedimientos usados por las técnicas para purificar, almacenar y distribuir el *Agua para Inyección* deben ser diseñados para minimizar o eludir la contaminación microbiana, así como para descartar las endotoxinas que ingresan a partir el agua inicial. Los sistemas de *Agua para Inyección* se deben validar para fabricar y repartir esta calidad de agua de manera confiable y regular.

1.4.7.3. Filtros: Se debe determinar de acuerdo a indicaciones del fabricante:

- El tipo de filtro. El más usado es el de 0.22 μm utilizado en los procesos de filtración de gránulos de productos.
- El propósito de los filtros.
- Procedimientos adecuados para su esterilización,
- Armado.

- Uso.
- Pruebas de velocidad máxima (Vmax.) y
- Pruebas de integridad de membrana (En especial la prueba de determinación de punto de burbuja).

1.4.7.4. Sistema Blow Fill Seal.

Las máquinas bottelpack rommelag son una solución en la industria farmacéutica, permiten procesar y producir envases en polietileno de baja y alta densidad, y también en polipropileno. Sus usos ofrecen la posibilidad de realizar frascos de colores o con propiedades especiales. El proceso es como sigue a continuación:

A. Soplado, Llenado, Sellado (BLOW-FILL-SEAL)

Es un proceso utilizado principalmente para las soluciones farmacéuticas. También llamado Blow-Fill-Seal (BFS). Entre las soluciones farmacéuticas que se pueden dosificar tenemos: soluciones inyectables, antibióticos, gotas para los ojos, soluciones para infusiones, para diálisis, para irrigaciones. Las máquinas asépticas bottelpack® están diseñadas en un armazón modular y tienen un área limpia integrada de clase A completamente automáticas de operación

ya sea de ciclo intermitente, con uno y dos moldes, o de modo continua, con ambos moldes.

La oportunidad de contaminación es muy escasa ya que el recipiente se sopla, se llena y se sella con una maquinaria única, el sistema está protegido con la utilización de un flujo de aire estéril, y en medio del proceso ha sido filtrado de modo estéril. Hay que añadir que durante el ciclo completo el envase permanece abierto y expuesto al aire de la sala blanca por menos de un segundo y medio, la tecnología blow-fill-seal (soplado-llenado-sellado) se convierte en la elección justa donde la contaminación mediante partículas es la primera preocupación. El llenado se realiza con una alta precisión mediante el sistema: tiempo-presión-dosificación individual.

Desde el punto de vista microbiológico, la secuencia de formación del envase, llenado con el producto estéril y formación y aplicación del sellado se logran asépticamente en una operación ininterrumpida con mínima exposición al ambiente. Estos sistemas han existido durante aproximadamente 30 años y han demostrado ser capaces de lograr tasas de contaminación por debajo de 0,1%. Se han citado tasas

de contaminación de 0,001% para sistemas de soplado/llenado/sellado, basadas en el resumen y análisis de datos combinados de llenados de medios. El total cumplimiento de las normas de calidad aplicadas por las autoridades a los fabricantes de productos farmacéuticos, en combinación con un producto de alta y la seguridad del proceso, son las características de la tecnología BFS.

Las fases del proceso Blow-Fill-Seal son las siguientes:

- **Extrusión**

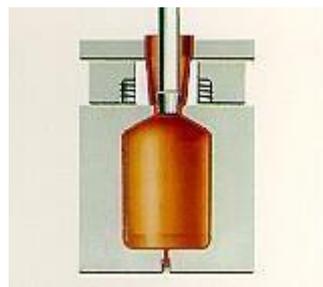
Los gránulos del polímero son alimentados a través de un sistema de tubos de vacío en la tolva de la extrusora



BFS, donde se calientan para formar una masa fundida (160-170 ° C). El polímero homogéneo fusionado se forma a través de un orificio circular en el tubular de plástico semifundido, llamado parison.

- **Moldeado**

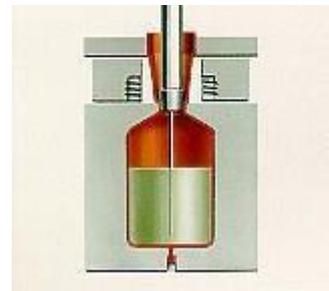
En la fase sucesiva el parison se encierra dentro del molde y se obtiene el moldeo del



envase mediante soplado con aire estéril comprimido o usando el vacío o bien usando los dos métodos. El envase toma la forma de la cavidad en el molde. La parte superior del envase producido está abierta, todavía en estado de semifusión hasta que se llena y se sella el envase. El molde soplado es enfriado por agua.

- **Llenado**

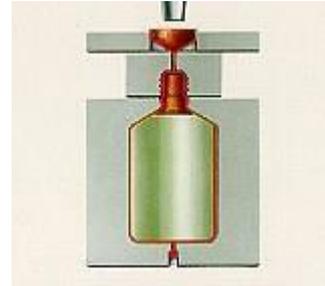
A través de la unidad de mandril especial, el producto, medido con precisión por la unidad de dosificación, se



introduce en el contenedor. Las boquillas de llenado entran por la cúspide del envase y lo llenan. Estas boquillas se han diseñado y construido para facilitar la limpieza y la esterilización automáticas. Las boquillas además tienen la función de soplar las botellas y también dar una vía de escape al aire contenido en el envase, que sale durante su llenado. El proceso de llenado se lleva a cabo bajo flujo de aire filtrado estéril, para evitar la contaminación. El soplador crea un flujo de aire estéril con una presión variable ajustable automáticamente para mantener una velocidad constante del aire según la situación.

•**Sellado**

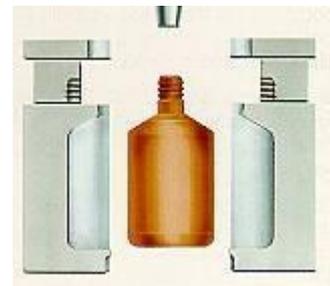
Después de que la unidad especial del mandril se retrae, el molde de la cabeza se cierra y forma el sello



requerido por el vacío aún abierto y en estado de semifusión. Se comprime la cúspide entre los cabezales de los moldes; consiguientemente, la parte superior del envase se forma, se sella y al mismo tiempo se enfría. El resultado es un envase sellado herméticamente.

- **Molde de apertura**

Con la apertura del molde de soplado, las salidas de contenedor de la máquina y el ciclo se repite. Transferencia



para su posterior procesamiento se realiza por medio de un sistema de transporte. Se procede a eliminar los residuos, recortar los envases y sacarlos de la máquina. Todo el proceso BFS y corte de los residuos dura entre 10 y 18 segundos, según el tipo y el tamaño del envase.

1.4.7.5. Material para el envasado:

El acondicionado o envase primario, protege el contenido contra la contaminación ambiental: microorganismos y partículas materiales. El envase protege también los principios activos y/o excipientes, dándole estabilidad al producto. Lo protege además de la luz y puede actuar como barrera para preservar el contenido contra los gases ambientales.

La Farmacopea ha fijado límites en el contenido de los aditivos en el plástico para uso medicinal. Ésta ha enumerado también los tipos de aditivos no aceptados en el material plástico destinado a los envases para productos farmacéuticos.

Hoy en día, varios fabricantes líderes producen Polipropileno y Polietileno de grado médico, aprobados para la producción de envases para intravenosos e inyectables.

Aun cuando el envase sea estéril después del proceso Blow Fill Seal, las Buenas Prácticas de Manufactura de algunos países y la Farmacopea de países como U.S.A. y Europa imponen todavía la esterilización final para aquellos productos (el contenido del envase) que

pueden soportar la esterilización a vapor, y en base a esto sugieren la elección de materiales que puedan soportar temperaturas tales que garanticen el valor F0 recomendado por los organismos ya mencionados.

Debido a las consideraciones anteriores, en la industria farmacéutica una máquina Blow Fill Seal es la mejor solución ya que posee la capacidad de procesar y producir envases de una amplia gama de materiales (Polietileno de baja densidad, Polietileno de alta densidad, Polipropileno).

Esto permite a las compañías farmacéuticas elegir entre materiales diferentes para diferentes aplicaciones y situaciones.

Para prevenir la oxidación del producto, se puede llenar el espacio por encima del nivel del líquido con gases inertes (Nitrógeno, Anhídrido Carbónico).

1.4.7.6. Polietileno De Baja Densidad (PEBD):

Es un polímero termoplástico conformado por unidades repetitivas de etileno. Se designa como, Polietileno de Baja Densidad uno de los plásticos más usados para la elaboración de envases se ubica como un material

dentro de la categoría de películas sencillas.

A. Características:

- ✓ Resistencia al impacto
- ✓ Buena estabilidad frente a la temperatura
- ✓ De claro a turbio lechoso
- ✓ Buena hermeticidad al vapor de agua, no así el oxígeno
- ✓ Resistencia a productos químicos
- ✓ Es más flexible que el polietileno de alta densidad

1.5. Hipótesis:

Ho: La validación de Proceso de Esterilización del Diclofenaco sódico 75mg/3mL en envases de polietileno de baja densidad (PEBD), no se puede validar sin afectar la calidad del producto final.

Ho: La validación del Proceso de esterilización del Diclofenaco Sódico 75mg/3mL no se puede realizar en envases de polietileno de baja densidad (PEBD).

