



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

REVISION DEL PLAN MAESTRO DE VALIDACION EXISTENTE
EN UNA PLANTA FARMACEUTICA

TRABAJO ESCRITO VIA CURSOS
DE EDUCACION CONTINUA
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
MARIA DE LA PAZ BUSTOS MONTERROSAS



MEXICO, D. F.

EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

2005

M349263



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: María de la Paz Bustos Monterrosas
FECHA: 24 OCT 05
FIRMA: [Firma]

Jurado asignado:

Presidente	Prof. Ernesto Pérez Santana.
Vocal	Profa. María del Socorro Alpizar Ramos.
Secretario	Prof. Carlos Herrera Arenas.
1er. Suplente	Prof. Marco Antonio Rivera Guzmán.
2º. Suplente	Profa. Zoila Nieto Villalobos.

Sitio en donde se desarrolló el tema:

Beckman Laboratories S. A. de C. V.

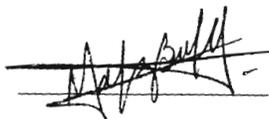
Asesor del tema:

Prof. Carlos Herrera Arenas.



Sustentante:

María de la Paz Bustos Monterrosas.



Mi agradecimiento al gran equipo de trabajo de la Compañía de Beckman Laboratories S.A. de C. V. por el apoyo y las facilidades prestadas para la realización de mi tesis. En especial quiero agradecer al M. en C. Carlos Herrera Arenas cuya orientación y guía hicieron posible este trabajo.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios la oportunidad de vivir y concluir esta etapa en mi desarrollo personal. Gracias por estar presente en mi vida a través de todo lo que me rodea.

Agradezco a mis padres, el apoyo y el ejemplo constante en cada etapa de mi vida. ¡ Muchas Gracias papá! Por tu paciencia, por tu apoyo en las buenas y en las malas, por las palabras sabias de aliento. por enseñarme a caminar siempre adelante. ¡Gracias mamá! Por tu fortaleza, por tu amor y cuidado constante desde el primer minuto de mi vida. Gracias a ambos por creer en mí, por amarme.

Agradezco a mis hermanos por coincidir conmigo en este espacio y permitirme aprender tanto de ellos.

Agradezco a mi esposo por apoyarme para alcanzar mis objetivos personales. ¡Muchas Gracias Ojos! Por tu enorme paciencia, por tu confianza, por tu amor, gracias por caminar a mi lado, por compartir conmigo un proyecto de vida.

Agradezco a mi amigo Martín Caloso, por su valiosa ayuda en este trabajo. ¡Muchas gracias Martín! por tu ayuda incondicional, por estar siempre al pie del cañón. Gracias por estar presente en los momentos importantes de mi vida.

Agradezco nuevamente a mi asesor, ¡Gracias Carlos!, por tu apoyo y por tu amistad. Eres una gran persona, eres un gran jefe y tienes un excelente equipo de trabajo, gracias por compartirlo conmigo.

Agradezco también al Ing. Marco Rivera, ¡muchas gracias por tu apoyo en todo!

Agradezco a mis amigos de la facultad, por el tiempo compartido, por las horas de estudio y diversión también; en especial a quien algún día fue mi mejor amigo, ¡gracias Erik !, por tu apoyo, por tu amistad, por compartir conmigo muchas buenas y muchas malas y echarme porras cuando mas lo necesite. ¡Gracias amigo! Me hubiera gustado mucho compartir este logro contigo.

Agradezco a mis primeros amigos de la facultad, Karla, Richard, Carlos, Adriancillo y Martín F; que a pesar del tiempo y la distancia siguen presentes. ¡ Gracias por su amistad!

Agradezco también al grupo Línea Universitaria (a todas las generaciones de LU con quien compartí), al CUC, gracias amigos, por todo lo que aportaron a mi vida. Gracias por compartir experiencias tan especiales conmigo, gracias por su amistad fraterna. Gracias por compartir conmigo ese espacio de encuentro único, que nunca olvidare.

Agradezco a toda mi familia, abuelos, tíos, primos, sobrinos, gracias por brindar a mi vida la calidez y el cariño de una familia. ¡Gracias!

