



FACULTAD DE FARMACIA
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA
LABORATORIO BAGÓ CHILE S.A.

VALIDACIÓN DEL PROCESO DE ENVASADO PRIMARIO
DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

Internado para optar al Título de Químico Farmacéutico

Myriam Quezada Escobar

Director de Internado: Patricia Carreño G
Co-director de Internado: Cristian Palomera G

2019

RESUMEN

La calidad de un producto farmacéutico debe ser probada con el objeto de entregar un producto seguro y eficaz a la población; además de cumplir con las exigencias de las autoridades sanitarias, que en Chile es ejercida por el Instituto de Salud Pública. Por lo anterior, la industria farmacéutica se ha preocupado de implementar metodologías que garanticen la calidad de sus productos.

La validación es una herramienta importante para asegurar que un medicamento cumple con sus parámetros de calidad predeterminados de manera consistente y en forma documentada, que demuestre que los procesos son estables y reproducibles desde su fabricación hasta su envasado.

El presente trabajo consistió en realizar la validación del proceso de envasado primario a tres productos en tres formas farmacéuticas diferentes, comprimido, crema y jarabe, elaborados por Laboratorios Bagó Chile S.A. Inicialmente se elaboró un protocolo para cada producto, el que se aplicó durante el proceso.

Para los análisis, se recolectaron muestras de producto terminado en las condiciones más extremas de envasados, cuyos resultados junto a los del proceso se documentaron en un informe de validación, donde se comprobó que los productos envasados cumplieron con las especificaciones, incluso en el peor caso, por lo que fue posible validar los correspondientes procesos de envasado primario.

ABSTRACT

The quality of a pharmaceutical product must be tested in order to obtain a safe and effective product for the population, in addition to complying with the requirements of health authorities, which in Chile are established by the Public Health Institute. Therefore, the pharmaceutical industry has been concerned with implementing methodologies that guarantee the quality of its products.

Validation is an important tool to ensure that drugs meet their predetermined quality parameters in a consistent and documented manner, demonstrating that the processes are stable and reproducible from manufacturing to packaging.

The present study consisted of establishing the validation of primary packaging process to three different pharmaceutical products, tablet, cream and syrup, elaborated by Bagó Laboratories Chile S.A. Initially, a protocol was developed for each product, which was applied during the process.

For the analyzes, samples of finished products were collected under the most extreme packaging conditions and with the process packaging conditions. The obtained results were documented in a validation report.

These evaluations concluded that the packaging processes met the specifications for each product, even in the worst-case scenario, so it was possible to validate the primary packaging processes.

	Índice
Introducción	1
Objetivos8
Objetivo general8
Objetivos específicos8
Materiales y métodos9
Protocolo de validación producto sólido	12
Protocolo de validación producto semisólido	14
Protocolo de validación producto líquido	16
Resultados y discusión	
Informe de validación producto sólido.....	25
Informe de validación producto semisólido	28
Informe de validación producto líquido	31
Análisis comparativo de resultados de laboratorio	34
Conclusión	43
Bibliografía	44
Anexos	46

INTRODUCCIÓN

Para cualquier empresa, especialmente del área farmacéutica, es de suma importancia contar con sistemas que demuestren que el producto o servicio que entrega es de calidad. La International Organization for Standardization (ISO) define la calidad como “la totalidad de rasgos y características de un producto, proceso o servicio que inciden en su capacidad de satisfacer sus necesidades reguladas o implícitas”. Mientras que el Decreto Supremo 3/2010 del ministerio de salud de Chile define la calidad como la aptitud del medicamento para el uso que se destina, la que está determinada por su eficacia, seguridad y estabilidad, conforme a las características de identidad, potencia, pureza y otras, acorde al respectivo registro sanitario.

Un medicamento que no cuente con los estándares de calidad adecuados puede afectar al paciente (Gonzales, 2005). Por ello, Laboratorio Bagó de Chile S.A. cuenta con un departamento de Aseguramiento de Calidad, encargado del cumplimiento de la calidad en todas las áreas técnicas, velando por la misión de la compañía, que corresponde a “comercializar y promocionar productos de la más alta calidad”. Además, este departamento es responsable de promover y verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) o en inglés Good Manufacture Practice (GMP), de las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) o en inglés Good Laboratory Practice (GLP) y además de la gestión de los reclamos y las no conformidades.

Las guías GMP establecen que para desarrollar procesos de calidad en la industria farmacéutica se requiere de la validación, herramienta que nos da la certeza de tener un proceso eficiente y con menor ocurrencia de reprocesos y pérdidas. La validación es, por lo tanto, un método claramente diseñado para establecer en forma documentada que un sistema, un equipo, un proceso de producción o una metodología analítica de control de un

producto cumplen con los parámetros de calidad especificados (González, 2005). No hay que olvidar que, para obtener medicamentos seguros y eficaces de forma continua, es necesario que su calidad sea consistente (Quispe y Aracelli, 2006).

En Chile la validación de procesos es una exigencia del Instituto de Salud Pública (ISP), entidad reguladora nacional para la producción de medicamentos. Para implementar un plan de validación es necesario un trabajo en conjunto de las distintas áreas de un laboratorio tales como producción, control de calidad y aseguramiento de calidad, entre otras, las que deben ser dirigidas por un químico farmacéutico (Minsal, 2010). Además, la colaboración y capacitación del personal encargado de la fabricación y envasado de los medicamentos también es de suma importancia, ya que incide en forma directa sobre el procedimiento que se realiza. Por esta razón, el personal debe estar debidamente capacitado y consciente que su trabajo implica una gran responsabilidad (Salazar, 1999).

Los distintos tipos de validación se muestran en la tabla a continuación.

Tabla 1: Tipos de validaciones (Swarbrick, 2011).

Tipo	Descripción
Prospectiva	Se efectúa en la etapa de desarrollo del producto, es decir, antes de su fabricación a gran escala y de su comercialización.
Concurrente	Se realiza durante la fabricación de rutina, su aplicación es útil en productos existentes pero que no tienen un gran historial.
Retrospectiva	Se trabaja con los antecedentes históricos del producto, obtenidos a partir de los registros de producción y control de calidad y se aplica para productos que ya se encuentran en el mercado y que no han tenido cambios en procedimientos, equipos, instrumentos, entre otros.
Revalidación	Se utiliza cuando un procedimiento o metodología de un producto, validado anteriormente, ha sufrido una variación y por lo tanto se alteran las características del producto final.

En la validación de procesos se puede considerar un estudio de “peor caso”, que corresponde al conjunto de condiciones que abarcan circunstancias y límites de proceso

superiores e inferiores, incluyendo aquellos dentro de procedimientos operacionales estándar, que plantean la mayor oportunidad de fallo de proceso o producto en comparación con condiciones ideales, con la finalidad de demostrar que el proceso aun en la condición más extrema cumple con lo establecido (OMS, 2005).

Para realizar una validación de procesos es necesario cumplir con una serie de prerequisites (FDA, 2011). En Laboratorios Bagó Chile estos prerequisites corresponden a los siguientes:

- **Calificación de equipos:** los equipos de las áreas de control de calidad, biofarmacia y producción se encuentran debidamente calificados ya que cumplen con las especificaciones para su correcto funcionamiento. (Ramasubramaniyan y col., 2013).
- **Calibración de instrumentos:** se verificó que los instrumentos utilizados tanto en el proceso como en los análisis fisicoquímicos se encuentren debidamente calibrados.
- **Capacitación del personal:** el personal que participa en los diversos procesos se encuentra capacitado en los documentos relacionados y participa en el programa anual de capacitaciones.

Todos los medicamentos, una vez elaborados, deben ser sometidos a una serie de operaciones que conforman el acondicionamiento para que puedan llegar al usuario en condiciones óptimas (Bauer,2009). Por lo anterior, el envasado de los medicamentos se hace imprescindible ya que posibilita su identificación, manipulación, transporte, distribución, almacenamiento, dispensación y utilización. En general, todo esto hace que la decisión que adopte la industria farmacéutica sobre la calidad de un envase y embalaje se

toma adoptando medidas que aumenten la seguridad de conservación del producto y no sobre la base de un criterio de disminución de costos (Soriano y col., 2000).

Antes de iniciar una operación de envasado, el área de trabajo y los equipos deben estar limpios y libres de materiales, productos, residuos de productos, etiquetas o documentos que no sean necesarios para la nueva operación.

Los operarios de envase realizan el envasado de cada producto, cuidando de trabajar sólo con un producto a la vez, para evitar la generación de contaminación cruzada y/o confusiones, registran cada actividad y datos de controles en proceso en los instructivos y/o registros correspondientes, y conjuntamente ajustan la temperatura y la velocidad del equipo según lo indicado en el instructivo correspondiente. A su vez, el jefe de envase supervisa y controla las actividades de envasado, verificando el seguimiento de los instructivos y procedimientos en el marco de las prácticas de correcta manufactura vigentes, supervisa controles en proceso en forma aleatoria, verifica que los graneles se procesen oportunamente y no permanezcan más de 60 días en bodega, desde el fraccionamiento de las materias primas hasta el envasado del producto. El inspector de control de calidad, antes del inicio del proceso de envasado, verifica que la sala esté debidamente identificada, que los diferenciales de presión se encuentren $\geq 0,04$ pulgadas de agua, el uso de vestimenta correcta de trabajo, verifica que la sala de envasado se encuentre ordenada y despejada de todo material ajeno al proceso y comprueba visualmente la limpieza. Este inspector, durante el proceso, se encarga de realizar los controles de calidad respectivos en los tiempos establecidos en el instructivo. Una vez terminado el proceso de envasado y luego de la inspección final, el inspector da el pase de aprobado que, a continuación, es firmado y autorizado por el jefe de envase para cerrar todo el proceso y llevar los productos envasados a la bodega de producto terminado. En Laboratorio Bagó, el proceso de

envasado es el eslabón final de la cadena de procesos que conlleva la elaboración de medicamentos y, como tal, se debe validar.

Envase se define como la colección de diferentes componentes que rodean el producto farmacéutico desde el momento de la producción hasta su uso y debe cumplir una serie de características generales (Agallow y Frederick, 2016). Estas características son las siguientes: debe estar aprobado por la agencia reguladora y proteger la preparación de las condiciones ambientales, además no debe ser tóxico, no transmitir olor y sabor al producto, ni ser reactivo con el producto (Manek, 2012). Los principales materiales de envase utilizados en la industria farmacéutica se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 2: Materiales de envase según forma farmacéutica (López, 2012).

Producto	Material de envase	Características
Sólido (Blister)	Policloruro de vinilo (PVC)	<ul style="list-style-type: none"> - Buena resistencia química - Excelentes propiedades termoformable - Poca barrera contra la humedad
	Policloruro de vinilideno (PVDC)	<ul style="list-style-type: none"> - Reduce la permeabilidad al oxígeno y al vapor de agua - Poca volumen en la lámina
	Aluminio	<ul style="list-style-type: none"> - Alta resistencia a temperatura, lo que lo hace apto para ser termosellado - Alta eficiencia como barrera contra transmisión de vapores, gases, luz y compuestos volátiles - Material liviano y de fácil laminación
Semisólidos (Pomos)	Aluminio	<ul style="list-style-type: none"> - Flexibilidad - Buena conductibilidad térmica - Impermeable al aire y al agua
	Polietileno	<ul style="list-style-type: none"> - Relativamente permeable - Facilidad de transformación
Líquidos (Frascos)	Vidrio	<ul style="list-style-type: none"> - Mayor barrera a la humedad - Higiénico ya que no es poroso evitando formación de colonias de bacterias. - Aislante perfecto generando una mayor vida en estantería. - 100% reciclable
	Tereftalato de polietileno (PET)	<ul style="list-style-type: none"> - Excelente estética y brillo - Gran resistencia mecánica a compresión y caídas - Menor peso

De acuerdo a Soriano y col. (2000), en el contexto de los productos farmacéuticos, el envasado es un componente clave del producto y debe proporcionar:

- Protección frente a agentes externos de tipo mecánico y ambiental biológico, entre otros, además de garantizar su inviolabilidad.
- Identificación e información tanto al paciente como al personal sanitario.
- Información sobre sus aspectos farmacológicos, toxicológicos y otros, con el fin de conseguir una administración más segura.