Ho: Los lotes evaluados para la Validación de procesos del Diclofenaco Sódico 75mg/3mL en envases de polietileno de baja densidad (PEBD) no son Reproducibles ni consistentes lote a lote.

Ho: La validación de Procesos de Esterilización del Diclofenaco Sódico 75mg/3mL en envases de polietileno de baja densidad (PEBD) no se encuentran estadísticamente bajo control.

Hi: La validación de Proceso de Esterilización del Diclofenaco sódico 75mg/3mL en envases de polietileno de baja densidad (PEBD), se puede validar sin afectar la calidad del producto final.

Hi: La validación del Proceso de esterilización del Diclofenaco Sódico 75mg/3mL si se puede realizar en envases de polietileno de baja densidad (PEBD).

Hi: Los lotes evaluados para la Validación de procesos del Diclofenaco Sódico 75mg/3mL en envases de polietileno de baja densidad (PEBD) son Reproducibles ni consistentes lote a lote.

Hi: La validación de Procesos de Esterilización del Diclofenaco Sódico 75mg/3mL en envases de polietileno de baja densidad (PEBD) se encuentran estadísticamente bajo control.

1.6 Objetivos

Objetivo General:

- Validar el proceso de Esterilización del Diclofenaco Sódico 75mg/3mL en envases de Polietileno de Baja Densidad (PEBD) sin afectar la calidad del producto final.

Objetivos específicos:

- Verificar y documentar que el proceso de manufactura del producto **DICLOFENACO SODICO**, en la Sección de Pequeño Volumen 1 (PV1), cumple de forma consistente y repetitiva las especificaciones de calidad establecidas para el producto en sus etapas de fabricación y envase.
- Demostrar estadísticamente que la Validación de Procesos de Esterilización de Diclofenaco Sódico 75mg/3mL en envases de polietileno de baja densidad (PEBD), se encuentran bajo control.
- Identificar los parámetros críticos de control, en todo el proceso de la Validación de Procesos de los tres lotes tomados.
- Realizar estudios estadísticos donde se evalúe la capacidad y variabilidad del proceso mediante el programa Estadístico MINITAB 16.

II. METODOLOGÍA:

2.1. Tipo y Diseño de investigación:

2.1.1. Tipo:

El estudio es de tipo: Investigación descriptiva y analítica de enfoque cuantitativo:

- Software estadístico Minitab
- Análisis fisicoquímico por HPLC

2.1.2. Diseño:

Este diseño utilizó la técnica estadística que permitió identificar y cuantificar la variabilidad de resultados (Determinación cuantitativa)

de un lote y entre lotes (3 lotes) en todo el proceso de la Validación del proceso del producto en mención. En este diseño se determinó una o más variables vinculadas a la homogeneidad de resultados de los lotes evaluados, con la finalidad de que los resultados sean significativamente homogéneos.

2.2. Población y Muestra:

2.2.1. Población:

- 03 lotes consecutivos para la fabricación de un lote de 7 500 Unidades de muestras.
- Diclofenaco Sódico 75 mg/3mL Solución Inyectable.

2.2.2. Muestra:

- 03 muestreos de los 03 lotes consecutivos para la fabricación de un lote de 7 500 Unidades de muestras.
- Diclofenaco Sódico 75 mg/3mL Solución Inyectable.

2.3. Método Analítico:

2.3.1. Ejecución: El tipo de validación a aplicar será de tipo concurrente el cual puede originar algunos cambios que se deben implementar en el registro de manufactura de producción con la finalidad de detallar los pasos seguidos.

Se ejecutarán un total de 3 lotes consecutivos utilizando el tamaño de lote a escala industrial de este producto (1 000 L) elaborado en esta línea.

Durante la elaboración de cada lote se utilizarán, monitorearán y registrarán los parámetros de operación definidos como críticos, con los respectivos valores de set points.

Los parámetros claves serán evaluados a fin de optimizar el proceso, ya que no influyen en los atributos críticos de calidad, pero sí en la eficiencia del proceso.

El producto terminado será muestreado para su liberación siguiendo la especificación que corresponde y posteriormente se someterá a estudios de estabilidad de largo plazo, de ser necesario.

Los muestreos del producto en proceso a realizar en cada unidad de operación están definidos en el siguiente epígrafe de este protocolo, los cuales incluyen los atributos críticos de calidad previamente definidos.

Tabla N°3: Los lotes a evaluar:

N°	PRODUCTO	LOTE
1	DICLOFENACO SODICO 75 mg/ 3 mL Solución Inyectable	Lote 1
2	DICLOFENACO SODICO 75 mg/ 3 mL Solución Inyectable	Lote 2
3	DICLOFENACO SODICO 75 mg/ 3mL Solución Inyectable	Lote 3

2.3.2. Especificaciones:

Tabla N°4: Especificaciones Técnicas del producto

Ensayo	Criterio de aceptación
Descripción	Solución transparente, incolora libre de partículas.
pH (25 °C)	7.0 – 8.5
pH (25 °C) (Control de procesos)	7.50 – 8.50 (Parámetro interno)

Ensayo	Criterio de aceptación
Peso específico (25 °C)	1.0320 – 1.0340
Peso específico (25 °C) (Control de procesos)	1.020 - 1.0340
Dosaje: Diclofenaco sódico (%)	75.00 (67.50 – 82.50) mg/3 mL (90.0 % - 110.0 %)
Biocarga	No más de 50 ufc/ 40 mL

Fuente: Departamento de Control de Calidad de Laboratorio Farmacéutico MEDIFARMA S.A.

2.3.3. Criterios de Aceptación para Validación del Proceso:

Tabla N°5: Criterios de aceptación

Cp	Evaluación	Pronóstico
$Cp > 1.33$	Buena	La capacidad del proceso satisface completamente las especificaciones.
$1.33 > Cp > 1.0$	Aceptable	La capacidad del proceso es aceptable, pero susceptible de mejora.
$Cp < 1.0$	Inadecuado	Capacidad del proceso inadecuado. Debe hacerse mejoras.

Fuente: ICH Guideline Q2A – Text on Validation of Analytical Procedures.

2.4. Método Analítico Control de Calidad

Pruebas fisicoquímicas que se registran en los Métodos de análisis del producto en mención, el método analítico usado para:

2.4.1. Para aspecto: Ensayos Organolépticos.

2.4.2. Para pH: Potenciometría.

2.4.3. Para Pesos promedio: Se usará una balanza analítica.

2.4.4. Para Valoración ó Determinación Cuantitativa: Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC).

2.4.5. Atributos De Calidad Del Producto Terminado

Tabla N°6: Atributos de Calidad

Ensayo	Especificaciones	NT
CARACTERÍSTICAS FÍSICAS Descripción	Solución transparente, incolora a amarilla.	3
VOLUMEN	No menos de lo declarado: 3.0 mL/amp.	3
pH (25 °C)	7.0 – 8.5	3
IDENTIFICACIÓN		
Diclofenaco sódico – Cromatografía Líquida de Ultra Alta Resolución (UHPLC)	El tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la solución estándar, según se obtiene en el dosaje	3
DOSAJE		
Diclofenaco sódico (%)	75.00 (67.50 – 82.50) mg/3 mL (90.0 % - 110.0 %)	3
DISOLVENTES RESIDUALES		
Benceno	No más de 2 ppm	1
Clorobenceno	No más de 360 ppm	1
Etanol	No más de 5 000 ppm	1
Etilenglicol	No más de 620 ppm	1
Metanol	No más de 3 000 ppm	1
Tolueno	No más de 890 ppm	1
ESTERILIDAD Filtración por membrana	Estéril	1
ENDOTOXINAS BACTERIANAS Técnica de coagulación	No más de 58.25 UE USP/mL	1
PARTICULAS SUBVISIBLES		
Método 1: Prueba de conteo de partículas por obstrucción de luz	El promedio no excede de 6000 partículas $\geq 10 \mu\text{m}$ /envase	1
	El promedio no excede de 600 partículas $\geq 25 \mu\text{m}$ /envase	
CONTAMINACIÓN POR PARTICULAS Partículas visibles	Exenta de partículas visibles	2

Fuente: Departamento de Control de Calidad de Laboratorio Farmacéutico MEDIFARMA S.A.

2.5. Procesos de Fabricación: Al tener seleccionado el producto a Validar, se procede a evaluar los parámetros críticos de cada proceso (Fabricación y Envasado), considerando aquellos que impactan en la calidad del producto (Determinación cuantitativa).

