

# Validación de Procesos

## Seguridad y Calidad Constante de los Medicamentos

### Validación:

La validación es un procedimiento típico de la industria farmacéutica y refleja sobre todo las Buenas Prácticas de Fabricación (Good Manufacturing Procedures). Estas tienen el objetivo de evitar que los medicamentos presenten riesgos a su usuario, al medio ambiente y al operador. Y entre las políticas que llevan a este objetivo se hallan los controles documentados representados por la validación de procesos de elaboración de medicamentos, la cual contiene, previa calificación de equipos y sistemas, la validación de métodos analíticos. Finalmente, de los procesos validados debe salir un medicamento seguro y reproducible bajo las mismas especificaciones de calidad.

### Validación de Procesos

La industria farmacéutica asegura que cualquier procedimiento, proceso, equipamiento material, operación o sistema, realmente conducen a los resultados esperados a través de la validación documentada. Esta validación puede ser **concurrente o simultánea** (*acto documentado realizado durante la producción rutinaria*); **prospectiva** (*acto documentado basado en la ejecución de un plan de test o ensayos que comprueben que un nuevo sistema, proceso, equipamiento o instrumentos, aún no puestos en funcionamiento, satisfacen las especificaciones funcionales y las expectativas de desempeño*); o **retrospectiva** (*acto documentado basado en la revisión y análisis de registros históricos, determinados por un sistema, proceso, equipamiento o instrumento, ya en uso, que satisfacen las especificaciones funcionales y expectativas de desempeño*).

De una forma general, la validación en la industria farmacéutica esta constituida de documentos que registran los resultados comprobados que lleven a una confiabilidad de que determinado proceso de fabricación atiende las especificaciones y atributos de calidad de un producto o medicamento.

Esta validación sirve tanto a los patrones internos de calidad asegurada, como a los requisitos de órganos gubernamentales que regulen la salud publica. Las razones operacionales y económicas que hacen sentido validar un proceso productivo farmacéutico son las siguientes: asegurar que las unidades producidas atienden las especificaciones y tienen calidad uniforme; reducir el índice de rechazo o re-elaboración en los procesos y exámenes al producto final; reducir reclamaciones y quejas por la inconsistente conformidad con las especificaciones, y abastecernos de datos para soportar mejoras de procesos.

### Todos los Procesos

Como principio, todos lo procesos incluidos de la industria farmacéutica deben ser validados. Las prioridades recaen en los procesos críticos. Para determinar esos procesos, se utiliza el método conocido como "impact assessment", que establece cuales son los puntos de impacto directo e indirecto sobre el producto final. Las áreas asépticas, por ejemplo, son de impacto directo y como tal se las considera dentro de los procesos críticos.

Dada la envergadura de los procesos, las validaciones no se hacen aisladamente. El término validación en la industria farmacéutica se refiere a los procesos de fabricación como un todo. Para que un proceso

sea confiable, reproducible y que atienda los requerimientos de calidad deseados, todas las variables que puedan influenciar en la calidad de los medicamentos deben ser calificadas y evaluadas. Entre ellas están las utilitarias (sistemas de agua, aire comprimido, aire acondicionado, etc.), procedimientos de limpieza de los equipos y ambientes, software de control de procesos, equipamientos y métodos analíticos. Solamente podemos decir que un proceso se encuentra validado cuando todo el conjunto de variables con impacto sobre el producto final están validadas y adecuadas a las especificaciones establecidas. Los sistemas de registro de datos de procesos y las condiciones de almacenamiento y transporte, principalmente en caso de producto o materias primas especiales, deben ser validados. Finalmente, la capacitación y entrenamiento continuo de los operadores en todos estos procesos, deben ser también considerados para la validación de estos procesos como un todo.

De un modo general, podemos decir que, los establecimientos que deben ser validados están directamente ligados a las definiciones de cuales de las etapas de vida de un medicamento puede influenciar sobre su calidad, seguridad y eficacia del mismo. Etapas que van desde las actividades de desenvolvimiento de producto hasta las instrucciones de conservación dispuestas en las indicaciones de sus prospectos.

Deben ser considerados para la validación de procesos la obtención de agua purificada y limpieza de ambientes, incluidas las salas administrativas, de recepción y vestuarios.

## **Validación Prospectiva**

Atendiendo las normas BPF que establecen la manera segura de fabricación de medicamentos, la validación del producto final utiliza tres formas diferentes de actuación, cuyos conceptos son descriptos a continuación. La Prospectiva se refiere a procesos nuevos, antes del lanzamiento o venta del producto, a diferencia de la retrospectiva, que se basa en procesos ya existentes con datos históricos de fabricación sin alteración. La tercera forma de validación se refiere a procesos de productos que están siendo fabricados paralelamente a su validación y venta, es decir, es simultánea.