*Soy vecino de este mundo, por un rato
y hoy coincide que también tu estás aquí,
coincidencias tan extrañas de la vida,
tantos siglos tantos mundos, tanto espacio
y coincidir.....*

*Si la vida se sostiene por instantes
Y un instante es el momento de existir
Si tu vida es otro instante.....*

*No comprendo....
Tantos siglos, tantos mundos, tanto espacio
Y coincidir.*

¡Gracias a todos por coincidir conmigo en este espacio!

INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. INFORMACIÓN GENERAL.....	2
2.1. Estrategia.....	3
2.1.1. Evaluaciones a realizar (QUE Validar/ Calificar).....	4
2.1.2. Razonamiento (COMO Realizar Validación /Calificación.....	4
2.1.2.1. Lineamientos Generales para la Calificación de Diseño.....	4
2.1.2.2. Lineamientos Generales para la Calificación de Instalación.....	4
2.1.2.3. Lineamientos Generales para la Calificación de Operación.....	4
2.1.2.4. Lineamientos Generales para la Calificación de Funcionamiento.....	5
2.1.2.5. Lineamientos Generales para la Calificación de Procesos de Limpieza.....	8
2.2. Mantenimiento al estatus de validación.....	9
2.3. Documentación	
2.3.1. Aprobación y aplicación del protocolo de Validación.....	10
2.3.2. Reportes.....	10
2.3.2.1. Contenido del resumen del proceso de Validación.....	11
2.3.2.2. Respaldo de documentación de Validación.....	13
2.4. Criterios de aceptación.....	13
2.4.1. Criterios de aceptación para calificación de servicios, instalaciones y equipos.....	14
2.4.2. Criterios de aceptación para Validación de procesos.....	14
2.4.2.1. Auditoría del área durante el ejercicio de Validación.....	15
2.4.2.2. Criterios de aceptación específicos.....	15
2.5. Inversión del capital requerido.....	15
2.6. Requerimientos del proceso de Validación/ Calificación.....	15
2.6.1. Requerimientos de Calificación de Equipos / áreas.....	17
2.6.2. Requerimientos de Validación de procesos de manufactura	17
2.7. Programas de soporte.....	17
2.8. Programas de trabajo.....	17
2.9. Responsabilidades de la Validación.....	17
3. DISCUSIÓN.....	18
4. CONCLUSIONES.....	20

1. INTRODUCCIÓN

La planta farmacéutica para la cual se desarrollo este plan maestro de validación, inició operaciones en el año de 1957 de inversión mexicana. Tiempo después fue adquirida por una compañía francesa en el año 2001, de este año a la fecha se le han realizado diferentes modificaciones al diseño original para cumplir con los requerimientos Normativos (regulación local) así como las políticas internas de la compañía. En un principio, la planta farmacéutica producía inyectables, las áreas y equipos no estaban diseñados para cumplir los requerimientos de fabricación de dicha forma farmacéutica.

Se realizó un análisis de costos para la evolución de la inversión de los sistemas, equipos y áreas para poder cumplir con los requerimientos que piden la regulación sanitaria y en cumplimiento con las BPF's. La inversión era muy costosa, por lo que se decidió cambiar de forma farmacéutica de un inyectable a una solución oral. De ahí surge la necesidad de evaluar las nuevas necesidades de la planta y realizar las modificaciones necesarias.

Dadas estas condiciones de cambio, fue necesario adquirir la autorización por parte de la Secretaría de Salud, para suspender operaciones por un periodo aproximado de un año y poder realizar las modificaciones necesarias. Al término de este periodo deberán de dar aviso a la Secretaría de salud para poder obtener un nuevo registro e iniciar operaciones.

Debido a esto, la Secretaría de Salud deberá realizar una auditoria para poder otorgar el nuevo registro para fabricar el nuevo producto así como el cumplimiento de la Normatividad, Documentación, GMP's, Capacitación etc.

Dentro de los puntos importantes a revisar están las calificaciones y las validaciones por lo que se generó un Plan Maestro de Validación, tema en cuestión en este documento, el cual servirá como soporte para realizar paso a paso la Calificación/Validación y la generación de protocolos necesarios para llevarla a cabo. Este plan provee una visión global de cómo serán planeadas, conducidas y documentadas las actividades de validación, siempre en apego a las políticas vigentes de la compañía así como los requerimientos locales (Normas Oficiales Mexicanas), nos permitirá conocer previamente los límites y alcance del sistema operacional certificando así que los procesos estén bajo control.