2.5.1. Descripción Del Proceso:

2.5.1.1. Sistemas De Apoyo Crítico

Nº	Sistema
1	AGUA PARA INYECCIÓN – OSMOIPA II
2	VAPOR PURO

2.5.1.2. Áreas Involucradas

Nº	Sala
1	SALAS DE MANUFACTURA DE LA LÍNEA Nº 5 DE LA SECCIÓN PEQUEÑO VOLUMEN 1 (PV1)

2.5.1.3. Equipos y Materiales Que Intervienen En El Proceso de Manufactura.

a. Fabricación:

Nº	Equipo / Material	Marca
1	TANQUE REACTOR DE 2 000 L + VARILLA DE ENRASE	---
2	TANQUE REACTOR DE FABRICACIÓN DE 500 L	---
3	AGITADOR IP55	SIEMENS
4	BOMBA MODELO QC-216	Q-PUMPS
5	BOMBA NEUMÁTICA	GRACO
6	TANQUE DE ACERO INOXIDABLE DE 250 L	---
7	JARRA DE ACERO INOXIDABLE DE 5 L	---
8	BALÓN DE VIDRIO DE 20 L	PYREX

b. Envase

Nº	Equipo / Material	Marca
1	ENVASADORA 321M	BOTTELPACK
2	FLUJO LAMINAR	---
3	AUTOCLAVE VAP 5001 PHARMA	HOGNER
4	FILTRO TIPO BAYONETA 0.45 + 0.2 µm (PRODUCTO)	SARTORIUS
5	FILTRO TIPO BAYONETA 0.2 µm (AIRE COMPRIMIDO)	SARTORIUS

Nº	Equipo / Material	Marca
6	RODILLO PARA HERMETICIDAD	---

c. Inspección

Nº	Equipo / Material	Marca
1	PANTALLA REVISADORA	---
2	PANTALLA REVISADORA	---

2.5.1.4. Técnica Analítica

Nº	Nombre de Técnica analítica
1	DICLOFENACO SÓDICO 75 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE

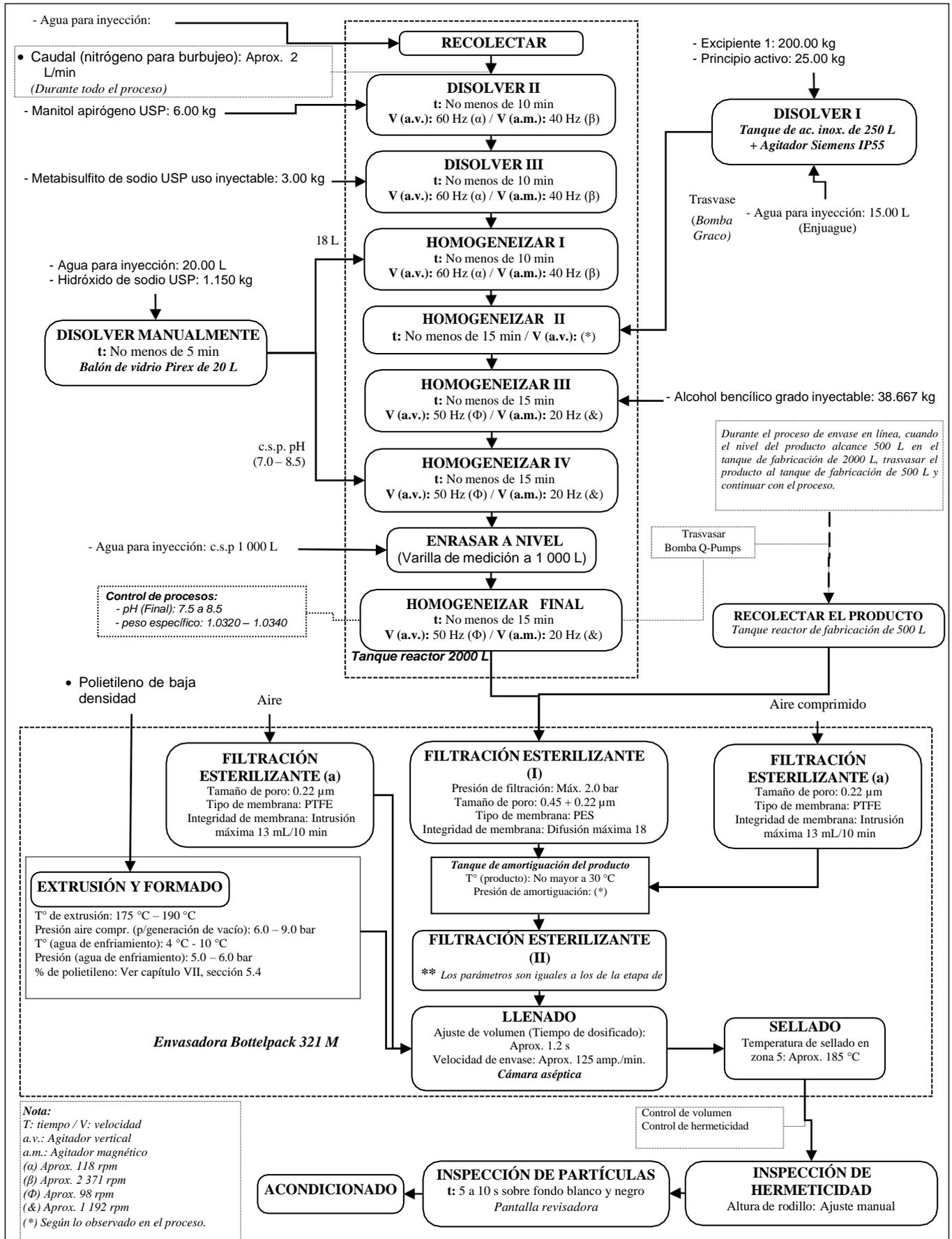
2.6. Esquema Del Proceso De Manufactura

La fabricación del producto Diclofenaco Sódico 75 mg/3mL consiste en una mezcla ordenada de insumos fraccionados utilizando un mezclador, con lo cual se asegura una dispersión homogénea de los ingredientes farmacéuticos activos. Seguidamente, la mezcla obtenida es pre-comprimida para obtener tabletas. Las tabletas son sometidas a dos procesos de molienda consecutivos para obtener granulado del producto. Posteriormente, el granulado obtenido es mezclado para obtener una mezcla homogénea. La mezcla final es encapsulada y las cápsulas envasadas en blíster.

Condiciones del proceso

- Cumplir con el orden de adición de las sustancias y tiempos de mezcla.
- Cumplir con las condiciones ambientales de temperatura y humedad indicadas para el proceso.

A continuación, se muestra el esquema del proceso de manufactura.



2.7. Determinación del Número de Corridas

Según OMS en “WHO Technical Report Series, No. 937”, (Informe 40) Anexo 4 “Supplementary guidelines on good manufacturing practices: Validation” en el apartado 5.2.7 plantea que la validación debe hacerse en un período de tiempo, por ejemplo, al menos tres lotes consecutivos deben ser validados para demostrar la consistencia (a escala de producción).

De acuerdo con lo anteriormente planteado se establece que el número de lotes a realizar como validación de proceso es 3.

2.8. Verificación de la Calificación del Desempeño de los Sistemas de Apoyo

Crítico.

2.8.1. Objetivo: Verificar que los sistemas de apoyo crítico estén calificados.

2.8.2. Criterio de aceptación: Se da por aceptada esta verificación si los sistemas de apoyo crítico cuentan con la documentación vigente que respalde una calificación de la operación satisfactoria y ejecutada correctamente.

2.9. Verificación de la Calificación de los Equipos de Proceso

2.9.1. Objetivo: Verificar que los equipos de proceso estén calificados.

2.9.2. Criterio de aceptación: Se da por aceptada esta verificación si todos los equipos de proceso cuentan con la documentación vigente que respalde una calificación de la operación y desempeño satisfactorio y ejecutado correctamente.

2.10. Verificación de la Validación de las Técnicas Analíticas

2.10.1. Objetivo: Verificar que las técnicas analíticas para el producto se encuentren validadas.

2.10.2. Criterio de aceptación: Se da por aceptada esta verificación si las técnicas analíticas del producto terminado DICLOFENACO SODICO cuentan con Protocolo y Reporte de validación aprobado, vigente y con resultados satisfactorios.

2.11. Parámetros de Proceso y atributos de Calidad

Los parámetros de control a registrar y los atributos de calidad a medir están basados en los resultados obtenidos en el análisis de riesgo y en una evaluación de los atributos críticos de calidad relacionados con estos parámetros.