La validación prospectiva contempla, en un estadio anterior a la venta del producto, situaciones en que este es fabricado en condiciones modificadas de procesos y esas modificaciones son significativas a punto de afectar sus características. Esta modalidad de validación posee un abordaje científico, anterior al planeamiento, y considera los estadios iniciales de desenvolvimiento de formulaciones y de procesos, establecimiento de especificaciones y test's de procesos, planos de elaboración, especificaciones de materias primas, lote piloto, transferencias de lotes a nivel comercial y a los controles ambientales, cuando sean necesarios.

## **Abordaje Retrospectivo**

La validación retrospectiva está basada en datos acumulados de numerosos lotes a lo largo del tiempo. Normalmente puede ser utilizada como el primer abordaje en productos antiguos que nunca fueron validados. La validación retrospectiva debe tener en cuenta no solamente el histórico-analítico del producto, sino también los registros de proceso, la presencia de desvíos de procesos, re-trabajos, re-procesos, relaciones de mercado, más el histórico de controles de lotes anteriores. Se debe incluir en la retrospectiva el estado actual de los equipamientos y sistemas utilizados para la elaboración de los productos.

La validación retrospectiva no es una medida de garantía de calidad en si misma y nunca debe ser aplicada a nuevos procesos o productos. Ella solamente puede ser considerada en circunstancias especiales, como ser, los casos en que los requisitos de validación se establecen por primera vez dentro de la empresa. En estos casos, la validación retrospectiva puede ser útil para determinar las prioridades del programa de validación.

## **Validación Simultánea**

La validación concurrente o simultánea puede ser aplicada cuando, por razones extremas, no es posible esperar la finalización del proceso de validación prospectiva, siendo necesario proceder a la validación durante la producción rutinaria.

El uso de este tipo de validaciones puede ser muy práctico en los casos de transferencia de procesos ya validados por terceros, ya que puede ocurrir que los productos transferidos posean potenciales diferencias teóricas de la fase anterior de la transferencia. Cuando el número de lotes validados por la validación retrospectiva no sean suficientes para obtener un alto grado de seguridad que demuestre que el proceso está totalmente bajo control, la validación simultánea es de gran utilidad.

## **Revalidación**

La revalidación ocurre toda vez que se produzca una modificación en los procesos, como por ejemplo una alteración de en la formulación. Aún así, la validación prospectiva es siempre preferible, pues se puede corregir y validar detalles del proceso, antes de su ejecución.

## **Calificación e Ingeniería**

No se puede tratar de validar sin hacer uso de la calificación, que antecede o es simultánea con la propia validación. Como parte de la validación, se deben considerar todas las actividades que lindan con los aspectos específicos de ingeniería (Buenas Prácticas de Ingeniería – BPI), como equipamiento, sistemas e instalaciones. Muchas veces la propia calificación y paralela validación de un proyecto, como en el caso de materiales de almacenamiento de agua purificada para inyectables, para atender los controles microbiológicos, dentro de las BPF; la distancia entre calificación y validación es muy pequeña, siendo las calificaciones etapas que se incorporan a toda la validación.

Esa complementariedad entre las BPF y las Buenas Prácticas de Ingeniería (BPI) es vista, por ejemplo, en la calificación y validación de productos sépticos para establecer los protocolos de medidas patrones de su fabricación. En ese caso, el trabajo, puede ser impregnado con el objetivo de integrar todos los componentes de un sistema, incluido el farmacéutico.

La validación en sí misma es una situación complementada con las actividades de calificación, incluido los productos.

## **Necesidades de Calificación**

En tanto, antes de hacer la calificación, usualmente se responde algunas preguntas para validar la real necesidad de calificación:

- i. El sistema o sus componentes tienen contacto directo con el producto?
- ii. El sistema puede ser fuente de contaminación cruzada?
- iii. El correcto funcionamiento del sistema ejerce un impacto directo sobre la calidad del producto?
- iv. El sistema es utilizado para registrar información para realizar la documentación del proceso?

Si apenas una de las cuatro respuestas es afirmativa, el sistema es considerado crítico para las BPF y deberá ser calificado.