2. INFORMACIÓN GENERAL

El Plan Maestro de Validación es el documento principal para administrar y conducir las actividades de validación/calificación en la Planta Farmacéutica.

El Plan Maestro de Validación fue diseñado para asegurar que todos los productos manufacturados y acondicionados en la Planta Farmacéutica sean seguros, eficientes y que cumplan con los estándares de Buenas Prácticas de Manufactura definidos por la compañía y las regulaciones locales. La validación de procesos y sistemas, así como la calificación de equipos e instalaciones, son un requerimiento de las Buenas Prácticas de Validación establecidas en las políticas y procedimientos de la empresa así como en las regulaciones locales. Estas actividades de Validación/ Calificación, son llevadas a cabo en procesos, equipos, instalaciones, servicios y sistemas nuevos, así como en aquellos cambios que impacten el estatus de Validación /Calificación de procesos, equipos, instalaciones, sistemas y servicios.

Un proceso de Validación deberá demostrar estabilidad, capacidad y robustez en procesos nuevos y/ o con cambios. Es crítico que se asegure que los procesos, equipos, instalaciones y servicios sean reproducibles y sean siempre mantenidos en un estatus de Validación/ Calificación.

El alcance de éste Plan Maestro de Validación es presentar un proceso lógico y estructurado para poder llevar a cabo las actividades de Validación/ Calificación de todos los equipos, procesos, instalaciones y sistemas de la Planta Farmacéutica.

Este Plan Maestro de Validación cubre los siguientes aspectos:

- ✓ Calificación de áreas de manufactura y acondicionamiento
- ✓ Calificación de servicios críticos

- ✓ Calificación de equipos de manufactura y acondicionamiento
- ✓ Validación de procesos de manufactura y acondicionamiento
- ✓ Validación de métodos analíticos
- ✓ Validación de limpieza
- ✓ Calificación de sistemas de apoyo (cámaras climáticas, cámaras frías, etc.)

Para la realización de las Validaciones/ Calificaciones de procesos, equipos, sistemas e instalaciones de la planta farmacéutica se aplicarán los siguientes 3 fundamentos básicos:

- El ciclo de vida de la Validación:
Validación inicial
Programas de soporte al estatus de validación (Mantenimiento preventivo, calibración, entrenamiento, control de cambios y procedimientos)
- Mantenimiento a la Validación (establecimiento de programas de soporte para mantener el estatus de la Validación)
- Revisión de la Validación(Documento de revisión del estatus validado en un intervalo definido de tiempo).

2.1 ESTRATEGIA

La estrategia que se utilizará para llevar a cabo las Validaciones y Calificaciones en la planta farmacéutica es la siguiente:

- 1.- Identificación de **QUE** se debe de validar/calificar: ésta parte será cubierta en la parte de "Evaluaciones a realizar" de ésta misma sección.
- 2.- Identificación de **COMO** se llevarán a cabo las validaciones/calificaciones: los criterios de Validación/ Calificación generales serán cubiertos en la parte de "Razonamientos" de ésta misma sección, los criterios específicos quedarán asentados en cada protocolo emitido de Validación/ Calificación.
- 3.- Identificación de **CUANDO** se realizarán las validaciones/calificaciones: ésta sección está cubierta con el punto "Programa de trabajo" de éste PMV.
- 4.- Identificación de la **DOCUMENTACION** a elaborar: ésta sección estará cubierta por la sección: "Documentación de Validación" de ésta misma sección.

2.1.1 Evaluaciones a realizar (QUE validar/calificar)

A continuación, se presentan las diferentes evaluaciones a realizar durante las validaciones/calificaciones de procesos, equipos, sistemas e instalaciones que son de impacto directo ó indirecto en la calidad de los productos manufacturados y/ó acondicionados en la planta farmacéutica.