En 2007 Vera clasifica los envases farmacéuticos en envase primario que se define como el envase o cualquier otra forma de acondicionamiento que se encuentre en contacto directo con el medicamento (blísters, frascos, pomos, viales y jeringas) y envase secundario que se define como el embalaje en que se encuentra el acondicionamiento primario. Básicamente, consiste en colocar el producto envasado en una caja o estuche junto con el prospecto.

Para asegurar que el proceso de envasado no altera las características del medicamento, el departamento de calidad y desarrollo de Laboratorios Bagó Chile, emite un certificado de producto terminado que incluye los análisis fisicoquímicos y microbiológicos realizados al producto en su envase final. Este corresponde al último paso para dar lugar a la liberación del producto y futura comercialización. El control de producto terminado debe incluir como mínimo la siguiente información (MINSAL, 2010).

- Descripción y apariencia (estado físico, color, olor y claridad, cuando corresponda).
- Identificación selectiva para el o los principios activos.
- Valoración, potencia o actividad de el o los principios activos y determinación de impurezas, cuando proceda.

En las industrias farmacéuticas la necesidad de validar el proceso de envasado primario es para aprobar que dicho proceso cumpla con los requisitos del producto y del mercado, es decir, atributos de calidad y necesidades del consumidor en un proceso rentable, eficiente y con un mínimo tiempo de inactividad, rechazos y errores (Narayana y col., 2013). Cuya finalidad es garantizar que el producto se mantenga íntegro y que se conserve así hasta el momento de su uso.

OBJETIVO GENERAL

Realizar la validación concurrente del proceso de envasado primario a diferentes productos en distintas formas farmacéuticas de Laboratorios Bagó Chile. S. A

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Elaborar el protocolo de validación para cada una de las tres formas farmacéuticas acorde a sus especificaciones.
- Aplicar los protocolos durante el proceso de envasado primario de cada uno de los productos.
- Elaborar el informe de validación con los resultados obtenidos para establecer el cumplimiento de cada proceso.
- Realizar un análisis comparativo de los resultados de laboratorio para cada uno de los productos validados.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo se realizó en la planta de producción del laboratorio Bagó Chile S.A., acorde a los requerimientos del área de validaciones, y consistió en validar los procesos de envasado primario, a fin de garantizar que los productos resultantes de dicho proceso se ajustan consistentemente a los atributos y requisitos de calidad establecidos. El proceso se validó desde la recepción del granel y del material de envase hasta el producto terminado, incluyendo muestras de blisters, pomos y frascos recolectadas durante el proceso.

Antes de realizar la recolección de muestras de producto terminado se procedió a identificar el “peor caso” para cada uno de los productos a validar, siendo este el que mantenía el producto mayor tiempo sometido a temperatura. En este documento se definió el peor caso como “**Condición extrema de envasado**”, que considera la velocidad mínima y la temperatura máxima de trabajo declarada en los instructivos, para 2 de los 3 productos en estudio (Malukani y col., 2012).

Metodología

Elaboración de protocolos de validación

Para este estudio se eligieron 3 productos, en diferentes formas farmacéutica, uno sólido correspondiente a un antigripal en presentación blíster por 10 comprimidos, un semisólido antimicótico en crema de tipo o/w en presentación de pomos de 50 g y uno líquido en jarabe antialérgico en presentación de frascos PET de 60 mL. En base a los criterios descritos en la literatura, para cada uno de ellos se elaboró un protocolo, documento que indicó cómo se realizó la validación, incluyendo objetivos, alcance, tabla de responsabilidades, diseño experimental, descripción de la actividad, elementos necesarios y anexos.

Luego de emitir los protocolos y estar debidamente revisados, aprobados y autorizados por los jefes de las áreas de validación, producción, calidad y desarrollo y aseguramiento de la calidad se aplicó el protocolo en el proceso de envasado para 3 lotes consecutivos de cada uno de los productos a validar, los resultados de dichos procesos quedaron documentados en su informe de validación respectivo.

A continuación, se detallan los puntos que comprendían los protocolos de validación elaborados.

1. **Objetivos:** Asegurar que el proceso de envasado está totalmente bajo control y proporcionar de forma consistente y repetitiva que se trata de un producto capaz de cumplir las especificaciones establecidas.
2. **Alcance:** Este protocolo de validación concurrente se aplicó a 3 lotes consecutivos del proceso de envase en las etapas de Envasado Primario.
3. **Tabla de responsabilidades.** En la siguiente tabla se detallan las responsabilidades de las acciones del protocolo e informe de validación estableciendo la acción responsable de cada uno de los actores involucrados.

Tabla 3: Responsabilidades de las acciones del protocolo e informe de validación.

Acción Responsable	Comité de Validación	Equipo de Validación	Jefe de Validación	Calidad y Desarrollo
1. Elaborar el protocolo	S. I	R	R.	-
2. Revisar el Protocolo	R	-	-	-
3. Autorizar el Protocolo	R	-	-	-
4. Realizar Operaciones y registrar datos	R	R	-	-
5. Verificar Operaciones	R	R	R	-
6. Ejecución y análisis de las muestras	-	S. I	-	R.
7. Tratamiento de los datos, adjuntar Certificados y Gráficos	S. I	R	R	-
8. Preparar Informe Técnico	-	R	R	

S.I: Suministra Información R: Responsable

4. Diseño experimental de la Validación, Consistencia y Reproducibilidad

El diseño de este proceso de validación correspondió al tipo concurrente. A escala industrial se elaboraron 3 lotes consecutivos bajo condiciones idénticas. La consistencia de los lotes y reproducibilidad del proceso fueron evaluados a través del análisis de los siguientes puntos:

- Documentación: Instructivo de envase, técnicas y especificaciones analíticas
- Registros del proceso de envase
- Controles en proceso y de producto terminado
- Ensayos analíticos al producto terminado

5. Descripción de la Actividad.

5.1 Envasado de sólidos, blisteadado.

a) **Instructivo de Envase:** El proceso de envasado del producto antigripal en comprimidos se encuentra descrito en el instructivo de envase PR-OE-125052 venta por 10 comprimidos.

b) Áreas, Equipos, Personal y Material de Envase.

- **Áreas:** El envasado primario del producto en comprimidos se realizó en la sala de blisteadado en la Blistera Romaco ubicada en el 2° piso de la planta de producción.
- **Equipos e Instrumentos:** El equipamiento está incluido en el plan maestro de validaciones y en el programa de mantenimiento preventivo vigente. Los instrumentos de los equipos se encuentran calibrados y/o verificados de acuerdo al programa de calibración y verificación vigente.

Tabla 4: Equipos e instrumentos utilizados en el envasado primario de sólidos

Equipo, marca y modelo	Código	Código y fecha de aprobación IQ		Código y fecha de aprobación OQ		Mantenimiento
		Protocolo	Informe	Protocolo	Informe	Fecha
Blistera Romaco Noack	PR-ENV-37	AC-INS-227 14/04/17	AC-DOC-202 03/08/17	AC-INS-226 14/04/17	AC-DOC-201 25/05/17	OT-12365 02-19
Instrumentos, marca modelo	Código	Fecha calibración				
Balanza Belltronic ES-30KHTS (1-30.000 g)	PR-BAL-92	Abril -19				
Balanza AND EK-1200i (0,01-300 g)	PR-BAL-131	Mayo -19				
Vacuómetro Waaree	PR-VAC-10	Enero -19				

- **Personal:** El personal que participó en la validación del proceso de envase se encontraba capacitado en el empleo de los documentos relacionados y además de participar en el programa de capacitaciones

- **Material de envase:** Todo el material de envase utilizado en el proceso de envasado del producto fue previamente aprobado por el Departamento de Calidad y Desarrollo conforme con las especificaciones y métodos de control aprobados.

Tabla 5: Materiales de envase para en el blisteado del producto sólido.

Material de envase	Código	IR	N°Análisis
Granel Cp Masticables			
Foil de aluminio (210 mm) Cp Mast.			
Lamina PVC/ cristal 250 um (212 mm)			

Nota: Tabla se encuentra completada en el informe de validación

c) Diagrama de Flujo del Proceso de Blisteado

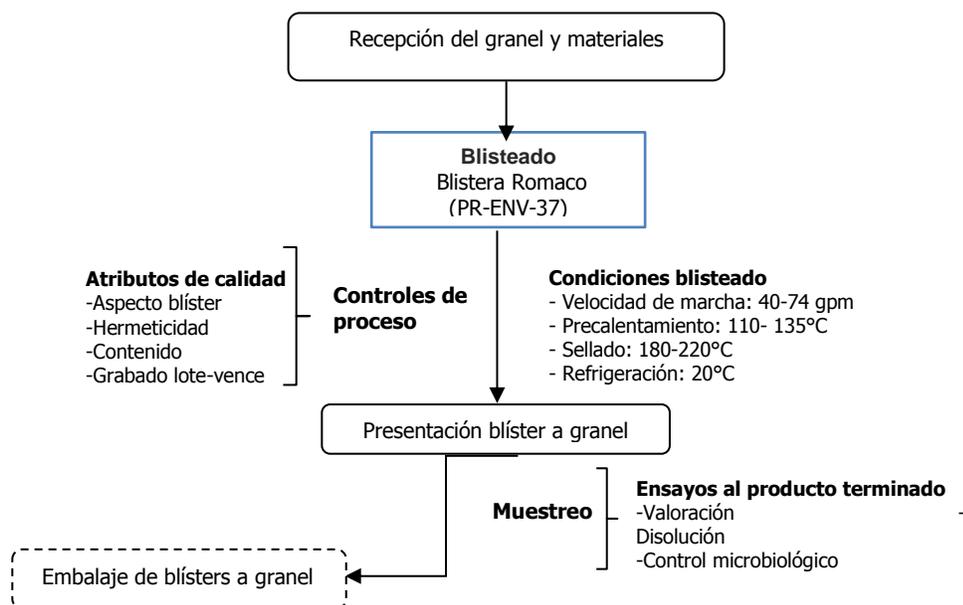


Figura 1: Proceso de envasado primario del producto sólido desde la recepción del granel y materiales de envasado hasta el muestreo de producto terminado.

5.2 Envasado de semisólidos

a) **Instructivo de Envase:** El proceso de envasado del producto antimicótico en crema se encuentra descrito en el instructivo de envase PR-OE-107117 venta por 50 g.

b) **Áreas, Equipos, Personal y Material de Envase.**

- **Áreas:** El envasado primario del producto en crema se realizó en la sala de envasado de semisólidos ubicada en el 1^{er} piso de la planta de producción.
- **Equipos e Instrumentos:** El equipamiento está incluido en el plan maestro de validaciones y el programa de mantenimiento preventivo vigente. Los instrumentos de los equipos se encuentran calibrados y/o verificados de acuerdo con el programa de calibración y verificación vigente.

Tabla 6: Equipos e instrumentos utilizados en el envasado primario de semisólidos.