2.11.1. ETAPA: Fabricación

Parámetro de Proceso	Modo de verificación
Peso del IFA: (<i>Sujeto al ajuste de potencia</i>)	Verificar el peso en una balanza
Peso de excipientes	Verificar el peso en una balanza
Orden de adición	Verificar visualmente el orden de adición durante el proceso
Caudal de nitrógeno para burbujeo	Verificar visualmente y regular el caudal con el flujómetro
Preparación de la solución	
Disolución (I) del principio activo + excipiente I (Tanque de acero inoxidable+ Agitador)	
Tiempo de agitación	Verificar con cronómetro o reloj
Velocidad de agitación	Verificar en el variador de velocidad

Parámetro de Proceso	Modo de verificación
Disolución manual de Excipiente II en agua para inyección	
Tiempo de agitación	Verificar con cronómetro o reloj
Disolución (II) de excipiente III en agua para inyección (Tanque reactor de 2 000 L)	
Tiempo de agitación	Verificar con cronómetro o reloj
Velocidad del agitador vertical	Verificar en el variador de velocidad
Velocidad del agitador magnético	
Disolución (III) de excipiente IV en la Solución anterior (Tanque reactor de 2000 L)	
Tiempo de agitación	Verificar con cronómetro o reloj
Velocidad del agitador vertical	Verificar en el variador de velocidad
Velocidad del agitador magnético	
Homogenización (I) incorporación de la Disolución II a la solución principal (Tanque reactor de 2 000 L)	
Tiempo de agitación	Verificar con cronómetro o reloj
Velocidad del agitador vertical	Verificar en el variador de velocidad
Velocidad del agitador magnético	
Homogenización (II) incorporación de la Solución del principio activo a la solución principal (Tanque reactor de 2 000 L)	
Tiempo de agitación	Verificar con cronómetro o reloj
Velocidad del agitador vertical	Verificar en el variador de velocidad
Homogenización (III) incorporación de Excipiente V en la solución principal (Tanque reactor de 2 000 L)	
Tiempo de agitación	Verificar con cronómetro o reloj
Velocidad del agitador vertical	Verificar en el variador de velocidad
Velocidad del agitador magnético	
Homogenización (IV) incorporación de la solución restante de hidróxido de sodio (Tanque reactor de 2 000 L)	
Tiempo de agitación	Verificar con cronómetro o reloj
Velocidad del agitador vertical	Verificar en el variador de velocidad
Velocidad del agitador magnético	

Parámetro de Proceso	Modo de verificación
Enrase con agua para inyección (Tanque reactor de 2 000 L + Varilla de enrase)	
Volumen de enrase	Verificar visualmente el enrase a nivel con la varilla o regla de enrase correspondiente.
Homogeneización final (Tanque reactor de 2 000 L)	
Tiempo de homogeneización	Verificar con cronómetro o reloj
Velocidad del agitador vertical	Verificar en el variador de velocidad
Velocidad del agitador magnético	

Fuente: Departamento de Producción de Laboratorio Farmacéutico MEDIFARMA S.A.

Atributos de calidad	Modo de verificación	Especificación
Descripción	Verificar in situ durante el proceso	Solución transparente, incolora a amarilla.
pH (25 °C)	Según técnica USP	7.0 – 8.5
Peso específico (25 °C)	Según técnica de análisis	1.0320 – 1.0340
Dosaje Diclofenaco sódico (%)	Según técnica de análisis	75.00 (67.50 – 82.50) mg/3 mL (90.0 % - 110.0 %)
Biocarga	Método de recuento microbiológico	No más de 50 ufc/40 mL

Fuente: Departamento de Control de Calidad de Laboratorio Farmacéutico MEDIFARMA S.A.

2.11.2. ETAPA: Fabricación

a. Etapa de filtración esterilizante en línea I - II (producto)

Parámetro de Proceso	Modo de verificación
Presión de filtración	Verificar en el manómetro ubicado en la carcasa del filtro
Tamaño de poro	Verificar en el certificado del filtro
Material de la membrana	
Integridad de membrana (Difusión)	Verificar la integridad del filtro con el resultado de la prueba en el equipo Sartochek

Fuente: Departamento de Producción de Laboratorio Farmacéutico MEDIFARMA S.A.

b. Etapa de filtración esterilizante de suministro en línea

Parámetro de Proceso	Modo de verificación
Filtración esterilizante del aire (hacia cámara aséptica)	
Tamaño de poro	Verificar en el certificado del filtro
Material de la membrana	
Integridad de membrana (Intrusión de agua)	Verificar la integridad del filtro con el resultado de la prueba en el equipo Sartocheck
Filtración esterilizante del aire comprimido (hacia tanque de amortiguación)	
Tamaño de poro	Verificar en el certificado del filtro
Material de la membrana	
Integridad de membrana (Intrusión de agua)	Verificar la integridad del filtro con el resultado de la prueba en el equipo Sartocheck

Fuente: Departamento de Producción de Laboratorio Farmacéutico MEDIFARMA S.A.

c. Etapa de envase

Parámetro de Proceso	Modo de verificación
CONSIDERACIONES GENERALES	
Material de envase	Verificar el código del material dispensado con la orden de envase
ENVASE – Envasadora Bottelpack	
Temperatura del producto (Tanque de amortiguación)	Verificar la temperatura en el panel de control de la envasadora.
Presión de amortiguación	Verificar el parámetro en el panel de control de la envasadora.
Ajuste de formado de ampollas (extrusión y formado)	
Temperatura de extrusión	Verificar los parámetros en el sistema SCADA de la envasadora
Presión de aire comprimido (para generación de vacío)	
Temperatura del agua de enfriamiento	
Presión del agua de enfriamiento	
Porcentaje de polietileno por zona en ampolla	
Ajuste del llenado de ampollas	
Ajuste de volumen (tiempo de dosificado)	Verificar los parámetros en el sistema SCADA de la envasadora
Velocidad de envase	Verificar los parámetros en el sistema SCADA de la envasadora
Ajuste del sellado de ampollas	
Temperatura de sellado en zona 5	Verificar los parámetros en el sistema SCADA de la envasadora

Fuente: Departamento de Producción de Laboratorio Farmacéutico MEDIFARMA S.A.

Atributo de Calidad	Modo de verificación	Especificación
Descripción	Verificar el aspecto del producto en un tubo de ensayo transparente (libre de rayaduras)	Solución transparente, incolora a amarilla.
Volumen	Según técnica de análisis	No menos de lo declarado: 3 mL/amp
	Verificar por peso con balanza analítica (Por cálculo según peso específico)	3.10 mL – 3.30 mL
pH (25 °C)	Según técnica de análisis	7.0 – 8.5
Identificación	Según técnica de análisis	El tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la solución estándar, según se obtiene en el dosaje.
Dosaje Diclofenaco sódico (%)	Según técnica de análisis	75.00 (67.50 – 82.50) mg/3 mL (90.0 % - 110.0 %)
Disolventes residuales Benceno Clorobenceno Etanol Etilenglicol Metanol Tolueno	Según técnica de análisis	No más de 2 ppm No más de 360 ppm No más de 5 000 ppm No más de 620 ppm No más de 3 000 ppm No más de 890 ppm
Esterilidad: Filtración por membrana	Según técnica de análisis	Estéril
Endotoxinas bacterianas: Técnica de coagulación		No más de 58.25 UE USP/mL
Partículas sub-visibles Método 1: Prueba de conteo de partículas por obstrucción de la luz	Según técnica analítica	El promedio no excede de 6000 partículas \geq 10 μ m/envase
		El promedio no excede de 600 partículas \geq 25 μ m/envase
CONTAMINACIÓN POR PARTÍCULAS Partículas visibles	Según técnica analítica	Exenta de partículas visibles
ANÁLISIS DE MATERIAL DE ENVASE		
Esterilidad de ampollas vacías	Según técnica analítica	Estéril
Endotoxinas bacterianas en ampollas vacías	Según técnica analítica	No más de 0.25 UE USP/mL

Fuente: Departamento de Control de Calidad de Laboratorio Farmacéutico MEDIFARMA S.A.

d. Etapa de inspección de hermeticidad

Parámetro de Proceso	Modo de verificación	Rango de operación
Altura de rodillo	Verificar la altura del rodillo durante el envase del producto	Según lo observado en el proceso

Atributo de calidad	Modo de verificación	Especificación
Hermeticidad (Integridad de ampollas)	Tomar datos de la inspección y del control de hermeticidad en cámara de vacío	Hermético (No se observa filtración)

Fuente: Departamento de Control de Calidad de Laboratorio Farmacéutico MEDIFARMA S.A.

e. Etapa de inspección de partículas visibles:

Parámetro de proceso	Modo de verificación
Tiempo de visualización por panel blanco y negro	Verificar la operación con un reloj o cronómetro

Atributo de calidad	Modo de verificación
Partículas visibles	Verificar visualmente en panel de blanco y negro

Fuente: Departamento de Producción de Laboratorio Farmacéutico MEDIFARMA S.A.

2.12. Esquema De Muestreo

Según el procedimiento interno del Laboratorio Medifarma S.A, PCVP-201: “Validación de procesos de manufactura”, se debe aplicar un esquema de muestreo intensivo.

2.12.1. Etapa de Fabricación:

Muestra		Muestreado por	Cantidad	
			Fisicoquímico	Microbiológico
AL FINAL DE LA FABRICACIÓN	Parte Superior, Medio e Inferior	Operario de producción	150 mL	100 mL
Total			150 mL	100 mL
Distribución de muestras			Análisis por muestra	Análisis por muestra
Ensayos			<ul style="list-style-type: none"> Descripción, pH, peso específico y dosaje 	<ul style="list-style-type: none"> Biocarga

Nota: Adicionalmente se tomará una muestra de 100 mL para Biocarga al final del envase.