Sistemas críticos y equipos de soporte con los que cuenta la compañía

Sistemas críticos	*Calificación de diseño	Calificación de instalación	Calificación de Operación	Calificación de Funcionamiento	Verificación de la Calificación
Sistema de agua purificada (generación y distribución)	X	X	X	X	X
Sistema de distribución de Nitrógeno	X	X	X	X	X
Sistema de agua potable y(distribución)	X	X	X	X	X
Sistema de aire	X	X	X	X	X
Cámaras de estabilidad	X	X	X	X	X

Cámaras frías	X	X	X	X	X
Cámaras de muestras de retención	X	X	X	X	X

*Calificación de diseño: solo aplica para sistemas nuevos

Áreas

Áreas	*Calificación de diseño	Calificación de instalación	Calificación de Operación	Calificación de Funcionamiento	Verificación de la Calificación
Manufactura	X	X	X	X	X
Acondicionamiento	X	X	X	X	X
Dispensario	X	X	X	X	X
Área aséptica de Microbiología	X	X	X	X	X

*Calificación de diseño: solo aplica para sistemas nuevos

Equipos

Equipos	*Calificación de diseño	Calificación de instalación	Calificación de Operación	Calificación de Funcionamiento	Verificación de la Calificación
Equipos de Manufactura	X	X	X	X	X
Equipos de Acondicionamiento (que SI impacten la calidad del producto).	X	X	X	X	X
Equipos de Acondicionamiento (que NO impacten la calidad del producto).	X	X	X	N.A	N.A
Equipos del Dispensario**	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A
Equipos de laboratorio de Control Microbiológico	X	X	X	X	X
Equipos de laboratorio de Control químico	X	X	X	X	X

*Calificación de diseño: solo aplica para sistemas nuevos. **No se califican pero si se calibran.

Procesos

Áreas	Calificación de Funcionamiento	Revisión de la validación
Procesos de Manufactura	X	X
Procesos de Acondicionamiento	X	X
Procesos de limpieza	X	X

Métodos Analíticos

Áreas	Validación del método	Revisión de la validación
Métodos de Producto Terminado	X	X
Métodos de Materia Prima	X	X

2.1.2 Razonamiento (COMO realizar las Validaciones/Calificaciones)

Para entender el proceso de COMO llevar a cabo los estudios de validación/calificación se deberán de consultar los **lineamientos generales** descritos en ésta sección .

2.1.2.1 Lineamientos Generales para Calificación de Diseño: En ésta calificación el objetivo a cumplir es evaluar el cumplimiento de ^(1,2,3,5).

- Requerimientos del usuario
- Cumplimiento de normatividad nacional
- Cumplimiento de políticas del grupo

Como parte de las evaluaciones mencionadas es necesario tener el Alcance del Proyecto de compra del equipo, donde se incluyen los requerimientos de cada persona involucrada con la adquisición del mismo.

Se deberá de tener el control de cambios correspondiente.

Se deberá solicitar al proveedor manuales , servicios , especificaciones de partes eléctricas y mecánicas, software / PLC, variables de operación, y soporte técnico previo a la compra del equipo.

2.1.2.2 Lineamientos Generales para Calificación de Instalación: En ésta calificación el objetivo a cumplir es evaluar si lo que fue instalado en campo cumple con lo definido en la calificación de diseño. ^(1,2,3,5)

Básicamente se revisa:

- Manuales
- Servicios
- Instrumentación
- Partes mecánicas
- Partes eléctricas
- Software/PLC

En ésta sección se solicita la siguiente documentación:

- Reportes de calibración.
- Planos y diagramas
- Manuales

2.1.2.3 Lineamientos Generales para Calificación de Operación: En ésta calificación el objetivo a cumplir es evaluar si las variables de operación del equipo operan en los rangos operativos de acuerdo definidos en la calificación de diseño. ^(2,3,5)

Básicamente se revisa la operación de :

- Partes mecánicas y eléctricas
- Software/PLC
- Sistemas de seguridad

Se llevan a cabo algunas pruebas de reto, tales como:

- Rangos operativos del equipo: esta evaluación consiste en evaluar si las variables del equipo cumplen con lo definido en los manuales correspondientes (por ejemplo: valores de flujo máximos y mínimos, temperaturas, velocidades, etc.).

En ésta sección se solicita la siguiente documentación:

- Procedimientos de operación, limpieza y mantenimiento vigentes y autorizados
- Registro de capacitación en los procedimientos mencionados.