Equipo, marca y modelo	Código	Código y fecha de aprobación IQ		Código y fecha de aprobación OQ		Mantenimiento
		Protocolo	Informe	Protocolo	Informe	Fecha
Máquina dosificadora de pomos y potes TGM modelo S400	PR-ENV-24	AC-INS-112 24/1/15	AC-DOC-129 24/11/15	AC-INS-113 24/11/15	AC-DOC-131 24/11/15	OT-12377 02/19
Instrumentos, marca modelo	Código	Fecha calibración				
Balanza Sartorius BL-600 (0,1- 600 g)	PR-BAL-38	Abril- 19				
Balanza Tscale AHW-30 (1-30.000 g)	PR-BAL-64	Abril- 19				
Inyectora Domino A200	N/A	Enero- 19				
Hornillo eléctrico	N/A	N/A				
Vacuómetro Waaree	PR-VAC-09	Enero -19				

- **Personal:** El personal que participó en la validación del proceso de envase se encontraba capacitado en el empleo de los documentos relacionados y además de participar en el programa de capacitaciones

- **Material de envase:** Todo el material de envase utilizado en el proceso de envasado del producto fue previamente aprobado por el Departamento de Calidad y Desarrollo conforme con las especificaciones y métodos de control aprobados.

Tabla 7: Material de envase utilizados en el envasado primario de semisólidos.

Material de envase	Código	N° IR	N°Análisis
Granel crema vaginal			
Pomo de aluminio impreso crema vaginal 50 g			

Nota: Tabla se encuentra completada en el informe de validación

c) Diagrama de flujo del Proceso de envasado de semisólidos

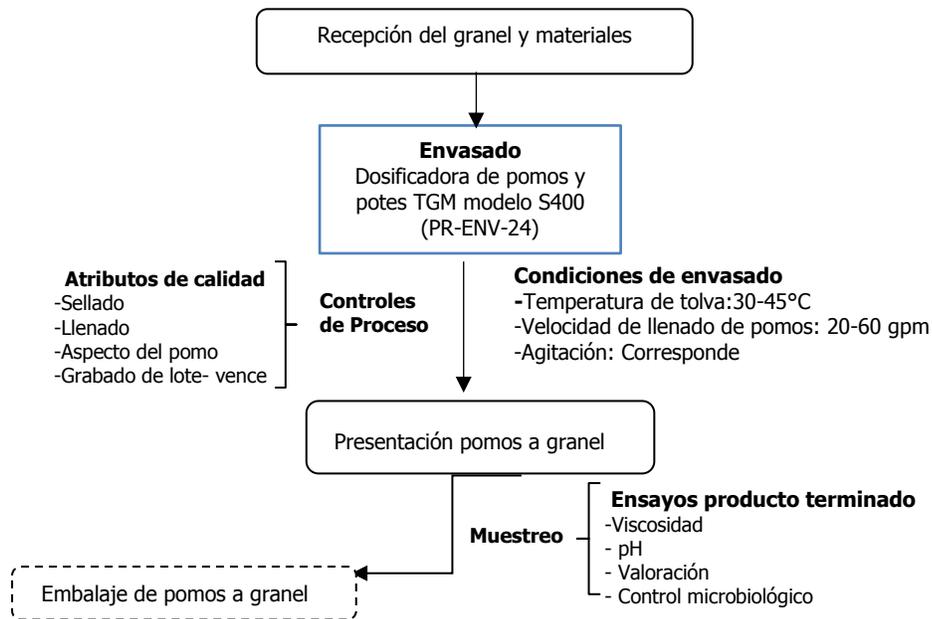


Figura 2: Proceso de envasado primario del producto semisólido desde la recepción del granel y material de envasado hasta el muestreo de producto terminado.

5.3 Envasado de líquidos

a) **Instructivo de Envase:** El proceso de envasado del producto antialérgico en jarabe, se encuentra descrito en el instructivo de envase PR-OE-112018 venta por 60 mL

b) **Áreas, Equipos, Personal y Material de Envase.**

- **Áreas:** El envasado primario del producto en jarabe se realizó en la sala de Comas ubicada en el 1^{er} piso de la planta de producción.
- **Equipos e Instrumentos:** El equipamiento está incluido en el plan maestro de validaciones y el programa de mantenimiento preventivo vigente. Los instrumentos de los equipos se calibran y/o verifican de acuerdo con el programa de calibración y verificación vigente.

Tabla 8: Equipos e instrumentos utilizados en el envasado primario del producto líquido.

Equipo, marca y modelo	Código	Código y fecha de aprobación IQ		Código y fecha de aprobación OQ		Mantenimiento
		Protocolo	Informe	Protocolo	Informe	Fecha
Llenadora de frascos COMAS RF-100	PR-ENV-04	AC-INS-123 27/11/15	AC-DOC-107 01/12/15	AC-INS-124 27/11/15	AC-DOC-124 08/12/15	OT-12376 02/19
Instrumentos, marca modelo	Código	Fecha calibración				
Balanza Tscale AHW-30 (0,001-30 g)	PR-BAL-61	Abril- 19				
Torquímetro Segure PAK (1-25 in ibf)	PR -TOR-01	Octubre- 19				
Vacuometro Winters	PR-VAC-07	Septiembre- 19				

- **Personal:** El personal que participó en la validación del proceso de envase se encontraba capacitado en el empleo de los documentos relacionados y además de participar en el programa de capacitaciones.

- **Material de envase:** Todo el material de envase utilizado en el proceso de envasado fue aprobado por el Departamento de Calidad y Desarrollo conforme con las especificaciones y métodos de control aprobados.

Tabla 9: Material de envase utilizados en el envasado primario de semisólidos.

Material de envase	Código	N° IR	N°Análisis
Granel jarabe			
Frasco PET ambar 70 mL			
Tapa childproof bormioli (Clorobutil)			

Nota: Tabla se encuentra completada en el informe de validación

c) Diagrama de Flujo del proceso de envasado líquidos.

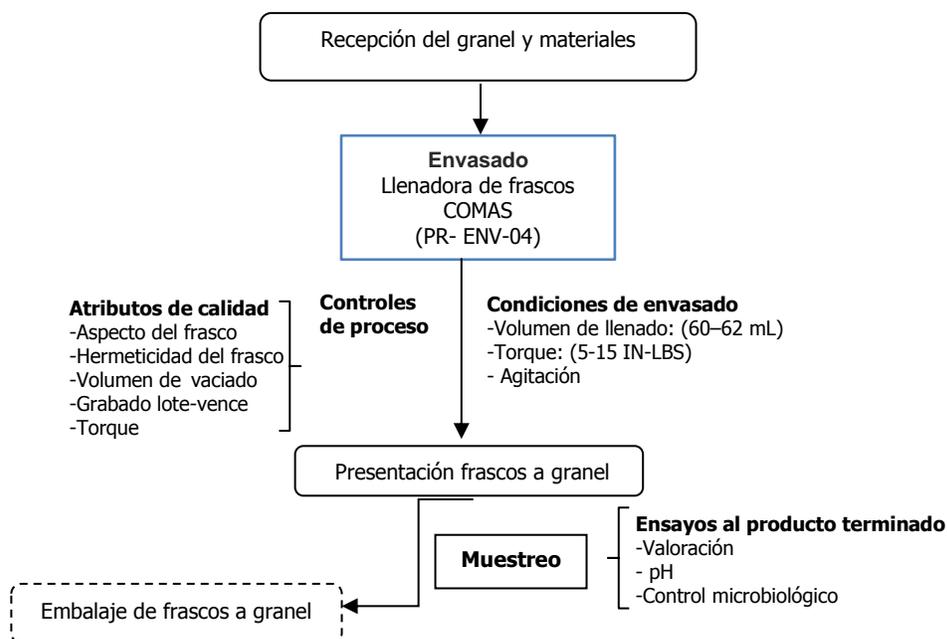


Figura 3: Proceso de envasado primario del producto líquido desde la recepción del granel y material de envasado hasta el muestreo de producto terminado.

6. Ensayos para la Validación

Se ejecutaron una serie de ensayos que permitieron relevar información importante del proceso. Los ensayos cuentan con un formato para completar con criterios de aceptación y/o especificaciones.

6.1 Ensayos a los parámetros críticos del proceso

Se monitorearon y controlaron los parámetros críticos de cada uno de los procesos de envasado con la finalidad de verificar de que se fueran cumpliendo durante todo el proceso. Los parámetros críticos correspondiente a cada uno de los procesos de envasado se muestran en las siguientes tablas y fueron completados durante la validación del proceso.

Tabla 10: Parámetros críticos del proceso de blisteado del producto sólido

Parámetro crítico	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Matriz de formado/ sellado, rodillo de sellado/ arrastre: N°921-36712			
Velocidad de marcha (golpes por minuto):40-74 gpm			
Comprimidos por blíster: 10 cp.			
Temperatura Pre calentamiento superior/ inferior: 110-135°C			
Temperatura Sellado: 180-220°C			
Temperatura Refrigeración: 20°C			

Nota: Tabla se encuentra completada en el informe de validación

Tabla 11: Parámetros críticos del envasado primario del producto semisólido.

Parámetro crítico	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Temperatura de la tolva 30- 45 °C			
Velocidad de llenado de pomos 20-60 gpm			

Nota: Tabla se encuentra completada en el informe de validación

Tabla 12: Parámetros críticos del envasado primario del producto líquido.

Parámetro crítico	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Volumen de llenado 60 – 62 mL			
Torque 5-15 IN-LBS			

Nota: Tabla se encuentra completada en el informe de validación

6.2 Ensayos de los atributos críticos de calidad

Durante todo el proceso de envasado, tanto el operario como el inspector de control de calidad realizaron una variedad de controles con la finalidad de ir verificando que el proceso cumpliera la calidad establecida para los distintos atributos de calidad del proceso.

Los resultados de estos controles se adjuntan en la orden de envasado.

La siguiente tabla resume todos los ensayos realizados para controlar la calidad del envase durante todo el proceso según forma farmacéutica.

Tabla 13: Atributos de calidad del envase según forma farmacéutico.

Producto	Atributo	Método de muestreo	Criterio de aceptación
Sólido	Aspecto	Tomar una muestra de 12 blister cada 30 min. Verificar visualmente estado del aluminio y grabado de lote y vencimiento	Aluminio con impresión legible, grabados de lote y vence legibles
	Hermeticidad	Tomar una muestra de 12 blister cada 1 h	a) Ningún blíster debe presentar más de un 1 alvéolo con azul de metileno en su interior b) No más del 10% del total de los alvéolos puede presentar azul de metileno en su interior
	Contenido	Tomar una muestra de 12 blister cada 30 min. Verificar visualmente trozos, llenado y polvo o material extraño.	Ausencia de trozos, alveolos llenos y ausencia de polvo o material extraño.
	Avance	Tomar una muestra de 12 blister cada 30 min. Verificar visualmente el centrado y la integridad del alvéolo.	Avance centrado y alvéolos íntegros
	Expulsión videocámara	Cada 30 min, se envía un blíster con un comprimido menos y otro con un comprimido partido para que la video cámara lo detecte.	Ningún blíster vacío, con alvéolos o espacios vacíos debe pasar por la línea sin ser descartado

Producto	Atributo	Método de muestreo	Criterio de aceptación
Semisólido	Aspecto	Tomar 10 pomos cada 30 min. Controlar visualmente el aspecto del pomo	Pomo con impresión legible, grabados de lote y vence centrados y legibles, sin abolladuras y tapa limpia.
	Sellado	Tomar 10 pomos en inicio medio y final del proceso.	Ningún pomo presenta filtración de producto (ausencia de producto en la boca y parte posterior del pomo)
	Llenado	Tomar 10 pomos cada 30 min. Controlar los pesos individuales de cada pomo.	El contenido neto promedio de los 10 envases no < cantidad declarada y el contenido neto de cualquier envase individual no < 90% de la cantidad declarada.
Líquido	Aspecto	Tomar 4 frascos cada 30 min y controlar visualmente el aspecto del frasco y las tapas	Ausencia de cuerpos extraños, frasco y tapas íntegras
	Hermeticidad	Tomar 10 frascos cada 30 min y proceda a hacer la prueba de hermeticidad.	Ningún frasco debe presentar filtración
	Volumen de vaciado	Tomar 10 frascos cada 30 min y realizar la prueba de vaciado	El volumen obtenido en el ensayo no debe ser inferior a lo declarado en la etiqueta del envase (60 mL)
	Torque	Tomar 10 frascos cada 30 min y medir torque	Frascos PET con Tapa Childproof: 5 – 15 IN-LBS
	Lote/ vence	Tomar 10 unidades de producto etiquetados cada 30 min	Fecha de elaboración, lote y vencimiento deben estar y corresponder al instructivo de etiquetado; deben estar correctas, alineadas y ser legibles.