## Las Cuatro Etapas

Las diferentes calificaciones, forman en número de cuatro, etapas de la propia validación. Ellas son la **Calificación de Proyecto (DQ – design qualification)**, **Calificación de Instalaciones (IQ – installation qualification)**, **Calificación de Operaciones (OQ – operation qualification)**, y **Calificación de Desempeño (PQ – performance qualification)** y deben ser documentadas, formando parte del historial de la validación. Estas etapas tienen por finalidad calificar que los equipamientos, sistemas o utilidades incluidas en el proceso están conformes con las necesidades del producto.

La calificación del proyecto tiene por objeto verificar las especificaciones y necesidades del usuario, detalles técnicos y funcionales, layout y demás están conforme con lo proyectado. Las calificaciones de instalaciones y de operación verifican la conformidad de equipamiento y sistemas montados con las especificaciones ya validadas del proyecto.

La calificación de desempeño es la etapa final del proceso de validación. En esta etapa se realizan test que pueden ser con placebos o con el propio producto para validar la performance de los equipos y sistemas atendiendo los parámetros y atributos de calidad especificados.

No debe caerse en el error, muy común, de considerar la calificación del proyecto (DQ) como una BPF; siendo que aquella forma parte de esta última.

## Aplicaciones de la Validación

Un ejemplo de validación es la realizada para el área limpia. Comienza con la selección de los materiales constitutivos, acabados, equipamiento (autoclave y otros), procedimientos operacionales, calidad del sistema de agua, aire acondicionado, entre otros ítems. En realidad, todos los vectores posibles de producir contaminación y/o trazar algún impacto sobre la calidad de los productos deben ser calificados para su uso para que el proceso sea validado.

Como otros ejemplos de procesos a ser validados en la industria farmacéutica, pueden mencionarse los procesos de mezclado, compresión, secado y acondicionamiento, sistemas de embalaje de productos termo sensibles, cámaras de temperatura controlada, equipos de laboratorio, sistemas de codificación y sistemas informatizados relevantes para las BPF.

## Limpieza de superficies

Esta consiste en la validación de los procesos de descontaminación y de desinfección de las superficies de las salas limpias con el uso de **Rodac** (Replicate Organism Direct Agar Contact). Esta validación controla la carga microbiana de las salas limpias después de la ejecución de los procesos.

Otro tipo de validación comprende los procesos de manipulación aséptica. Ella es controlada a través de una simulación del proceso real, sustituyendo los productos por cultura durante las manipulaciones. En este caso, la validación objetiva verifica la presencia de algún factor contaminante sobre los productos asépticos. Una vez verificada la contaminación se determina el origen para elaborar las acciones correctivas y de esa forma eliminar las causas.

## Validación Analítica

La validación, sea de proceso o sea de metodología analítica, se torna pieza fundamental para la obtención de certificados como los de BPF e ISO, en la industria farmacéutica, alimenticia y química. La

validación de metodologías analíticas presenta grandes diferencias entre los enfoques de validación en la industria, pues se torna esencial garantizar y comprobar la calidad de los métodos analíticos que serán aplicados a los controles de calidad y a los test de estabilidad, para que los resultados de estos, expresados en forma de números, sean seguros y confiables. Como existen varias metodologías analíticas para las muestras que van al laboratorio para comprobar la calidad de las mismas, es preciso validar la metodología analítica escogida. La metodología de análisis es parte integrante de la validación de limpieza, que debe garantizar que el proceso productivo no introduce contaminaciones, sea cruzada, sea de otros productos farmacéuticos o de productos de limpieza en el producto final. En otros términos, la validación de limpieza necesita de métodos analíticos confiables y que presten buen desempeño en las determinaciones de bajos niveles de concentración de contaminantes.

## **Garantía de Calidad**

En relación a la industria farmacéutica, la validación es un sector del departamento de garantía de calidad y por eso influye directamente en las modificaciones de procesos, equipamiento y metodología analítica. A lo largo del trabajo de validación, existe un objetivo a ser alcanzado: las normas BPF. Este es un tema extremadamente importante para la validación y el seguimiento de las normas BPF, y también la adopción de un sistema de control de alteraciones, de forma que sea validado constantemente el impacto de las alteraciones en los procesos, equipamientos y sistemas, con estatus ya validados.

## **Interfase con Ingeniería**

En lo referente a la validación, mas específicamente a las calificaciones, es importante el conocimiento de la interfase con el área de ingeniería, y mas específicamente con la instrumentación y calibración de los instrumentos, que son parte fundamental de los trabajos de validación. Por otro lado, el conocimiento de estadísticas es también importante como herramienta para validación y tratamiento de datos analíticos o de procesos. En honor a la verdad, la validación debe ser desenvuelta como una actividad multidisciplinaria y multi-departamental, donde se congreguen profesionales de diferentes formaciones, hermanados en la producción de medicamentos.