2.1.2.4 Lineamientos Generales para Calificación de funcionamiento: En ésta calificación el objetivo a cumplir es evaluar si existen los programas de soporte que garantizarán la operación continua y confiable del equipo en la operación diaria, así como el seguimiento de la correcta operación del equipo en un periodo definido de tiempo. ^(1,2,3,5)
Básicamente se revisa:

- Que el equipo opere correctamente en un periodo definido de tiempo que puede oscilar entre 1 y 6 meses.
- Que ya estén establecidos los programas de soporte que garantizarán el estatus calificado del equipo:
 - Programa de Mantenimiento preventivo
 - Programa de Calibraciones
 - Programa de Entrenamiento
 - Procedimientos vigentes y autorizados
 - Sistema de Control de Cambios
 - Bitácoras de Uso del equipo
 - Bitácoras de Mantenimiento correctivo del equipo

En ésta sección se solicita la siguiente documentación:

- Programa de Mantenimiento preventivo
- Programa de Calibraciones
- Programa de Entrenamiento
- Bitácoras de Uso del equipo
- Bitácoras de Mantenimiento correctivo del equipo

Lineamientos Generales para Validaciones de procesos de manufactura^(1,2,3)
(calificación de funcionamiento):

En ésta evaluación el objetivo a cumplir es que el proceso de manufactura sea estable, capaz y robusto, de tal manera que cumpla consistentemente las especificaciones de calidad que le apliquen. En una validación de proceso básicamente se realizan las siguientes evaluaciones:

- **Evaluación de instrucciones de manufactura de hojas de ruta**

En esta evaluación se revisa tiempo de inicio y final de cada etapa, instrumentos, puntos críticos del proceso, así como las condiciones de temperatura y humedad requeridas por el proceso. También debe considerarse el rendimiento teórico esperado e identificar variaciones. Las instrucciones deben ser claras y precisas para cualquier operador.

- **Reto del proceso**

Para realizar el reto del proceso de manufactura es necesario el llevar a cabo diferentes pruebas fisicoquímicas ó físicas en diferentes etapas del proceso, algunas de ellas son:

- **Apariencia y pH**
- **Claridad de la solución**

- **Evaluaciones de capacidad del proceso (Cp y Cpk)**

En ésta evaluación al calcular el valor de Cp se podrá apreciar que capacidad "potencial" tiene el proceso de cumplir las especificaciones que le aplican, y al calcular el valor de Cpk se podrá apreciar que capacidad "real" tiene el proceso de cumplir las especificaciones que le aplican.

- **Evaluación de materias primas**

Se documentará la información de las materias primas utilizadas en el proceso de manufactura. (Certificado. Orden de producción, etiquetas de surtido de cada materia prima).

- **Evaluación de instrumentación crítica**

Se documentara información de instrumentos críticos utilizados durante el proceso de manufactura , anexando reportes de calibración de cada instrumento.

- **Evaluación de sistemas críticos**

En ésta sección se documentará la información de los servicios (agua potable, agua purificada, etc..) requeridos en cada una de las etapas de manufactura.

- **Evaluación de condiciones ambientales**

En ésta sección se documentará la información de las condiciones ambientales (temperatura, humedad, clase de área, presiones diferenciales y cambios por hora) requeridas en cada una de las etapas de manufactura para cada lote evaluado. Se deberá anexar copia de los reportes del cumplimiento de dichas condiciones ambientales (el periodo de tiempo comprendido del reporte deberá cubrir el periodo de tiempo de la manufactura de los lotes evaluados); así como la copia de reportes de calibración de instrumentos críticos de temperatura y humedad instalados en los cuartos de manufactura involucrados.

- **Evaluación de condiciones de almacenamiento de granel**

En ésta sección se documentará la información bibliográfica que exista de: tiempos, condiciones de temperatura, humedad, así como de aquellas condiciones específicas de materiales de almacenamiento requeridos durante los periodos de espera entre etapas de manufactura, así como su cumplimiento durante el proceso de almacenamiento del producto que se está validando.

- **Evaluación de limpieza de área y equipos**

Esta evaluación nos ayudará a verificar que los procesos de validación fueron realizados en áreas y equipos que cumplan con las especificaciones de limpieza establecidas en los procedimientos correspondientes.^(3,4)

- **Evaluación de pruebas de liberación de granel y pruebas de estabilidad**

Esta evaluación consiste en revisar el cumplimiento de especificaciones definidas en los certificados de aprobación de granel y de pruebas de estabilidad para cada uno de los 3 lotes de producto que forman parte del ejercicio de validación.