6.3 Ensayos analíticos del producto terminado: Los ensayos al producto terminado del proceso realizado en condiciones extremas, se llevaron a cabo en el laboratorio biofarmacia.

Método de muestreo: Se tomaron muestras del producto terminado envasado en condiciones extremas de trabajo, en estas últimas se consideró la velocidad mínima de marcha, medida en golpes por minuto (gpm) y la temperatura máxima de sellado, en grados Celsius (°C), para el caso del producto sólido. Para el semisólido se consideró temperatura

máxima de la tolva y velocidad mínima de marcha. Estas condiciones fueron fijadas acorde a los parámetros de trabajo de las ordenes de envase de cada producto. Para líquidos se tomaron muestras solo en “**Condiciones normales**”, ya que el producto no es sometido a condiciones extremas que pudiesen afectar la calidad del líquido durante el proceso de envasado.

Criterio de aceptación: Los criterios de aceptación a considerar para los ensayos al producto terminado corresponden a las especificaciones de cada producto acorde a la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 41, 2018).

- **Producto sólido**

- **Condiciones extremas del proceso de envasado**

- Se tomaron muestras de 9 blister en condiciones extremas, es decir, velocidad mínima de marcha que corresponde a 40 gpm y máxima temperatura de sellado que corresponde a 220°C.
 - Luego, se desblistearon los comprimidos y se realizaron los ensayos analíticos descritos en la tabla a continuación, cabe destacar que este producto está compuesto por 3 principios activos que se denominaron P.A1, P.A2 y P.A3.

Tabla 14: Ensayos al producto terminado envasado en condiciones extremas.

Ensayo	Criterio de aceptación	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Aspecto	Comprimido circular, biconvexo, ranurado en una de sus caras, de color rosado a rojo no homogéneo, aroma a tutti frutti y sabor dulce.			
Valoración (HPLC) P.A 1 P.A 2 P.A 3	(90,0 - 110,0% de la cantidad declarada /cp)			
Disolución (HPLC) P.A 1 P.A 2 P.A 3	No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de cada activo se disuelven a los 45 min			
Control microbiológico	Recuento total de aerobios $\leq 10^3$ ufc/g Recuento total de hongos $\leq 10^2$ ufc/g Ausencia de Escherichia coli (1 g)			

P.A: Principio activo

- **Producto semisólido**

Condiciones extremas del proceso de envasado:

- Se tomaron muestras de 6 pomos en condiciones extremas (velocidad mínima de llenado 20 gpm y temperatura máxima de la tolva 45°C). Este producto tiene en su formulación 2 principios activos que se denominaron P.A α y P.A β
- A continuación, se realizaron los ensayos analíticos a la crema del pomo descrito en la tabla a continuación

Tabla 15: Ensayos al producto terminado envasado en condiciones extremas.

Ensayo	Criterio de aceptación	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Aspecto	Crema uniforme de color blanco			
Viscosidad	Entre 150.000 y 450.000 mPas			
pH	Entre 3,5 y 4,5			
Valoración (HPLC) P.A α P.A β	(90,0-110,0% de la cantidad declarada /100 g)			
Control microbiológico	Recuento total de aerobios ≤ 10 ² ufc/g Recuento total hongos ≤ 10 ¹ ufc/g Ausencia de Staphylococcus aureus (1 g) Ausencia de Pseudomonas aeruginosa (1 g) Ausencia de Candida Albicans (1 g)			

P.A: Principio activo

• **Producto líquido**

- Se tomaron muestras de 2 frascos en las etapas de inicio, medio y final del proceso de envasado primario. Este producto tiene en su formulación 1 principio activo que se denominó P.A x
- Luego, al jarabe contenido en el frasco se le realizaron los siguientes ensayos:

Tabla 16: Ensayos al producto terminado envasado en condiciones normales.

Ensayo	Criterio de aceptación	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Aspecto	Solución transparente, incolora, con aroma a plátano.			
Valoración (HPLC) P.A X	(90,0-110,0% de la cantidad declarada/100mL)			
pH	Entre 4,3 y 5,3			
Control microbiológico	Recuento total de aerobios ≤ 10 ² ufc/mL Recuento total de hongos ≤ 10 ¹ ufc/mL Ausencia de Escherichia coli (1mL) Ausencia de salmonella (1 mL)			

P.A: Principio activo

7. Revalidación y Control de Cambios

Si se efectúan modificaciones en el proceso de envase, en un equipo, cambio de equipamiento o de material de envase, incorporación de equipos nuevos, variaciones en las características edilicias o de servicios, de las instalaciones entre otros cambios, se debe evaluar el efecto de dicha modificación y decidir si es necesario realizar una revalidación parcial o total.

8. Elementos necesarios

- Instructivo de Control de Calidad. Muestreo y Análisis de Productos Semielaborados y Graneles Internos. Ref: CC-INS-35-01.
- Instructivo Control de Calidad. Control de proceso de Blisteadado y Estuchado de sólidos. Ref: CC-INS-78-01
- Instructivo Control de Calidad. Control de líquidos y cremas. Ref: CC-INS-39-02
- Control de hermeticidad de forma farmacéutica sólidas. Ref: PR-ENS-08-06
- Especificaciones de Control de Calidad del producto terminado antigripal comprimidos, antimicótico en crema y antialérgico en jarabe. Ref: CC-ELP-354-08, CC-ELP 164-07, CC-ELP-70-09
- Procedimiento general del blisteadado. Ref: PR-POS-01-05.
- Control de proceso fabricación y envase de líquidos. CC-INS-76
- Procedimiento general de envase de líquidos. Ref: PR-POS-04.
- Procedimiento general de envases de cremas. Ref: PR-POS-03-04.
- Computador con programas Microsoft Office®.

Los datos del proceso y los resultados de los ensayos analíticos al producto terminado se detallarán en la sección resultados y discusión.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados descritos a continuación corresponden a 3 lotes consecutivos de cada uno de los productos que se validaron y quedaron documentados en el informe de validación respectivo.

Validación

I. Producto Sólido: Antigripal en comprimidos

- **Material de envase utilizado**

La tabla siguiente detalla el material de envase utilizado en el proceso de envasado del producto sólido.

Tabla 17: Material de envase utilizado en envasado primario del producto sólido para los distintos lotes.

Lote	Material de envase	Código	N° IR	N° Analisis
1	Granel antigripal Cp	423040-1	-	202-19
	Foil de aluminio (210 mm) antigripal Cp Mast.	730023-2	5145 5172	900720 900726
	Lamina PVC/ cristal 250 um (212mm)	716210-8	45343	803666
2	Granel antigripal Cp	423040-1	-	203-19
	Foil de aluminio (210 mm) antigripal Cp Mast.	730023-2	5146	900760
	Lamina PVC/ cristal 250 um (212mm)	716210-8	45343	803666
3	Granel antigripal Cp	423040-1	-	204-19
	Foil de aluminio (210 mm) antigripal Cp Mast.	730023-2	5147	900799
	Lamina PVC/ cristal 250 um (212mm)	716210-8	45343	803666

Todo este material de envase se encontraba aprobado por el departamento de control de calidad y sus certificados se anexaron al informe.

- **Ensayos a los parámetros críticos del proceso de envasado del producto sólido en comprimidos.**

A partir de la tabla a continuación se deduce que los parámetros establecidos corresponden a los prescritos en el instructivo y que se mantuvieron dentro de rango a lo largo del proceso, para los distintos lotes a validar.

Tabla 18: Detalle del cumplimiento de los parámetros críticos para los 3 lotes a validar

Parámetros críticos	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Matriz de formado/ sellado, rodillo de sellado/arrastre: N°921-36712	921-36712	921-36712	921-36712
Velocidad de marcha: 40-74 gpm	53	53	53
Comprimidos por blíster: 10 cp.	10	10	10
tª Pre calentamiento superior e inferior: 110-135°C	135	135	135
tª Sellado: 180-220°C	210	210	210
tª Refrigeración: 20°C	20	20	20

- **Ensayos de atributos de calidad del blíster del producto en comprimidos**

La tabla siguiente resume los resultados para los distintos controles realizados durante el proceso de blisteadado. Los resultados al detalle se anexaron al informe.

Tabla 19: Resultados de los atributos de calidad controlados durante el proceso.

Atributo de calidad	Criterio de aceptación	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Aspecto	Aluminio con impresión legible, grabados de lote y vence legibles	✓	✓	✓
Hermeticidad	a) Ningún blíster debe presentar más de un 1 alvéolo con azul de metileno en su interior b) No más del 10% del total de los alvéolos puede presentar azul de metileno en su interior	✓	✓	✓
Contenido	Ausencia de trozos, alveolos llenos y ausencia de polvo o material extraño	✓	✓	✓
Avance	Avance centrado y alvéolos íntegros	✓	✓	✓
Expulsión videocámara	Ningún blíster vacío, con alvéolos o espacios vacíos debe pasar por la línea sin ser descartado	✓	✓	✓

Los ensayos de aspecto, hermeticidad, contenido, avance y expulsión de la videocámara realizados durante el proceso cumplen con los criterios de aceptación previamente establecidos para los 3 lotes en estudio.

- **Ensayos analíticos del producto terminado (Blister).**

En la tabla 20 se detallan los resultados de las pruebas realizadas a los comprimidos en blister bajo condiciones extremas.

Tabla 20: Resultados en el proceso de envasado de los blister en condiciones extremas.

Ensayo	Criterio de aceptación	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Aspecto	Comprimido circular, biconvexo, ranurado en una de sus caras, de color rosado a rojo no	✓	✓	✓
Valoración (HPLC) P.A 1 P.A 2 P.A 3	(90,0-110,0% de la cantidad declarada /cp)	100,4% 93,1% 98,6%	103,0% 95,0% 98,7%	97,6% 96,7% 100,0%
Disolución (HPLC) P.A 1 P.A 2 P.A 3	No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de cada activo se disuelven a los 45 min	103% 99% 99%	101% 98% 96%	101% 99% 100%
Control microbiológico	Recuento total de aerobios ≤ 10 ³ ufc/g Recuento total de hongos ≤ 10 ² ufc/g Ausencia de Escherichia coli (1 g)	≤10 ³ ufc/g ≤ 10 ² ufc/g Ausente 1g	≤10 ³ ufc/g ≤ 10 ² ufc/g Ausente 1g	≤10 ³ ufc/g ≤ 10 ² ufc/g Ausente 1g

Los ensayos cumplen con los criterios de aceptación previamente establecidos en las especificaciones para los 3 lotes en estudio.

- **Desviaciones:** se consideró en el proceso de blisteadado una Desviación planificada N°2019-00020: En el lote 2 debido a los continuos ajustes de máquina, no alcanzó el material (papel aluminio) para finalizar el blisteadado, quedando granel pendiente en espera por blistear. Se imprime 3,450 Kg de papel aluminio con el mismo lote y vence para poder blistear los 39.930 comprimidos pendientes.