2.12.2. Etapa de Envasado:

Muestra	Código	Cantidad	Muestreado por	Ensayo
Material de envase	M1	10 ampollas vacías	Operario de producción	Esterilidad
	M2	10 ampollas vacías		Endotoxinas
	M3	5 ampollas vacías		
	Total	25 ampollas vacías	---	---

Muestra		Frecuencia	Cantidad				
			Fisicoquímico		Microbiología		
Inicio (I)	1	14 ampollas cada 5 horas (*)	5 ampollas	1 ampolla	3 ampollas	4 ampollas	1 ampolla
	2		5 ampollas	---	3 ampollas	6 ampollas	---
	3		6 ampollas	---	4 ampollas	4 ampollas	---
Medio (M)	4		5 ampollas	2 ampollas	3 ampollas	4 ampollas	---
	5		5 ampollas	---	3 ampollas	6 ampollas	---
	6		6 ampollas	---	4 ampollas	4 ampollas	---
Final (F)	7		5 ampollas	2 ampollas	3 ampollas	4 ampollas	---
	8		6 ampollas	---	4 ampollas	4 ampollas	---
	9		5 ampollas	1 ampolla	3 ampollas	4 ampollas	1 ampolla
Total		126 ampollas	48 ampollas	6 ampollas	30 ampollas	40 ampollas	2 ampollas
Distribución de muestras			Análisis por etapa (I, M y F) Mix de 16 ampollas por etapa	Análisis único	Análisis por etapa (I, M, F) Mix de 10 ampollas por etapa	Mix de 40 ampollas	Mix de 2 ampollas
Ensayos			pH, Dosaje.	Descripción, Identificación, Disolventes residuales	Partículas sub-visibles	Esterilidad	Endotoxinas

(*) Realizar el muestreo de tal forma que el primer muestreo se realice en tiempo cero y la última muestra sea tomada al final del proceso.

2.12.3. Etapa de inspección de hermeticidad y Etapa de inspección de partículas visibles.

En esta etapa no se tomarán muestras para validación, solo se realizará una verificación visual de la operación y se contabilizará el resultado de mermas o producto no conforme.

2.13. Procesamiento y análisis de la información

Usaremos los resultados emitidos durante el proceso de Fabricación del Producto y los resultados analíticos emitidos por control de calidad en las diferentes etapas y de todas las unidades de muestreo. Toda la base de datos es analizada por Estadísticos MINITAB. Se cuenta con un Programa MINITAB para analizar mediante estadística descriptiva de frecuencias, porcentajes y presentaciones gráficas con la finalidad de caracterizar los datos obtenidos.

III. RESULTADOS:

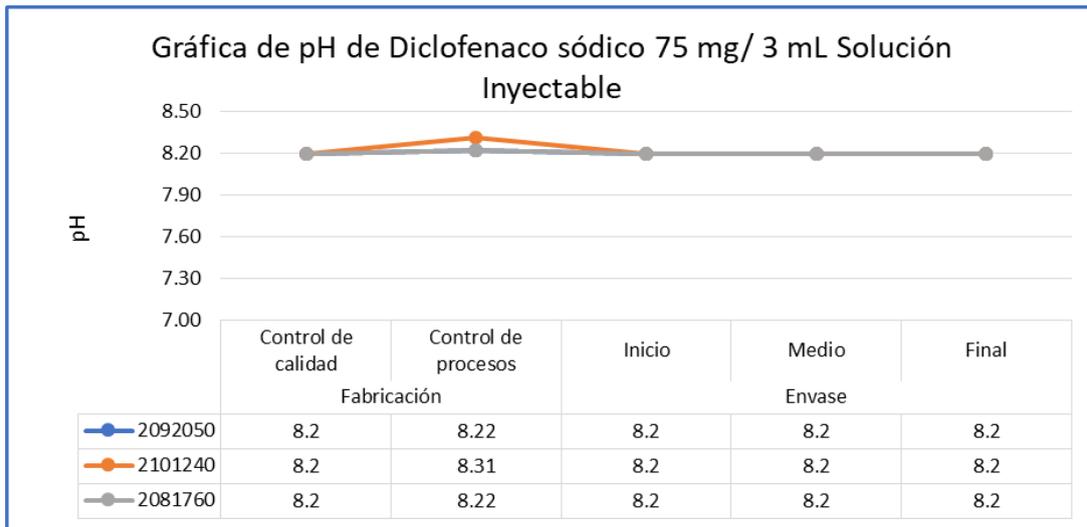
3.1. RESULTADOS FISICOQUIMICOS Y MICROBIOLÓGICOS:

Tabla 7:

Resultados de los 3 lotes consecutivos evaluados durante los procesos de Fabricación.

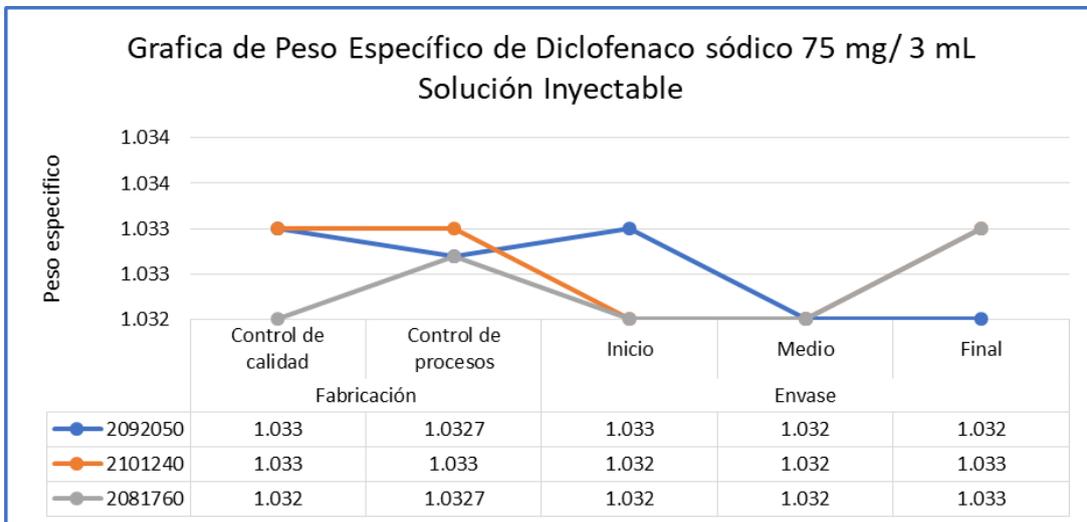
Ensayo	Criterio de aceptación	Resultados		
		Lote 1	Lote 2	Lote 3
Descripción	Solución transparente, incolora a amarilla.	Solución transparente, incolora	Solución transparente, incolora	Solución transparente, incolora
pH (25 °C)	7.0 – 8.5	8.2	8.2	8.2
pH (25 °C) (Control de procesos)	7.50 – 8.50 (Parámetro interno)	8.22	8.31	8.22
Peso específico (25 °C)	1.0320 – 1.0340	1.033	1.033	1.032
Peso específico (25 °C) (Control de procesos)	1.0320 - 1.0340	1.0327	1.0330	1.0327
Dosaje Diclofenaco sódico (%)	75.00 (67.50 – 82.50) mg/3 mL (90.0 % - 110.0 %)	74.45 mg/3 mL (99.3 %)	73.78 mg/3 mL (98.4 %)	73.57 mg/3 mL (98.1 %)
Biocarga	No más de 50 ufc/ 40 mL	< 1 ufc/40 mL	< 1 ufc/40 mL	< 1 ufc/40 mL

Nota: Los resultados emitidos son extraídos de los análisis realizados en el Área de Control de Calidad del Laboratorio Farmacéutico Medifarma S.A.



Análisis: En el gráfico se observa que los resultados de pH fueron similares en los tres lotes realizados. Todos los resultados se encuentran dentro del criterio de aceptación (7.0 – 8.5)

Gráfico 1: Resultados de pH.



Análisis: En el gráfico se observa que los resultados de pH fueron similares en los tres lotes realizados. Todos los resultados se encuentran dentro del criterio de aceptación (1.0320 - 1.0340).

Gráfico 2: Peso Específico.

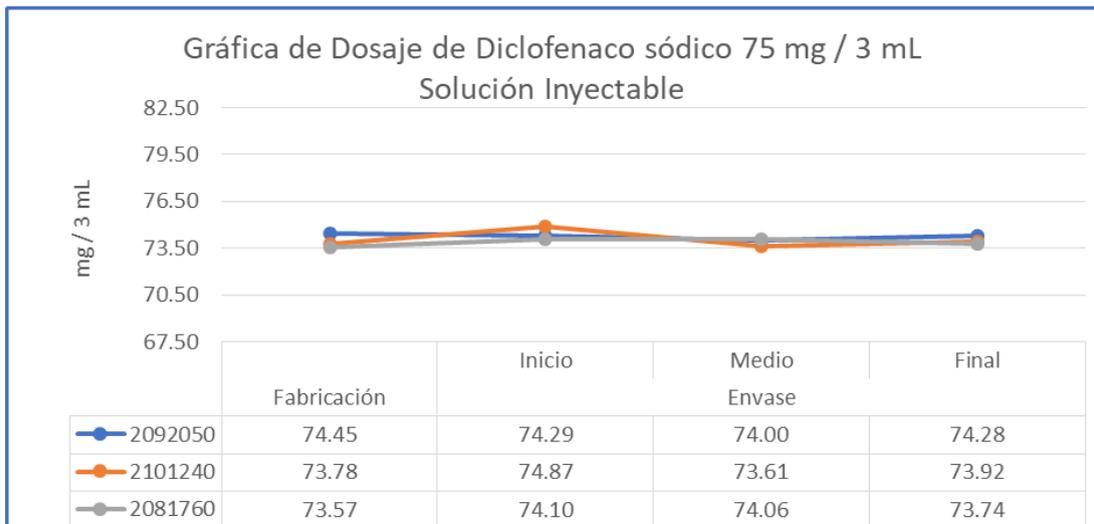
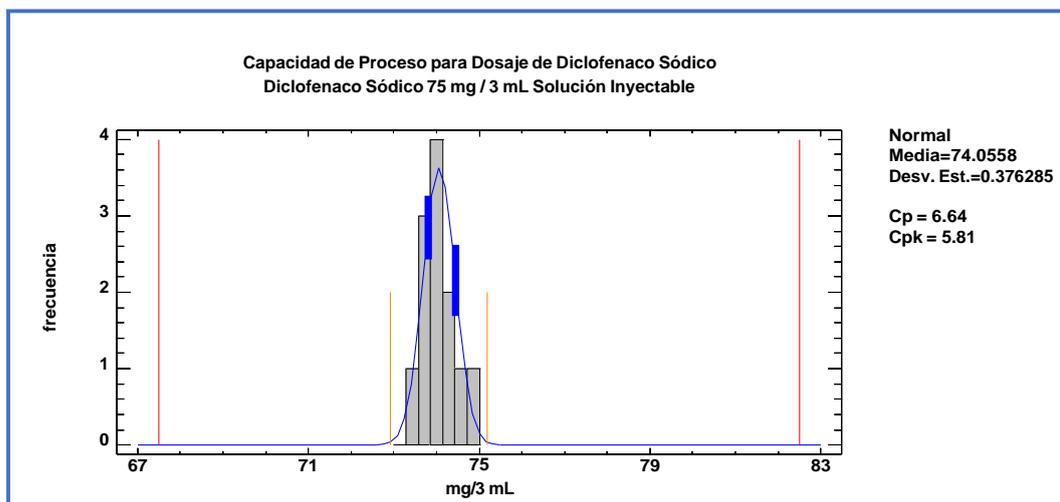