- **Evaluación de procedimientos del área**

Esta evaluación consiste en documentar cuales son los procedimientos que se encuentran vigentes y que aplican a las operaciones críticas del área en el periodo de tiempo en el que se realizará el ejercicio de validación., así como los registros de capacitación correspondientes.

Liberación de lotes de validación

En ésta sección se explica la logística a seguir para la realización y liberación de lotes de validación, en la que se incluye:

- **Número de lotes a evaluar durante el ejercicio de Validación:**

Se deberá dar seguimiento a la fabricación, como mínimo, de tres días consecutivos, tres lotes o tres pruebas (según sea el caso y quedará definido en el protocolo), conforme al plan de producción, haciendo un análisis estadístico de los datos obtenidos (donde aplique), con la finalidad de garantizar el cumplimiento de los Criterios de Aceptación.

Nota: Si se requieren tres lotes de un mismo producto y por alguna razón en un corto tiempo no se fabricaran, este se cerrará de forma parcial, con el o los lotes fabricados. Al completar el tercer lote, siendo los tres aprobados, el proceso para ese producto se considerará validado.

Se deberá realizar estabilidad comparativa, acelerada (según sea definido en los protocolos correspondientes) a estos lotes de validación, la información referente a cantidad de lotes, tiempo, temperatura y humedad deberá ser proporcionada por Aseguramiento de la Calidad, así como los respectivos reportes de resultados.

- **Identificación de los lotes de validación en el plan de producción**

Para poder diferenciar los lotes de producto que estén incluidos en el ejercicio de Validación de los lotes normales de producción, se utilizará una codificación que inicia con LV en las órdenes de producción del centro de trabajo correspondientes. A dichas ordenes se les incluirá el siguiente texto explicativo: "Lotes de Validación".

- **Rendimientos de los lotes de validación.**

Debido a que en los lotes de Validación se realizará un muestreo intensivo de granel en sus diferentes etapas de procesamiento, los rendimientos en cada centro de trabajo se podrán ver reducidos en aproximadamente un 1 a 3% de su rendimiento normal.

- **Liberación de los lotes de validación.**

Los lotes de Validación pueden ser liberados a venta si se cumplieron *todos los criterios de aceptación* definidos en los protocolos correspondientes y sus respectivos reportes cuentan con todas las firmas de aprobación.

Los lotes de Validación realizados bajo el concepto de Validación prospectiva, solo podrán ser aprobados y liberados si y solo si cumplieron con todos los criterios de aceptación definidos en el protocolo y ha concluido el estudio de estabilidad (definido en el protocolo) con resultados satisfactorios.

Los lotes de Validación realizados bajo el concepto de Validación concurrente (lote a lote) , solo podrán ser aprobados y liberados si y solo si cumplieron con todos los criterios de aceptación definidos en el protocolo y ha concluido el estudio de estabilidad (definido en el protocolo) con resultados satisfactorios. Para éstos lotes en particular como su manufactura es muy esporádica (por la baja demanda de éste producto) es necesario que el nivel de evaluación sea mucho mayor que un lote bajo el concepto de Validación prospectiva, ya que se requiere tener el mejor soporte informativo que se pueda para que la Gerencia de Aseguramiento de la Calidad pueda tomar la decisión de liberar ó rechazar dichos lotes involucrados.

En caso de no cumplir con *todos los criterios de aceptación* definidos en los protocolos (validación prospectiva ó concurrente), se deberá notificar de manera inmediata a la Gerencia de Aseguramiento de la Calidad para el bloqueo inmediato de los lotes involucrados y convocar a una reunión con la Gerencia de Calidad, Gerencia de Producción y Jefatura del área, a fin de evaluar las acciones correspondientes a seguir con los lotes referidos.