- **Control de cambios:** No presenta.
- **No conformidad:** No presenta
- **Resultados de la validación:** Los datos obtenidos en los tres lotes consecutivos de validación antigripal en presentación de blíster de 10 comprimidos demostraron que el proceso de envase primario, establecido en el instructivo de envase PR-OE-125052, se encuentra validado, es decir, es reproducible ya que los lotes cumplen con todas las especificaciones previamente establecidas y que las condiciones extremas del proceso no afectan la calidad del producto blisteado.

II. **Producto Semisólido:** Antimicótico en crema

- **Material de envase utilizado**

La tabla siguiente detalla el material de envase utilizado en el proceso de envasado del producto semisólido.

Tabla 21: Material de envase utilizado en el envasado primario del producto semisólido para los distintos lotes.

Lote	Material de envase	Código	N° IR	N° Analisis
1	Granel antimicótico crema vaginal	407011-9	-	402-19
	Pomo de aluminio impreso crema vaginal venta x 50 g	702015-5	44825	802779
2	Granel antimicótico crema vaginal	407011-9	-	403-19
	Pomo de aluminio impreso crema vaginal venta x 50 g	702015-5	44825	802779
3	Granel antimicótico crema vaginal	40711-9	-	858-19
	Pomo de aluminio impreso crema vaginal venta x 50 g	702015-5	44825	802779

Todo este material de envase se encontraba aprobado por el departamento de control de calidad y sus certificados se anexaron al informe.

- **Ensayos a los parámetros críticos del proceso**

En la tabla a continuación se muestra que los parámetros establecidos para el proceso corresponden a los prescritos en el instructivo y se mantuvieron dentro de rango a lo largo del proceso, para los distintos lotes en estudio.

Tabla 22: Detalle del cumplimiento de los parámetros críticos para los 3 lotes a validar

Parámetros críticos	Lotes 1	Lote 2	Lote 3
Temperatura de la tolva (30-45°C)	40	40	40
Velocidad de llenado de pomos (20-60 gpm)	25	25	25
Agitación constante	Si	Si	Si

- **Ensayos de los atributos de calidad del pomo del producto antimicótico en crema**

La tabla 23 resume los resultados para los distintos controles realizados durante el proceso de envasado. El detalle de los resultados se anexó al informe.

Tabla 23: Resultados de los atributos de calidad controlados durante el proceso.

Atributo de calidad	Criterio de aceptación	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Aspecto	Pomo con impresión legible, grabados de lote y vence centrados y legibles, sin abolladuras y tapa limpia.	✓	✓	✓
Sellado	Ningún pomo presenta filtración de producto (ausencia de producto en la boca y parte posterior del pomo)	✓	✓	✓
Llenado	El contenido neto promedio de los 10 envases no es menor que la cantidad declarada y el contenido neto de cualquier envase individual no es menos de 90% de la cantidad declarada.	✓	✓	✓

Los ensayos de aspecto, sellado y llenado realizados durante el proceso cumplen con los criterios de aceptación previamente establecidos para los 3 lotes en estudio.

- **Ensayos analíticos del producto terminado.**

En la tabla 24 se detallan los resultados de las pruebas realizadas a la crema en pomo bajo condiciones extremas.

Tabla 24: Resultados en condiciones de envasado extremas

Ensayo	Criterio de aceptación	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Aspecto	Crema uniforme de color blanco	✓	✓	✓
Viscosidad	Entre 150.000 y 450.000 mPas	289.750	311.000	226.400
pH	Entre 3,5 y 4,5	3,6	4,0	3,6
Valoración (HPLC) P.A α P.A β	(90,0 - 110,0% de la cantidad declarada /100 g)	104,3% 103,9%	103,1% 103,5%	102,8% 104,4%
Control microbiológico	Recuento total aerobios $\leq 10^2$ ufc/g Recuento total de hongos $\leq 10^1$ ufc/g Ausencia de Staphylococcus aureus en (1 g) Ausencia de Pseudomonas aeruginosa en (1 g) Ausencia de Candida Albicans en (1 g)	$\leq 10^2$ ufc/g $\leq 10^1$ ufc/g Ausencia en 1 g Ausencia en 1 g Ausencia en 1 g	$\leq 10^2$ ufc/g $\leq 10^1$ ufc/g Ausencia en 1 g Ausencia en 1 g Ausencia en 1 g	$\leq 10^2$ ufc/g $\leq 10^1$ ufc/g Ausencia en 1 g Ausencia en 1 g Ausencia en 1 g

Los 3 lotes en estudio cumplen con los criterios de aceptación previamente establecidos en las especificaciones.

- **Desviaciones:** No presenta.
- **Control de cambios:** No presenta.
- **No conformidad:** No presenta.
- **Resultado de la validación:** Los datos obtenidos en los tres lotes consecutivos de validación del antimicótico en crema en presentación de pomo con 50 g demuestran que el proceso de envase primario, establecido en el instructivo de envase PR-OE-107117, se encuentra validado, es decir, es reproducible ya que dichos lotes cumplen

con todas las especificaciones previamente establecidas y que las condiciones extremas del proceso no afectan la calidad del producto envasado.

III. Producto Líquido: Antialérgico en jarabe

- **Material de envase utilizados en los 3 lotes**

La tabla siguiente detalla el material de envase utilizado en el proceso de envasado del producto líquido.

Tabla 25: Material de envase utilizado en el proceso de envasado primario del producto líquido para los distintos lotes.

Lote	Material de envase	Código	N° IR	N° Análisis
1	Granel antialérgico jarabe	412015-9	-	383-19
	Frasco PET AMBAR 70 mL	703016-2	45092	803217
	Tapa CHILDPROOF BORMIOLLI (clorobutil)	721115-6	45461	803883
2	Granel antialérgico jarabe	412015-9	-	384-19
	Frasco PET AMBAR 70 mL	703016-2	46429	901165
	Tapa CHILDPROOF BORMIOLLI (clorobutil)	721115-6	45461	803883
3	Granel antialérgico jarabe	412015-9	-	385-19
	Frasco PET AMBAR 70 mL	703016-2	46576	901438
	Tapa CHILDPROOF BORMIOLLI (clorobutil)	721115-9	45461	803883

Todo este material de envase se encontraba aprobado por el departamento de control de calidad y sus certificados se anexaron al informe.

- **Ensayos de los parámetros críticos del proceso**

En la tabla 26 se muestra que los parámetros establecidos para el proceso corresponden a los prescritos en el instructivo y estos se mantuvieron dentro de rango a lo largo del proceso, para los distintos lotes a validar.

Tabla 26: Detalle del cumplimiento de los parámetros críticos para los 3 lotes a validar

Parámetros críticos		Lote 1	Lote 2	Lote 3
Volumen de llenado	60 – 62 mL	✓	✓	✓
Torque	5-15 IN-LBS	✓	✓	✓

- **Ensayos de los atributos de calidad del frasco del producto antialérgico en jarabe.**

La tabla 27 resume los resultados para los distintos controles realizados durante el proceso de envasado. Los resultados en detalle se anexaron al informe.

Tabla 27: Resultados de los atributos de calidad controlados durante el proceso.

Producto	Control de proceso	Criterio de aceptación	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Líquido	Aspecto	Ausencia de cuerpos extraños. Frasco y tapas íntegras	✓	✓	✓
	Hermeticidad	Ningún frasco debe presentar filtración	✓	✓	✓
	Volumen de vaciado	El volumen obtenido no debe ser inferior a lo declarado en la etiqueta del envase (60 mL)	✓	✓	✓
	Torque	Frascos PET con Tapa Childproof: 5 – 15 IN-LBS	✓	✓	✓
	Lote/vence	La fecha de elaboración, el lote y vencimiento deben estar presentes y corresponder de acuerdo con el instructivo de etiquetado. Además deben estar correctas, alineadas y ser legibles.	✓	✓	✓

Los ensayos de aspecto, sellado y llenado realizadas durante el proceso cumplen con los criterios de aceptación previamente establecidos para los 3 lotes en estudio.

- **Ensayos analíticos del producto terminado**

La tabla 28 muestra los resultados de las pruebas realizadas a los jarabes en condiciones normales de envasado.

Tabla 28: Resultados jarabe en condiciones normales de envasado

Ensayo	Criterio de aceptación	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Aspecto	Líquido transparente, incoloro, con aroma a platano	✓	✓	✓
Valoración (HPLC) P.A X	(90,0 - 110,0% de la cantidad declarada /100 mL)	102,7%	102,3%	102,3%
pH	Entre 4,3 y 5,3	4,8	4,8	4,7
Control microbiológico	Recuento total de aerobios $\leq 10^2$ ufc/mL Recuento total de hongos 10^1 ufc/mL Ausencia de Escherichia coli (1 mL)	$< 10^2$ ufc/mL $< 10^1$ ufc/mL Ausencia en 1 mL	$< 10^2$ ufc/mL $< 10^1$ ufc/mL Ausencia en 1 mL	$< 10^2$ ufc/mL $< 10^1$ ufc/mL Ausencia en 1 mL

Los ensayos cumplen con los criterios de aceptación previamente establecidos en las especificaciones para los 3 lotes en estudio.

- **Desviaciones:** No presenta
- **Control de cambios:** No presenta.
- **No conformidad:** No presenta.
- **Resultados de la validación:** Los resultados de los tres lotes consecutivos de validación del antialérgico en jarabe, presentación en frasco PET de 60 mL, permiten demostrar que el proceso de envase primario, establecido en el instructivo de envase PR-OE-112018, se encuentra validado, es decir, es reproducible ya que todas las muestras de los jarabes cumplen con todas las especificaciones previamente establecidas.

Análisis comparativo de la validación del envasado primario

El análisis comparativo de los 3 lotes de los diversos productos permitió corroborar que el proceso de envasado primario no afecta la calidad del producto, inclusive en las condiciones del peor caso. Para ello se analizaron los certificados de control de calidad del granel y los certificados de biofarmacia para las muestras obtenidas en las condiciones extremas de envasado. El granel corresponde al producto fabricado a la espera de ser envasado.

I. Antigripal en comprimidos

La siguiente gráfica muestra en el eje **x** el % de principio activo 1 y en el eje **y** el número de lote. Las líneas rojas muestran el rango de las especificaciones.

- **Valoración Principio Activo 1 (P.A1)**

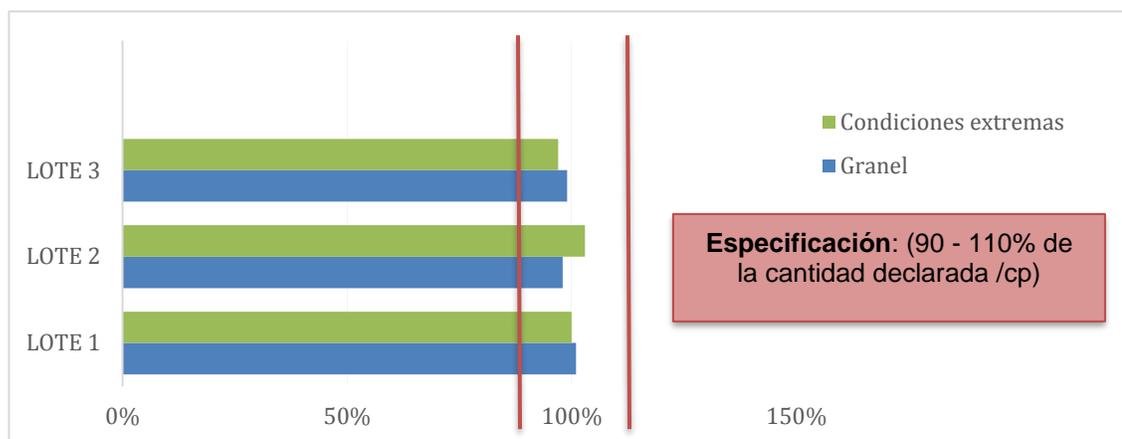


Figura 4: Gráfica comparativa de la valoración del P.A1 para 3 lotes en granel y condiciones extremas de envasado.