Gráfico 3: Dosaje o Cuantificación del Diclofenaco.



Análisis:

De acuerdo a la gráfica todos los valores se encuentran dentro del criterio de aceptación (67.50 – 82.50) mg / 3 mL por encima del valor central. En el análisis estadístico se obtuvo un Cp igual a 6.64391, el cual se considera muy bueno. El Cpk es un índice de capacidad unilateral, el cual, en el caso de una distribución normal, divide la distancia de la media al límite de especificación más cercano, entre 3 veces la desviación estándar. En este caso, el Cpk es igual a 5.80751, el cual se considera muy bueno.

Gráfico 4: Dosaje del Diclofenaco en MINITAB

Tabla 8:

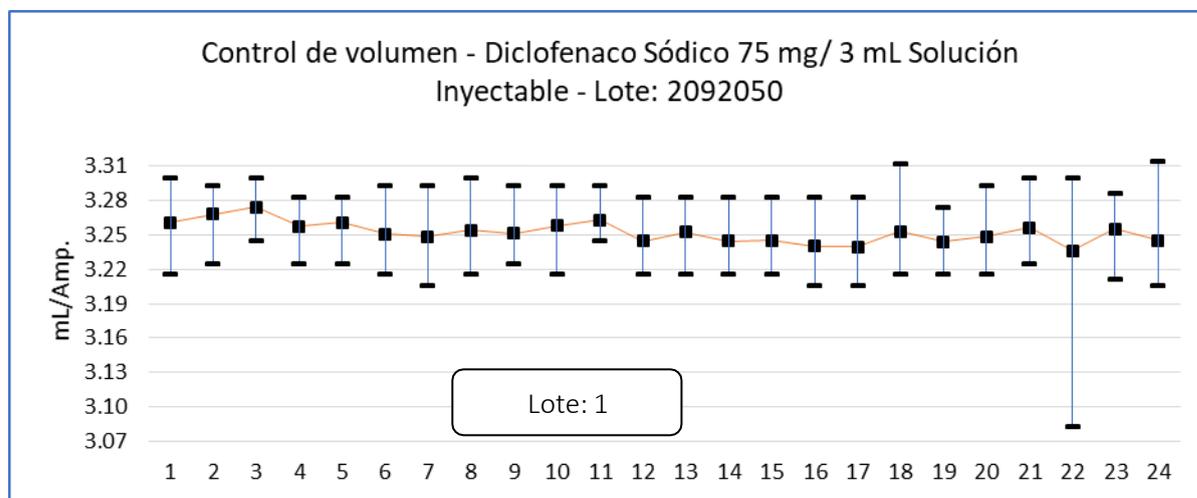
Resultados de los 3 lotes consecutivos evaluados durante los procesos en la Etapa de Envase.

Ensayo		Criterio de aceptación	Resultados		
			Lote 1	Lote 2	Lote 3
Descripción		Solución transparente, incolora a amarilla.	Solución transparente, incolora	Solución transparente, incolora	Solución transparente, incolora
pH (25°C)	Inicio	7.0 – 8.5	8.2	8.2	8.2
	Medio		8.2	8.2	8.2
	Final		8.2	8.2	8.2
	<i>Promedio</i>		8.2	8.2	8.2
Volumen dosificado (control en proceso)	Mínimo	No menos de 3.0 mL/amp	3.08 mL/amp.	3.19 mL/amp.	3.17 mL/amp.
	Máximo	Parámetro Interno: 3.10 mL – 3.30 mL	3.31 mL/amp.	3.31 mL/amp.	3.30 mL/amp.
	<i>Promedio</i>		3.25 mL/amp.	3.26 mL/amp.	3.27 mL/amp.
Volumen dosificado (Producto terminado)	<i>Control de calidad</i>		3.3 mL/amp.	3.3 mL/amp.	3.2 mL/amp.
Peso específico (25 °C)	Inicio	1.0320 - 1.0340	1.033	1.032	1.032
	Medio		1.032	1.032	1.032
	Final		1.032	1.033	1.033
	<i>Promedio</i>		1.032	1.032	1.032
Identificación de Diclofenaco sódico – Cromatografía líquidos (UHPLC)		El tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la solución estándar, según se obtiene en el dosaje.	Positivo	Positivo	Positivo
Dosaje (Determinación cuantitativa)					
Dosaje de Diclofenaco sódico (%)	Inicio		74.29 mg/3 mL (99.1 %)	74.87 mg/3 mL (99.8 %)	74.10 mg/3 mL (98.8 %)
	Medio	75.00 (67.50 – 82.50) mg/3 mL (90.0 % - 110.0 %)	74.00 mg/3 mL (98.7 %)	73.61 mg/3 mL (98.1 %)	74.06 mg/3 mL (98.7 %)
	Final		74.28 mg/3 mL (99.0 %)	73.92 mg/3 mL (96.6 %)	73.74 mg/3 mL (98.3 %)
	<i>Promedio</i>		74.19 mg/3 mL (98.9 %)	74.13 mg/3 mL (98.8 %)	73.97 mg/3 mL (98.6 %)
Disolventes residuales					
Benceno		No más de 2 ppm	0 ppm	0 ppm	0 ppm
Clorobenceno		No más de 360 ppm	4 ppm	4 ppm	4 ppm
Etanol		No más de 5 000 ppm	0 ppm	0 ppm	0 ppm

Etilenglicol	No más de 620 ppm	No presenta	No presenta	No presenta	
Metanol	No más de 3 000 ppm	No detectado	No detectado	No detectado	
Tolueno	No más de 890 ppm	4 ppm	4 ppm	4 ppm	
Partículas Sub-visibles:					
<i>Método 1: Prueba de conteo de partículas por obstrucción de luz</i>	Inicio	El promedio no excede de 6 000 partículas $\geq 10 \mu\text{m}/\text{envase}$	20 partículas	20 partículas	5 partículas
	Medio		13 partículas	19 partículas	6 partículas
	Final		10 partículas	23 partículas	8 partículas
	Inicio	El promedio no excede de 600 partículas $\geq 25 \mu\text{m}/\text{envase}$	0 partículas	1 partícula	1 partículas
	Medio		2 partículas	3 partículas	1 partículas
	Final		0 partículas	4 partículas	0 partículas
Esterilidad					
Filtración por membrana	Estéril	Cumple	Cumple	Cumple	
Endotoxinas bacterianas					
Técnica de coagulación	No más de 58.25 UE USP/mL	Cumple	Cumple	Cumple	

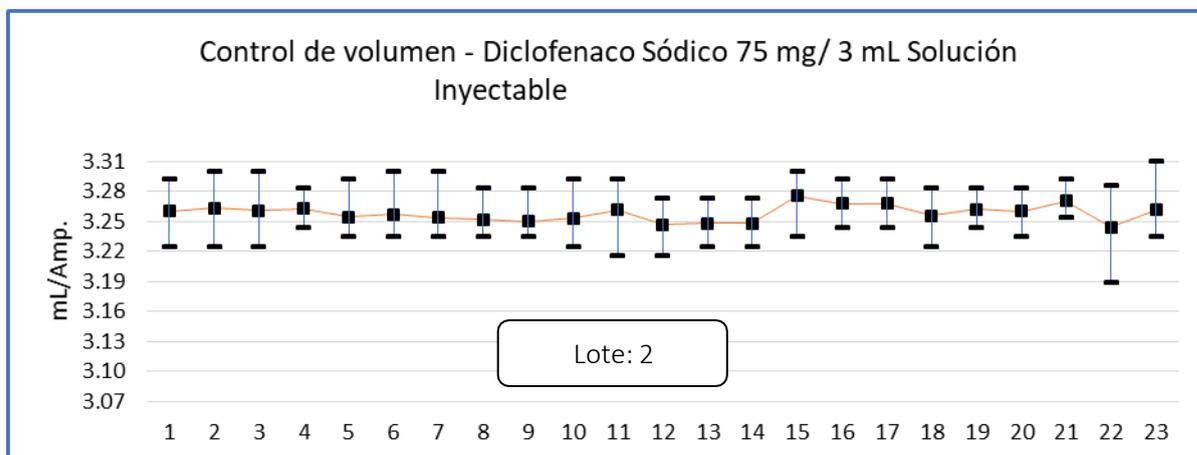
Nota: Los resultados emitidos son extraídos de los análisis realizados en el Área de Control de Calidad del Laboratorio Farmacéutico Medifarma S.A.