Lineamientos generales para la validación de Métodos analíticos

En ésta evaluación el objetivo a cumplir es verificar si el Método Analítico es estable, capaz y robusto, al ser utilizado en las evaluaciones de análisis y liberación de Producto terminado y materias primas. En una validación de método analítico básicamente se realizan las siguientes evaluaciones.^(3,5,7)

- **Revisión de la metodología:** verificar si se encuentra actualizada y que cumple con los estándares de calidad de la empresa y Farmacopea Mexicana vigente.
- **Evaluación de Especificidad:** Capacidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés y no a otros componentes de la muestra.
- **Evaluación de Precisión:** Es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del producto. Usualmente se expresa en términos de desviación estándar o del coeficiente de variación. La precisión se puede considerar a 3 niveles: Repetibilidad, Precisión Intermedia y Reproducibilidad.
- **Evaluación de Exactitud:** La exactitud de un método analítico, es la concordancia entre un valor obtenido empleando el método, y el valor de referencia. Se expresa como el por ciento de recobro obtenido del análisis, de muestras a las que se les ha adicionado cantidades conocidas del analito de interés.
- **Evaluación de Linealidad:** La linealidad del sistema de un método analítico, demuestra que se obtienen resultados directamente proporcionales a la concentración del analito. Del estudio de la misma, se deriva el rango en el cual el método es exacto, preciso y lineal.
- **Evaluación de Limite de detección y cuantificación:** El limite de detección es la mínima concentración de una sustancia en una muestra, la cual puede ser detectada pero no necesariamente cuantificada, mientras que el limite de cuantificación es la la menor concentración de una sustancia que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptable.

2.1.2.5 Lineamientos generales para la Validación de Procedimientos de limpieza

En ésta evaluación se busca verificar si los procedimientos de limpieza vigentes para área y equipos, son lo suficientemente eficientes para garantizar que no existirá contaminación cruzada entre las campañas de manufactura y acondicionamiento de los productos farmacéuticos que se procesan en la planta farmacéutica.^(3,4)

En una validación de limpieza básicamente se realizan las siguientes evaluaciones:

REVISIÓN DE	PUNTOS A EVALUAR
Procesos de limpieza	<ul style="list-style-type: none">• Procedimientos vigentes de limpieza con instrucciones claras• Materiales a utilizar• Concentraciones de detergentes y sanitizantes a utilizar• Registros de capacitación
Servicios utilizados en la validación	<ul style="list-style-type: none">• Que cumpla con especificaciones de calidad• Que el servicio este calificado• Tomas de servicio bien identificadas
Trazas de principios activos	<ul style="list-style-type: none">• Criterios de aceptación de máxima contaminación permisible• Identificación de productos críticos tomando en cuenta toxicidad y solubilidad

Una vez definido el criterio de aceptación de contaminación máxima permisible, el siguiente paso es definir un plan y programa de muestreo, el cual deberá de incluir al menos: Definición y justificación de puntos de muestreo, criterios de aceptación previo a la toma de muestras, técnicas de muestreo, fechas de muestreo y formato de reporte de resultados.

2.3 Mantenimiento al estatus de Validación

La gestión de cambio es el principal mecanismo con el cual es mantenida la validación. El efecto en la proposición de cambios en el estatus de la Validación debe ser valorado por la unidad de calidad y con la ejecución de actividades apropiadas de validación como sea requerido.

La revisión de la Validación debe conducir a proveer una confirmación formal y una justificación de un continuo estado de la validación o para identificar requerimientos de recalificación o revalidación. Esta revisión periódica debe estar especificada en los procedimientos específicos de validación, sin embargo esta revisión no debe exceder de 3 años.

Si la gestión de cambios o la revisión de la Validación identifican la necesidad de una revalidación, se deberá de realizar un ejercicio de Validación prospectiva. El nivel de pruebas y replicación deberán ser justificados si son menos que el desarrollo de la Validación original. Los lotes manufacturados durante el ejercicio de la Validación como parte de la gestión de cambio, solo podrán ser liberados después de haber completado todo el trabajo de validación y una vez que se encuentren aprobados los reportes por la organización de calidad. Los lotes manufacturados durante el ejercicio de la Validación seguida de una revisión de la validación pueden ser liberados, pero su liberación deberá ser justificada. Las Validaciones concurrentes y las liberaciones lote a lote deberán utilizarse únicamente cuando esto sea debidamente justificado y deberán recibir previamente la aprobación del ejecutivo principal de calidad.