La gráfica muestra que, en los tres lotes, la cantidad de PA1 está dentro de las especificaciones, tanto en el granel como en las muestras de producto terminado en condiciones extremas. Existe una pequeña variación en las muestras en condiciones extremas, donde para los lotes 1 y 3 la concentración del P.A. 1 disminuye levemente mientras que en el lote 2 aumenta un 5%.

- **Valoración del Principio Activo 2 (P.A2)**

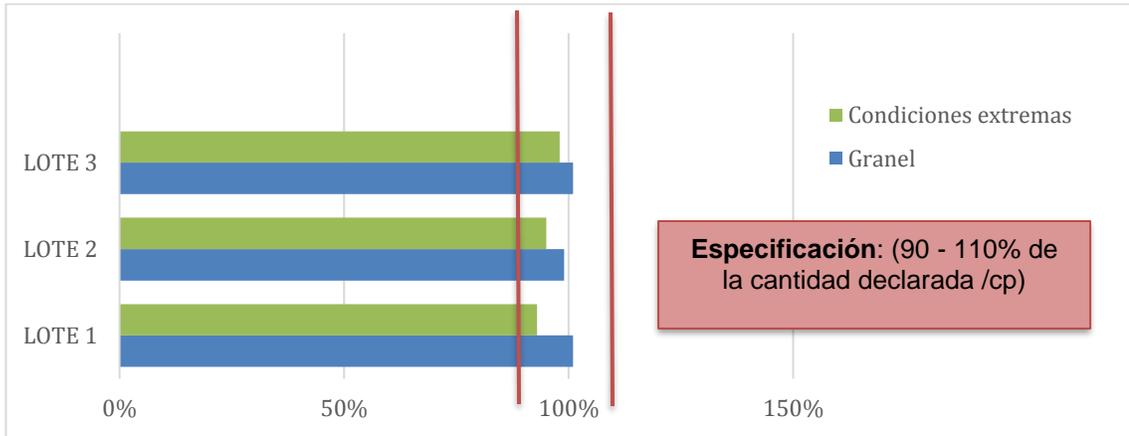


Figura 5: Gráfica comparativa de la valoración del P.A2 para los 3 distintos lotes en granel y condiciones extremas de envasado.

De acuerdo a la gráfica, en los tres lotes, la cantidad de PA2 está dentro de las especificaciones, tanto el granel como las muestras de producto terminado en condiciones extremas. La concentración del P.A2 disminuye en las muestras tomadas en condiciones extremas en los tres lotes, donde para el lote 1 la variación es de un 8% en relación con el granel. Lo anterior podría ser un indicio de que la concentración del P.A2 se podría ver alterada en el proceso blisteadado.

- **Valoración del Principio Activo 3 (P.A3)**

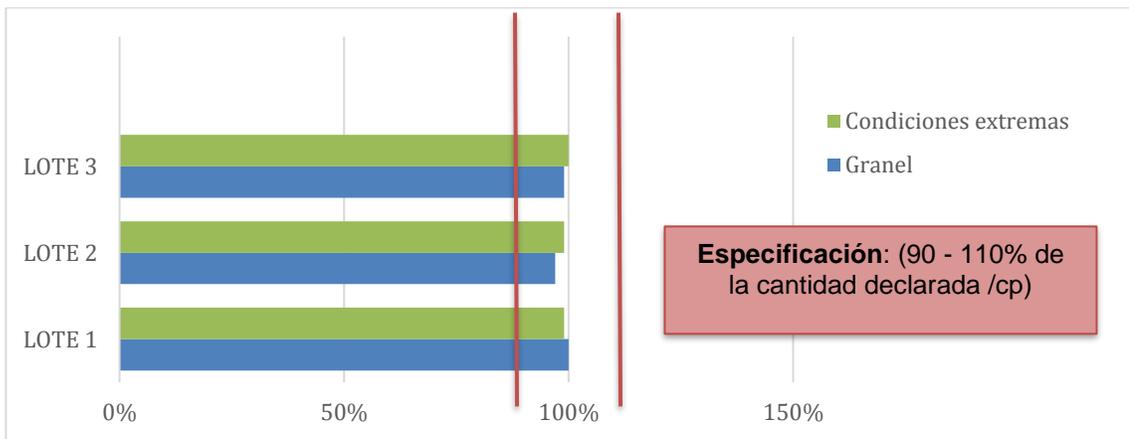


Figura 6: Gráfica comparativa de la valoración del P.A3 para los 3 distintos lotes en granel y condiciones extremas de envasado.

La cantidad de PA3 en los 3 lotes se encuentra dentro de especificaciones como se muestra en la gráfica 6, tanto en el granel como en las muestras de producto terminado en condiciones extremas. En estas últimas, la concentración del P.A3 aumentó en los lotes 2 y 3, mientras que en el lote 1 disminuyó. Dicha variación de la concentración del P.A3 se considera poco significativa ya que no superó el 2%.

- **Disolución del Principio Activo 1 (P.A1)**

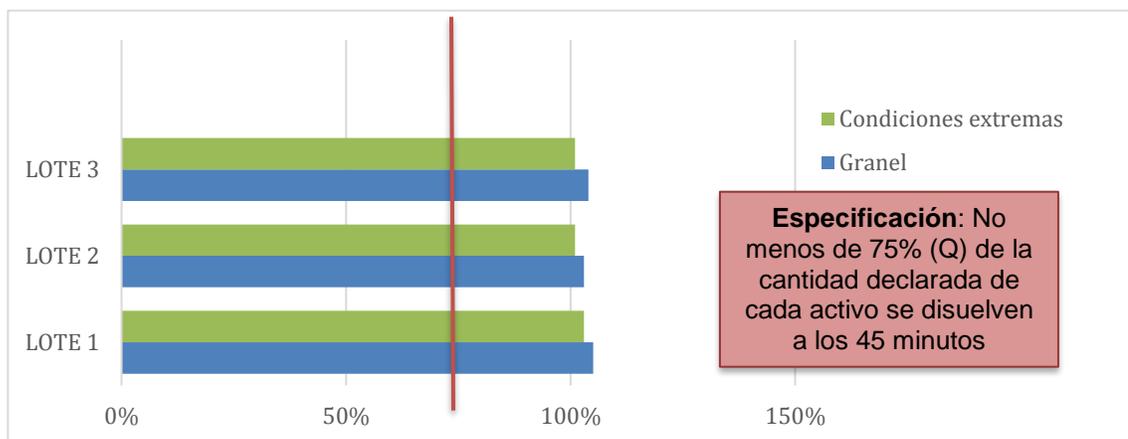


Figura 7: Gráfica comparativa de la disolución del P.A1 para los 3 lotes en granel y condiciones extremas de envasado.

En la gráfica 7 se muestra el % disuelto en el eje x y el lote en el eje y, además la línea roja indica la especificación para la prueba de disolución. De acuerdo a la gráfica los tres lotes están dentro de las especificaciones, tanto el granel como las muestras de producto terminado condiciones extremas donde la disolución del P.A1 disminuyó levemente en los tres lotes.

- **Disolución del Principio Activo 2 (P.A2)**

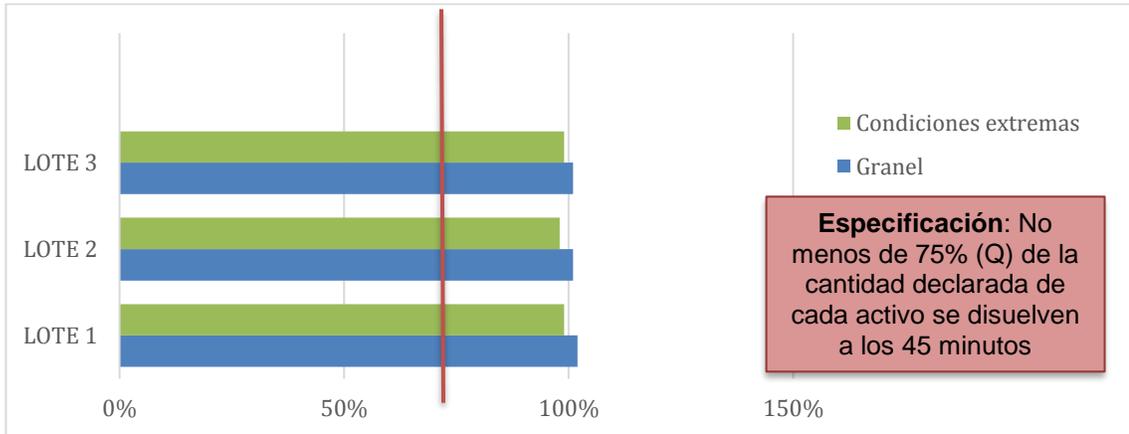


Figura 8: Gráfica comparativa de la disolución del P.A2 para los 3 distintos lotes en granel y condiciones extremas de envasado.

De acuerdo a la gráfica los tres lotes están dentro de las especificaciones, tanto el granel como las muestras de producto terminado en condiciones extremas donde la disolución del P.A2 en dichas disminuyó levemente en los 3 lotes.

- **Disolución del Principio Activo 3 (P.A3)**

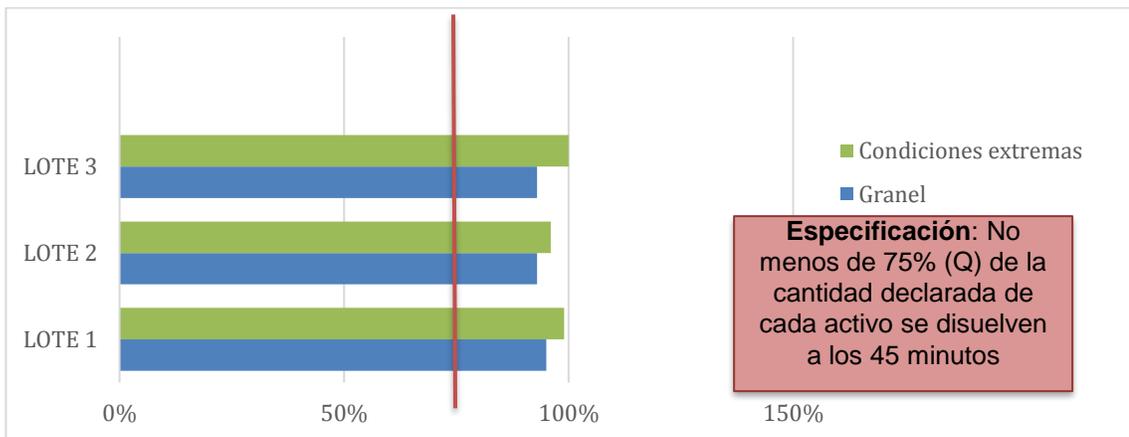


Figura 9: Gráfica comparativa de la disolución del P.A3 para los 3 lotes en granel y condiciones extremas de envasado

De acuerdo a la gráfica 9 la disolución de los tres lotes está dentro de las especificaciones, tanto el granel como las muestras de producto terminado en condiciones extremas. La

disolución del P.A3 aumentó en condiciones extremas en los tres lotes, llegando a un 7% en el lote 3. Por lo anterior, se podría decir que el proceso de blisteado en condiciones extremas podría alterar la disolución del P. A3.