Gráfico 5: Control de Volumen: Lote 1



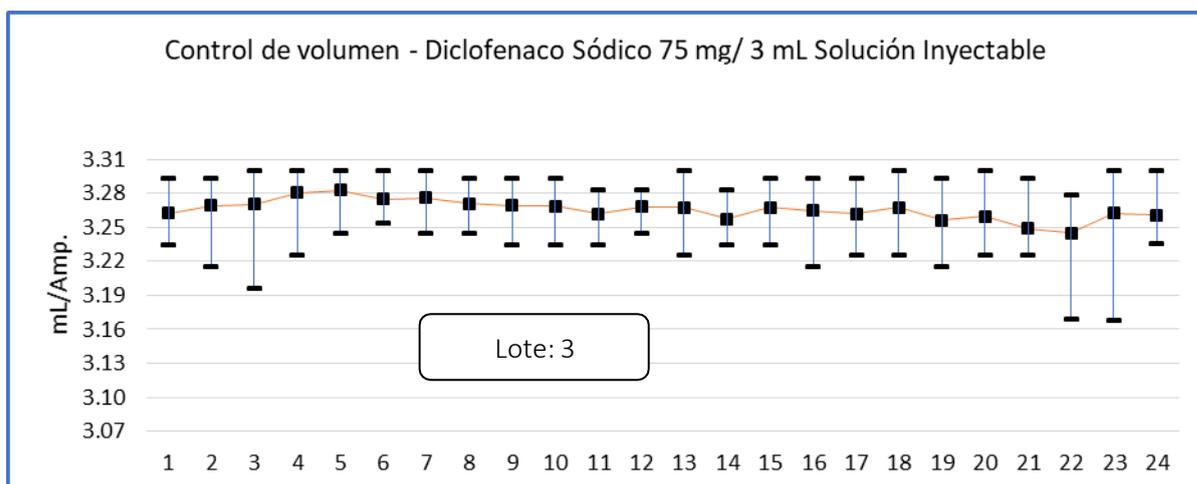
Lote 1 (mL/amp.)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Mínimo	3.22	3.23	3.24	3.23	3.23	3.22	3.21	3.22	3.23	3.22	3.24	3.22
Máximo	3.30	3.29	3.30	3.28	3.28	3.29	3.29	3.30	3.29	3.29	3.29	3.28
Promedio	3.26	3.27	3.27	3.26	3.26	3.25	3.25	3.25	3.25	3.26	3.26	3.24
Lote 1 (mL/amp.)	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Mínimo	3.22	3.22	3.22	3.21	3.21	3.22	3.22	3.22	3.23	3.08	3.21	3.21
Máximo	3.28	3.28	3.28	3.28	3.28	3.31	3.27	3.29	3.30	3.30	3.29	3.31
Promedio	3.25	3.24	3.24	3.24	3.24	3.25	3.24	3.25	3.26	3.24	3.26	3.25

Gráfico 6: Control de Volumen: Lote 2



Lote 2 (mL/amp.)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Mínimo	3.23	3.23	3.23	3.24	3.23	3.23	3.23	3.23	3.23	3.23	3.22	3.22
Máximo	3.29	3.30	3.30	3.28	3.29	3.30	3.30	3.28	3.28	3.29	3.29	3.27
Promedio	3.26	3.26	3.26	3.26	3.25	3.26	3.25	3.25	3.25	3.25	3.26	3.25
Lote 2 (mL/amp.)	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
Mínimo	3.23	3.23	3.23	3.24	3.24	3.23	3.24	3.23	3.25	3.19	3.24	
Máximo	3.27	3.27	3.30	3.29	3.29	3.28	3.28	3.28	3.29	3.29	3.31	
Promedio	3.25	3.25	3.28	3.27	3.27	3.26	3.26	3.26	3.27	3.24	3.26	

Gráfico 7: Control de Volumen: Lote 3



Lote 3 (mL/amp.)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Mínimo	3.23	3.22	3.20	3.23	3.24	3.25	3.24	3.24	3.23	3.23	3.23	3.24
Máximo	3.29	3.29	3.30	3.30	3.30	3.30	3.30	3.29	3.29	3.29	3.28	3.28
Promedio	3.26	3.27	3.27	3.28	3.28	3.28	3.28	3.27	3.27	3.27	3.26	3.27
Lote 4 (mL/amp.)	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Mínimo	3.23	3.23	3.23	3.22	3.23	3.23	3.22	3.23	3.23	3.17	3.17	3.24
Máximo	3.30	3.28	3.29	3.29	3.29	3.30	3.29	3.30	3.29	3.28	3.30	3.30
Promedio	3.27	3.26	3.27	3.27	3.26	3.27	3.26	3.26	3.25	3.24	3.26	3.26

**Tabla 9:
Hermeticidad**

Ensayo	Especificación	Resultados		
		Lote 1	Lote 2	Lote 3
Hermeticidad (integridad de las ampollas)	Hermético (No se observa filtración)	Conforme	Conforme	Conforme

Nota: Durante el proceso de envase se realizó la prueba de hermeticidad cada hora a 25 ampollas, mediante la prueba de vacío. Los resultados obtenidos de las muestras evaluadas salieron conformes.

**Tabla 10:
Inspección de partículas visibles:**

Ensayo	Especificación	Resultados		
		Lote 1	Lote 2	Lote 3
Partículas visibles	Exenta de partículas visibles	Cumple	Cumple	Cumple

Nota: Se realizó la inspección de partículas visibles al 100 % de las ampollas envasadas. La evaluación se realizó visualmente. En los tres lotes evaluados, las ampollas que resultaron no conformes fueron eliminadas.

**Tabla 11:
Examen microbiológico: BIOCARGA (granel de fabricación y final de envase).**

Ensayo	Especificación	Resultados		
		Lote 1	Lote 2	Lote 3
Partículas visibles	Exenta de partículas visibles	Cumple	Cumple	Cumple

Nota; Los resultados de biocarga del producto en granel son conformes en los tres lotes de validación.

Tabla 12:
Examen microbiológico: Prueba de esterilidad y endotoxinas del producto terminado.

Ensayo	Especificación	Resultados		
		Lote 1	Lote 2	Lote 3
Partículas visibles	Exenta de partículas visibles	Cumple	Cumple	Cumple

Nota: Los resultados de esterilidad y endotoxinas del producto terminado son conformes en los tres lotes de validación.

Tabla 13:
Examen microbiológico: BIOCARGA (prueba de esterilidad y endotoxinas del material de envase).

Ensayo	Especificación	Resultados		
		Lote 1	Lote 2	Lote 3
Partículas visibles	Exenta de partículas visibles	Cumple	Cumple	Cumple

Nota: Los resultados de esterilidad y endotoxinas de las ampollas vacías son conformes en los tres lotes de validación

IV. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN:

Los resultados expuestos en la Tabla N°1 son aquellos datos que se obtuvieron durante el proceso de Fabricación de los ensayos con resultados cuantitativos como: pH, Peso específico, y dosaje o valoración. En donde resultados de pH fueron similares en los tres lotes realizados, se puede observar en el gráfico N°1 que todos los resultados se encuentran dentro de lo especificado.

Para el ensayo del Peso específico el gráfico N°2 también demuestra que los resultados se encuentran dentro de lo especificado.

Para el ensayo de Dosaje o Valoración: Todos los resultados se encuentran dentro del criterio de aceptación (7.0 – 8.5), así como también para el Peso específico (1.0320 - 1.0340). En caso del Dosaje o Determinación o Cuantitativa

todos los valores se encuentran dentro del criterio de aceptación (67.50 – 82.50) mg / 3 mL, como se demuestra en el Gráfico N°3, por encima del valor central.

En el análisis estadístico se puede observar en el Grafico N°4, los resultados fueron hallados con el Estadístico de MINITAB, en donde se obtuvo un Cp igual a 6.64391, el cual se considera muy bueno. El Cpk es un índice de capacidad unilateral, el cual, en el caso de una distribución normal, divide la distancia de la media al límite de especificación más cercano, entre 3 veces la desviación estándar. En este caso, el Cpk es igual a 5.80751, el cual se considera muy bueno.