II. Antimicótico en crema

- **Valoración del Principio Activo α (P. A α)**

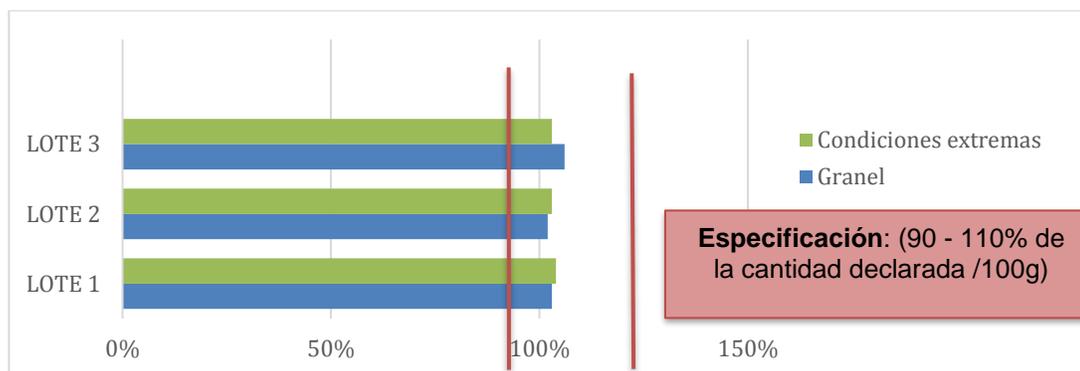


Figura 10: Gráfica comparativa de la valoración del P. A α para los 3 lotes en granel y condiciones extremas de envasado.

De acuerdo a la gráfica 10 la disolución del P.A α en los tres lotes está dentro de las especificaciones, tanto el granel como las muestras de producto terminado en condiciones extremas. La concentración del P. A α en dichas muestras aumentó levemente en los lotes 1 y 2, mientras que en el lote 3 disminuyó en 3%.

- **Valoración del Principio Activo β (P. A β)**

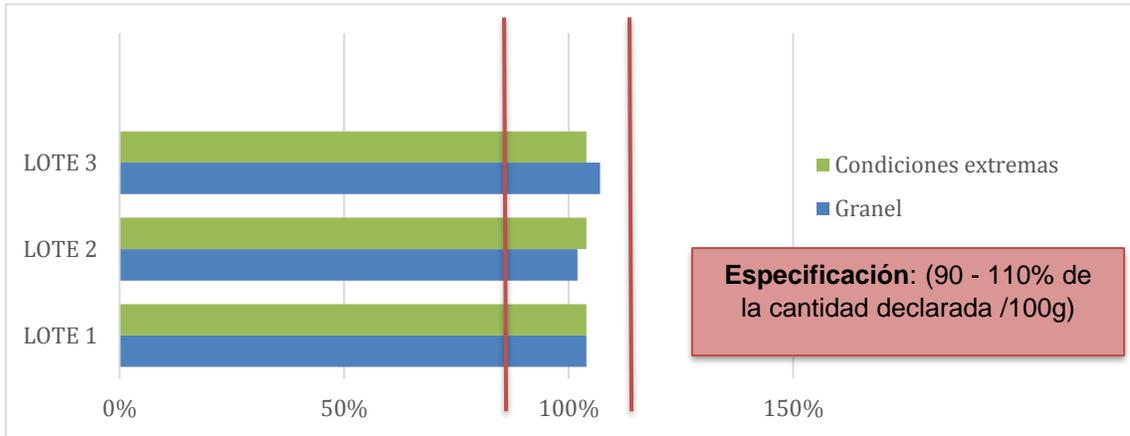


Figura 11: Gráfica comparativa de la valoración del P. A β para los 3 lotes en granel y condiciones extremas de envasado.

De acuerdo a la gráfica 11 la valoración del P. A β en los tres lotes está dentro de las especificaciones, tanto el granel como las muestras de producto terminado en condiciones extremas, en estas últimas la concentración del P. A β aumentó levemente en el lote 2, disminuyó en el lote 3, mientras que el lote 1 no presentó variación.

- **pH**

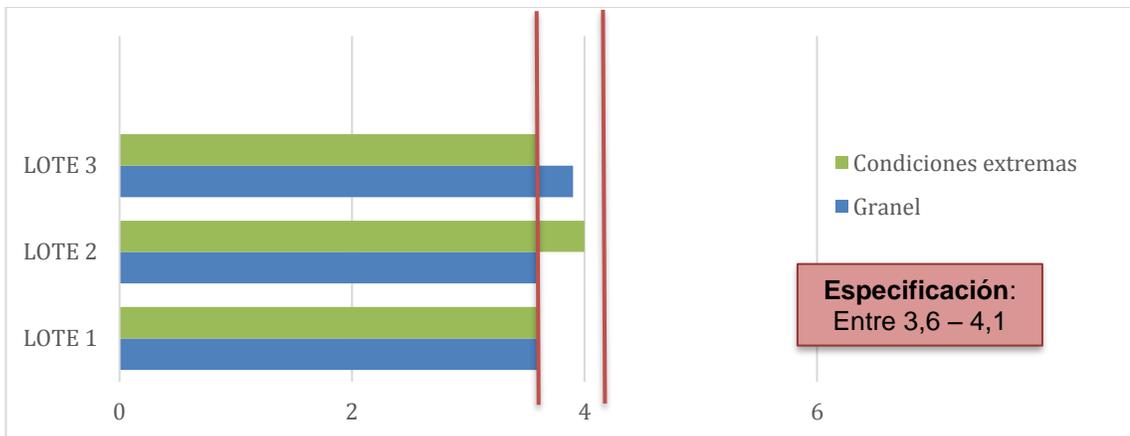


Figura 12: Gráfica comparativa del pH para los 3 lotes en granel y condiciones extremas de envasado.

La gráfica anterior indica que el pH en los tres lotes está dentro de las especificaciones, tanto el granel como las muestras de producto terminado en condiciones extremas observándose un aumento del pH en las muestras tomadas en condiciones extremas en el lote 2 y una disminución en el lote 3. Paralelamente, en el lote 1 el pH se mantuvo constante.

- **Viscosidad**

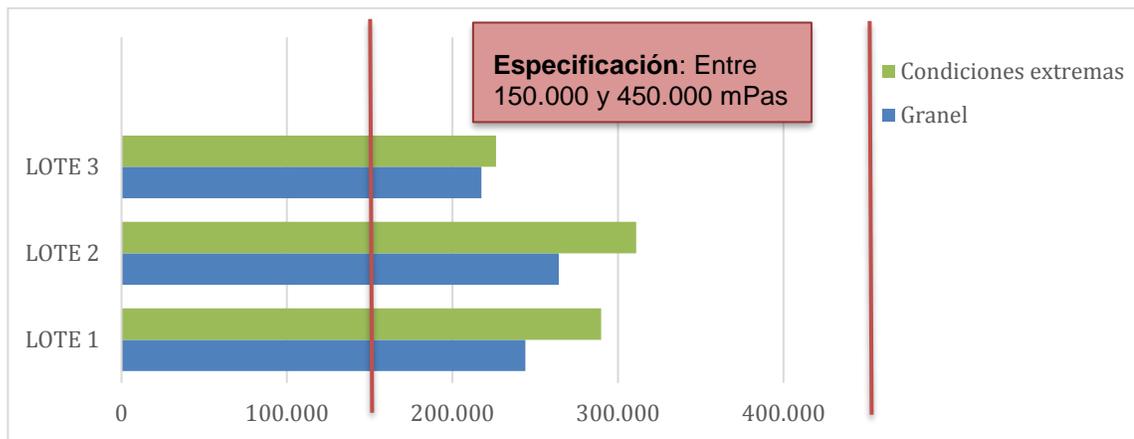


Figura 13: Gráfica comparativa de la viscosidad para los 3 lotes en granel y condiciones extremas de envasado.

Como se observa en la gráfica la viscosidad en los tres lotes está dentro de las especificaciones, tanto el granel como las muestras de producto terminado en condiciones extremas. En los 3 lotes la viscosidad aumentó en las muestras tomadas en condiciones extremas, esto se debería a que al someter la crema a temperatura constante de 45°C se podría evaporar parte del agua presente en su formulación y esto justificaría el aumento de su viscosidad.

III. Antialérgico jarabe

- Valoración del Principio Activo X (P.AX)

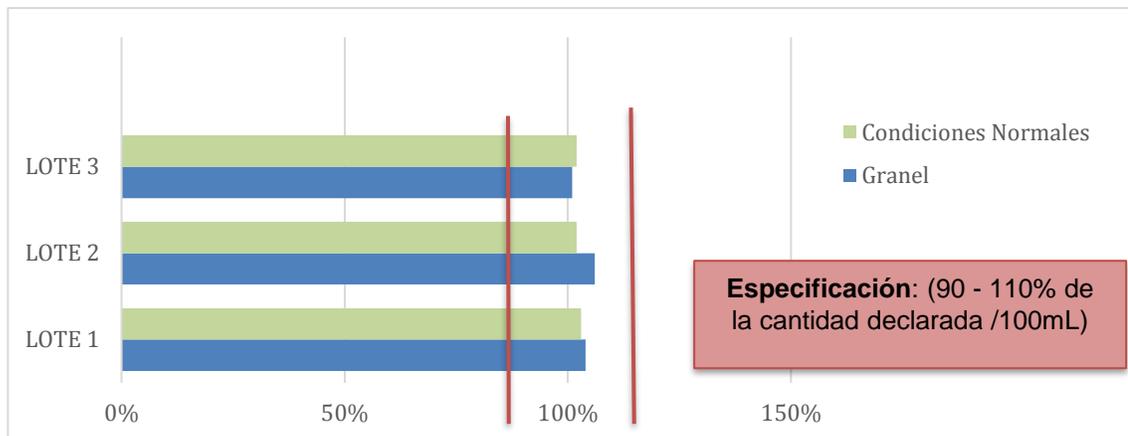


Figura 14: Gráfica comparativa de la valoración del P.A X para los 3 lotes en granel y condiciones normales de envasado.

La gráfica anterior muestra que los tres lotes están dentro de las especificaciones, tanto el granel como las muestras de producto terminado en condiciones normales de envasado. La concentración del P.AX aumentó levemente en el lote 3, a su vez disminuyó levemente en el lote 1 y disminuyó un 4% en el lote 2.

- pH

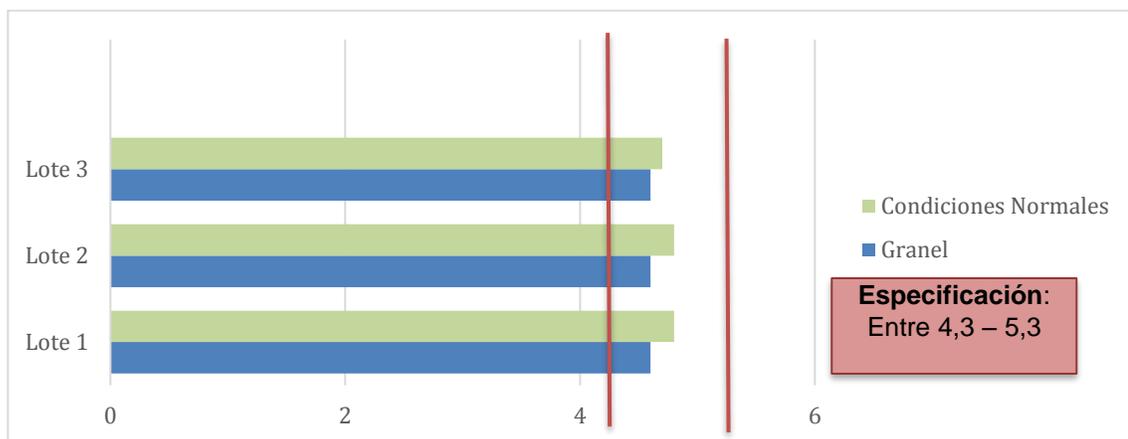


Figura 15: Gráfica comparativa del pH para los 3 lotes en granel y condiciones normales de envasado.

De acuerdo a la gráfica 15 el pH en los tres lotes se encuentra dentro de las especificaciones, tanto el granel como las muestras de producto terminado en condiciones normales de envasado observándose un leve aumento del pH en los tres lotes.

CONCLUSIONES

- Debido a que 3 lotes consecutivos de un comprimido, una crema y un jarabe cumplieron con las especificaciones, incluso en el peor caso, es posible validar el proceso de envasado primario para cada producto. Esto quedó documentado en los informes de validación pertinentes.
- Se sugiere realizar estudios de estabilidad a muestras de productos en su envase primario tomadas en condiciones extremas (peor caso), a fin de monitorear el producto durante su vida útil y comprobar que se mantiene dentro de especificaciones, en las condiciones de almacenamiento.

BIBLIOGRAFIA

Agallow J., Frederick J. 2016. Validation of pharmaceutical processes CRC Press. 3rd edition. 429-442

Bauer EJ. 2009. Container Fabrication. Pharmaceutical Packaging Handbook. Informa Healthcare. USA. pp.295-343.

Food and Drug Administration (FDA). 2011. Guidance for industry. Process validation: General principles and practices.

Gonzales C. 2005. Validación retrospectiva y control estadístico de procesos en la industria farmacéutica. Unidad de práctica para optar al título de Químico Farmacéutico. Universidad de Chile, Santiago.

Instituto de Salud Pública de Chile (ISP). 2010. Guía de inspección de las buenas prácticas de manufactura (GMP) para la industria de productos farmacéuticos.

International Standardization Organization. ISO 9001. Norma de Calidad. http://www.buscarportal.com/articulos/iso_9001_gestion_calidad.html. (Página visitada el 15 de junio del 2019)

Laboratorios Bagó Chile. <http://www.bagochile.cl/aseguramiento-de-calidad/> (Página visitada el 15 de abril del 2019).

Malukani J, Sen R y Raj H. 2012. Packaging Validation of Sotalol Hydrochloride Tablets. Inventi J. 3:116-122.

Manek SP. 2012. Validation of Pharmaceutical Packaging. Pharma Times. 44:15-17.

Ministerio de Salud. 2010. Decreto Supremo N°3. Aprueba reglamento del sistema nacional de control de producto farmacéutico de uso humano.

Ministerio de Salud. 2010. Guía de inspección de buenas prácticas de manufactura (GMP) para la industria de productos farmacéuticos. Capítulo N° 1: Validación.

Ministerio de Salud. 2012. Norma técnica N° 127. Buenas prácticas de manufactura para la industria de productos farmacéuticos.

Narayana DM, Chitra K, Beena J y Jadadheesan G. 2013. Packaging Validation of Paracetamol Tablet BP 500 mg. J Pharm Biomed Sci. 4: 950-958.

Organización Mundial de la Salud (OMS). 2003. Informe técnico N°37. Serie de informes técnicos. Comité de expertos de la OMS en las especificaciones para preparaciones farmacéuticas.

Quispe I y Aracelli D. 2006. Validación concurrente del proceso de fabricación de las tabletas de Glibenclamida 5 mg. Tesis para optar al título profesional de Químico Farmacéutico. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Perú.

Ramasubramaniyan P, Palanichamy S, Srinag.T, Sharanya N, Lakshmi M, Solairaj P. 2013. Equipment qualification on blíster packing machine. World J Pharm Pharm Sci. 2:4698-4718.

Salazar RM. 1999. Validación Industrial, su aplicación a la industria farmacéutica y afines. Glatt Laborotecnic S.A. Barcelona.

Soriano MC, Sánchez C, Alvarez J y Holgado MA. 2000. Acondicionamiento de medicamentos: funciones y tipos de envasado. 95-101.

Swarbrick J. 2001. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 14: 253-265.

The United States Pharmacopeial Convention. 2018. The United States Pharmacopeia National Formulary. USP 41 NF 36.

Vera JE. 2017. Validación del proceso de acondicionamiento y empaque de tabletas de carbonato de calcio en diferentes presentaciones comerciales. Trabajo de titulación presentado como requisito para optar al grado de químico farmacéutico. Universidad de Guayaquil, Ecuador.

ANEXOS

ANEXO 1: Glosario

- **Calificación:** Acción de comprobar y documentar que cualquier instalación, sistema y equipo está instalado apropiadamente, y/o funciona correctamente y conduce a los resultados esperados. La calificación es a menudo una parte (etapa inicial) de la validación, pero los pasos individuales de calificación por sí solos no constituyen el proceso de validación (ISP, 2010).
- **Calificación de Desempeño:** Es el segundo elemento del estado 2 de calificación del proceso, combina la instalación actual, los sistemas, los equipos (cada uno calificado) y el personal entrenado con el proceso de manufactura comercial, procedimientos de control y componentes para producir lotes comerciales.
- **Calibración:** Conjunto de operaciones que establecen, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición y los valores correspondientes conocidos de una magnitud realizada por un patrón de referencia
- **Atributos Críticos de Calidad:** Propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica, que se deba mantener dentro de un límite, rango o distribución adecuada, para asegurar la calidad deseada del producto.
- **Parámetros Críticos del Proceso:** Parámetro de proceso cuya variabilidad tiene un impacto sobre un atributo crítico de calidad y por lo tanto debe ser monitoreado o controlado para asegurar que el proceso produce la calidad deseada.
- **IR:** número de informe de recepción (IR) que corresponde a un número correlativo que se le otorga al material de envase al momento que ingresa a la bodega de la empresa desde el proveedor.
- **Número de análisis:** número que se le designa a cada material de envase una vez que ha sido analizado por control de calidad y si este cumple con las especificaciones se aprueba para el proceso
- **Valoración:** Cuantificación de principio activo presente en cada comprimido.
- **Disolución:** Este ensayo determina el comportamiento de la disolución de los principios activos contenidos en una forma farmacéutica sólida de uso oral.
- **Torque:** Fuerza para producir un giro o rotación alrededor de un punto. En el caso de envases, es la fuerza necesaria para poder girar la tapa del frasco.

- **Viscosidad:** La viscosidad es una propiedad de los fluidos íntimamente vinculada con la resistencia al flujo y se define como la fuerza requerida para mover en forma continua una superficie plana sobre otra, bajo condiciones específicas constantes, cuando el espacio entre ambas está ocupado por un líquido.
- **pH:** Es un índice numérico que se emplea para expresar el grado de acidez o alcalinidad de una solución.
- **Estabilidad:** Capacidad para mantener las propiedades originales dentro de las especificaciones señaladas y autorizadas en la monografía de un principio activo o de un producto farmacéutico terminado, que permite asegurar sus propiedades físicas, químicas, biológicas y microbiológicas, cuando corresponda, dentro de límites especificados, durante todo su período de eficacia.
- **Comprimidos:** formas farmacéuticas sólidas, dosificadas unitariamente por compresión de gránulos o polvos, que pueden contener uno o varios principios activos, así como varios excipientes.
- **Cremas:** formas farmacéuticas semisólidas emulsionadas que contienen uno o varios principios activos y hasta un 80% de agua. Este término se ha aplicado tradicionalmente a los semisólidos que poseen una consistencia relativamente fluida formulados ya sea como una emulsión agua en aceite o aceite en agua.
- **Jarabe:** generalmente son soluciones orales que contienen concentraciones altas de sacarosa u otros azúcares. Las soluciones orales son preparados líquidos, destinados a la administración oral, que contienen uno o varios principios activos con o sin aromatizantes, endulzantes, o colorantes disueltos en agua o en mezclas de agua y cosolventes.
- **Control de cambios:** Un sistema formal por el cual representantes cualificados de las disciplinas apropiadas revisan los cambios propuestos o efectuados que puedan influir en el estado validado de los sistemas, equipos y procesos. Su objetivo es determinar las acciones necesarias para garantizar y documentar que el sistema se mantiene en un estado validado.
- **Desviaciones:** Una resolución tomada que se sale de lo establecido en los instructivos, pero que previamente se evalúa su impacto sobre el proceso.
- **No conformidad:** Es un incumplimiento de un requisito del sistema.

ANEXO 2: Ensayos analíticos del granel para los 3 lotes del producto sólido, semisólido y líquido, antes de envasar.

1. Producto sólido

Ensayo	Criterio de aceptación	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Aspecto	Comprimido circular, biconvexo, ranurado en una de sus caras, de color rosado a rojo no homogéneo, aroma a tutti frutti y sabor dulce.	✓	✓	✓
Valoración (HPLC) P.A 1 P.A 2 P.A 3	(90,0 -110,0% de la cantidad declarada /cp)	101% 101% 100%	98% 99% 97%	100% 101% 99%
Disolución (HPLC) P.A 1 P.A 2 P.A 3	No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de cada activo se disuelven a los 45 min	105% 102% 95%	103% 101% 93%	104% 102% 93%
Control microbiológico	Recuento total de aerobios $\leq 10^3$ ufc/g Recuento total de hongos $\leq 10^2$ ufc/g Ausencia de Escherichia coli (1 g)	$\leq 10^3$ ufc/g $\leq 10^2$ ufc/g Ausente 1g	$\leq 10^3$ ufc/g $\leq 10^2$ ufc/g Ausente 1g	$\leq 10^3$ ufc/g $\leq 10^2$ ufc/g Ausente 1g

2. Producto semisólido

Ensayo	Criterio de aceptación	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Aspecto	Crema uniforme de color blanco	✓	✓	✓
Viscosidad	Entre 150.000 y 450.000 mPas	264.167	244.100	217.467
pH	Entre 3,5 y 4,5	3,6	3,6	3,9
Valoración (HPLC) P.A α P.A β	(90,0 - 110,0% de la cantidad declarada / 100g)	102% 102%	103% 104%	106% 107%
Control microbiológico	Recuento total aerobios $\leq 10^2$ ufc/g. Recuento total de hongos $\leq 10^1$ ufc/g Ausencia de Staphylococcus aureus (1g) Ausencia de Pseudomonas aeruginosa (1g) Ausencia de Candida Albicans en (1g)	$\leq 10^2$ ufc/g $\leq 10^1$ ufc/g Ausencia en 1g Ausencia en 1g Ausencia en 1g	$\leq 10^2$ ufc/g $\leq 10^1$ ufc/g Ausencia en 1g Ausencia en 1g Ausencia en 1g	$\leq 10^2$ ufc/g $\leq 10^1$ ufc/g Ausencia en 1g Ausencia en 1g Ausencia en 1g

3. Producto Liquido

Ensayo	Criterio de aceptación	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Aspecto	Líquido transparente, incoloro, con aroma a plátano	✓	✓	✓
Valoración (HPLC) P.A X	(90,0 - 110,0% de la cantidad declarada /100 mL)	104%	106%	101%
pH	Entre 4,3 y 5,3	4,6	4,6	4,6
Control microbiológico	Recuento total de aerobios $\leq 10^2$ ufc/mL Recuento total de hongos 10^1 ufc/mL Ausencia de Escherichia coli (1 mL)	$<10^2$ ufc/mL $<10^1$ ufc/mL Ausencia en 1 mL	$<10^2$ ufc/mL $<10^1$ ufc/mL Ausencia en 1 mL	$<10^2$ ufc/mL $<10^1$ ufc/mL Ausencia en 1 mL