En la Tabla N°2 se demuestra los resultados en la Etapa de Envase, en donde se demuestra que para el control de Volumen: Todos los valores están dentro del límite de especificación (3.10 mL – 3.30 mL) y del parámetro interno (3.200 g/ampolla – 3.410 g/ampolla), como se demuestra en los Graficos N° 5, N°6 y N°7 para los 3 lotes tomados; En las gráficas se observan líneas verticales que representan el rango (mínimo – máximo) de las mediciones de 25 ampollas realizadas en cada instante de tiempo (las mediciones se realizaron cada 2 horas durante el proceso). Con una línea anaranjada sobre la línea vertical se indica el valor promedio para cada medición. Así mismo, en a Grafica N°7:

Todos los valores están dentro del límite de especificación (3.10 mL – 3.30 mL) y del parámetro interno (3.200 g/ampolla – 3.410 g/ampolla). En las gráficas se observan líneas verticales que representan el rango (mínimo – máximo) de las mediciones de 25 ampollas realizadas en cada instante de tiempo (las mediciones

se realizaron cada 2 horas durante el proceso). Con una línea anaranjada sobre la línea vertical se indica el valor promedio para cada medición.

Como se observa en el primero y segundo lote existen valores que exceden el rango interno, sin embargo, todos los resultados se encuentran dentro del valor de la especificación (no menos de 3 mL). Estos valores se consideran como casos puntuales de la propia variabilidad de la envasadora. Luego de realizar el ajuste, en los demás controles se obtiene un comportamiento estable.

Las tablas N°3 y N°4; son resultados de Hermeticidad e Inspección de partículas visibles, no se logra graficar ya que son resultados cualitativos de presencia o ausencia.

En las tablas N°5, N°6 y N°7, son resultados de Análisis microbiológicos en donde se realiza al término del producto final, no se demuestra en gráficos por ser resultados cualitativos de presencia o ausencia.

De todo lo anteriormente expuesto, señalamos que en este trabajo se muestran los resultados de la Validación de proceso del Diclofenaco Sódico 75 mg/3mL Solución Inyectable realizado en un Laboratorio Farmacéutico Nacional Peruano, y que cumple con los parámetros especificados.

El estudio es novedoso ya que este proceso de envasado automático con el sistema Blow Fill Seal, se ha implementado en el laboratorio para presentaciones de pequeño volumen y con un principio activo solicitado con mayor frecuencia por la población. Anteriormente antes del novedoso sistema, no existían

inyectable en material PEBD, el Sistema Blow Feal Seal se usaba para envasar sueros de gran volumen (Cloruro de Sodio, Cloruro de Potasio). Así mismo; las ampollas se envasaban en máquinas como la Llenadora continua CAPMATIC, para esta llenadora se necesita tener los procesos de: Lavado de ampollas, abastecimiento de ampollas, inspección de llenado, control de peso de ampollas, inspección de sellado e inspección visual de partículas. Eran procesos largos y con tamaño de lotes pequeños, además de intervención de mano de obra.

Sin embargo, con la implementación del Sistema Blow Fill Seal; el proceso de 6 se redujo en 2; El maquinista y el Supervisor de línea, ya no intervienen mucho la mano de obra, por tanto, es un proceso cerrado, aséptico o con casi nula carga microbioana. Los llenados son más rápidos, podrían realizar un lote de 7 500 Unidades en 3 horas.

V. CONCLUSIONES:

- Se logró Validar El Proceso de Diclofenaco Sódico 75mg/3mL En Envases De Polietileno de Baja Densidad (PEBD) sin afectar la Calidad del Producto Final, demostrando estadísticamente que los resultados se encuentran bajo control.
- Se verificó y documentó el proceso de manufactura del producto **DICLOFENACO SODICO**, en la Sección de Pequeño Volumen 1 (PV1), el cual cumplió de forma consistente y repetitiva las especificaciones de calidad establecidas para el producto en sus etapas de fabricación y envase.
- Se demostró estadísticamente que la Validación de Proceso de Esterilización del Diclofenaco Sódico 75mg/3mL, en envases de polietileno de baja densidad (PEBD), se encuentran bajo control, ya que se evaluaron durante el proceso los parámetros críticos como pH, peso específico, dosaje, control de volumen, donde se evaluó la capacidad y variabilidad del proceso mediante el programa Estadístico MINITAB 16, para la valoración cuantitativa y controles de volumen, lo cual se obtuvo el $c_{pk} > 1.33$ lo cual es indicativo de que el proceso se encuentra bajo control estadístico.
- Se identificaron los parámetros críticos de control: Antes; Sistemas de apoyo críticos validados, Métodos analíticos validados, Calificación de equipos y Calificación del personal. Durante: Se realizaron los controles de volumen, pH, peso durante todo el proceso de fabricación y envasado. Después. Realizando el despeje del área para dar pase al siguiente lote.

VI. RECOMENDACIONES

- Realizar estudios con otro principio activo con mayor demanda en el mercado Farmacéutico, ya que para la población resultaría más práctico adquirir ampollas en PEBD por la infinidad de accidentes que pueda ocasionar una de vidrio.
- Evaluar si las Vitaminas podrían ser compatibles con este tipo de material.
- Incentivar a los alumnos de pre-grado la investigación en Industria Farmacéutica, ya que es uno de los mayores campos de nuestra profesión.

VII. AGRADECIMIENTO

A Dios, por ser mi guía y fortaleza. A mis padres. A mis amigos y profesores por la compañía y el apoyo que me brindan. Este logro se los dedico a ellos de todo corazón.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Álvarez-González, M., Cerulia-Quiroga, M., Simil Rodríguez, M. T., Pérez Expósito, R., & Mayo-Abad, O. (2016). Validación del llenado aséptico en la Planta de Productos Parenterales 3 de BioCen. *Tecnología Química*, 36(3), 319-328.

Anastasio, P., & Bertolino, A. (1990). Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria (AEFI). “Validación de Procesos de Producción”, Capítulo 8: Validación de Procesos de producción de productos estériles, 98- 104, Madrid.

Boca, B. M., Pretorius, E., Gochin, R., Chapoullie, R., & Apostolides, Z. (2002). An Overview of the Validation Approach for Moist Heat Sterilization Part I. *Pharmaceutical Technology*, 26(9), 62–71.
Disponible en:
<http://search.proquest.com/docview/198151931?accountid=12268>

Bondre, S., Puttewar, T., & Patil, R. Y. (2013). Review: A focus on blow-fill-seal technology seal technology. *Advance Research in Pharmaceuticals and biologicals*. 4(13), 494-499.
<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.407.6559&rep=rep1&type=pdf>

Cáceres Córdova, C. C. (2018). *Diseño de un Sistema de Calidad para la Producción de Envases Plásticos de HDPE para Yogurt de la Empresa Plastimet SAC*.

FDA (2004). Draft Guidance: Quality Systems Approach for Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices.

FDA (2004). Guidance for industry, Quality systems approach to pharmaceutical current good manufacturing practice regulations. Food and drug administration, center for drug evaluation and research (CDER), Center for biologics evaluation and research (CBER), Center for veterinary medicine, office of regulatory affairs (ORA), Rockville, MD.

Fernández López, C. M., Moreno Mora, D. M., Arias Palacios, J., & Manuel Granados, J. (2007). Metodología para la validación del llenado aséptico en un proceso de liofilización. *Revista Cubana de Farmacia*, 41(1), 0-0.

García, S. (2009). Referencias históricas y evolución de los plásticos. *Revista Iberoamericana de polímeros*, 10(1), 71-80.

Giraldo Parra, L. (2021). Evaluación y selección de un polietileno de baja densidad (LDPE) grado médico para el proceso blow fill seal (BFS) en la planta farmacéutica de Corpaul.

Ministerio de Salud (2019). Manual de buenas prácticas de manufactura de productos farmacéuticos. Lima, Ministerio de Salud, DIGEMID; agosto 2019.

Prentt Alzate, I. C. (2019). Factibilidad de la producción de ampollas de pequeño volumen usando scrap polimérico de la empresa Corpaul Farmacéutica.

<https://www.rommelag.com/es/engineering/bfs/>

Raimondi, G. A. (2012). Uso de polietileno en ampollas farmacéuticas descartables.

Ríos Afanador, J. P. (2007). Validación preliminar del proceso de llenado

aséptico en el área de inyectables del laboratorio Vicar Farmacéutica SA.

<https://repository.javeriana.edu.co/handle/10554/8351>

Roca Girón, I. E. (2005). Estudio de las propiedades y aplicaciones industriales del polietileno de alta densidad (PEAD). Trabajo de graduación Ingeniería Química. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ingeniería.

Rodríguez, R. (2004). Validación de Procesos. Taller de Validación OMS. Guatemala. 2004.

Rommelag Engineering (2016). Blow Fill Seal (BFS).

<https://www.rommelag.com/es/engineering/bfs/>

Schwarz, A., & Roethele, O. (2020). Innovación y alta calidad en envasado aséptico primario. *Tendencias en Medicina*, 15(15), 9-11.

http://tendenciasenmedicina.com/Imagenes/imagenes15p/art_04.pdf

Villanueva León, G. K., & Zavaleta Delgado, R. J. (2015). Calificación de la máquina blow fill seal modelo 301 para el proceso de envasado de líquidos estériles de un laboratorio oftálmico”

WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, & World Health Organization. (2004). WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: thirty-eighth report. World Health Organization.