▪ Reporte de revisión de la Validación

El reporte de la revisión de la Validación (RRV) es un documento el cual revisa el estatus de la Validación de una área de producción, instalación o servicio del área sobre un intervalo de tiempo definido. El RRV actuara como un documento de resumen extenso y una evaluación crítica del estado de la validación.

La frecuencia de la revisión es de 1 año +/- 6 meses. El periodo de revisión no debe extenderse mas allá de 3 años.

El número de documentos de RRV requeridos dependerá del tamaño/complejidad de las áreas por cubrir.

2.4 Documentación

Los lineamientos a seguir para la documentación generada por los protocolos y reportes de Calificación / Validación serán:

▪ Protocolos :

Deberán contener al menos las siguientes secciones:

Sección	Información
Carátula	<ul style="list-style-type: none">▪ Logo de la empresa vigente▪ Leyenda "Protocolo de Calificación/ Validación"▪ Título del protocolo▪ Numero del protocolo▪ Nombre, firma, posición y fecha de la persona que aprueba el documento.▪ Referencia al plan maestro de Validación
Objetivo	Señala el resultado que se espera obtener
Alcance	Indica los limites de la Calificación/ validación.
Introducción	Indica : <ul style="list-style-type: none">▪ ¿ Porque se lleva a cabo la calificación/ validación?▪ Información de soporte (controles de cambio)
Documentación de referencia	Incluye todos los documentos que fueron ocupados para la elaboración del protocolo (manuales, procedimientos)
Razonamiento de pruebas a realizar	Deberá detallarse la secuencia de las pruebas a realizar. Para equipos y áreas se definirá como se evaluarán: <ul style="list-style-type: none">▪ Calificación de diseño▪ Calificación de Instalación

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Calificación de Operación ▪ Calificación de funcionamiento <p>Para procesos de manufactura se harán evaluaciones de:</p> <p>Manufactura equipos, materia prima, instrumentación crítica, servicios, condiciones ambientales, condiciones de almacenamiento de granel, pruebas de liberación de granel,</p> <p>Estabilidad y documentos disponibles.</p>
Criterios de aceptación	Se especifican criterios de aceptación generales y específicos según sea el caso
Manejo de resultados fuera de especificación (validación de procesos)	Se especificara como serán manejados los resultados fuera de Especificación resultantes de las evaluaciones analíticas realizadas en la evaluación del proceso
Equipo de trabajo y responsabilidades	Se creara una lista de todas las actividades relevantes dentro del proceso de validación, así como nombre y puesto de las personas responsables de su ejecución.
Programa de trabajo	En el se incluirá una tabla con las actividades principales del proceso de validación/ calificación, el nombre de los responsables, la fecha compromiso y la fecha real de la ejecución.
Anexos	Se deberá mencionar toda la documentación que es anexada al protocolo.

2.4.1 Aprobación y aplicación del protocolo de Validación.

Una vez terminado el protocolo escrito este deberá ser aprobado por los gerentes o la persona que ellos designen de las áreas involucradas incluidas en la sección de aprobaciones de la carátula y no podrá ser aplicado si no ha sido firmado, por al menos una persona de cada departamento. Para un mejor control, el protocolo se le entregará al gerente y el decidirá si lo revisa y firma o delega esta responsabilidad en alguien de su área, por lo que el seguimiento de firmas lo realizaremos en primera instancia con el gerente.

2.4.2 Reportes

Los reportes deberán contener al menos las siguientes secciones:

Sección	Información
Carátula	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Logo de la empresa ▪ Leyenda "Reporte de Validación/ Calificación de (Diseño, Instalación, Operación y Funcionamiento) ▪ Titulo del protocolo ▪ Número del protocolo ▪ Fecha de Preparación ▪ Contenido que deberá incluir: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Objetivo ▪ Alcance ▪ Documentos de referencia ▪ Reporte técnico ▪ Resumen de la validación/calificación ▪ Fecha de próxima Validación/calificación ▪ Acciones sobresalientes (cuando aplique) ▪ Sección de aprobación (Firmas de Revisión y aprobación) ▪ Pie de página
Objetivo	Se indicará el objetivo específico del reporte correspondiente
Alcance	Se indicaran límites del reporte.
Documentos de referencia	Documentos que fueron ocupados para la elaboración del reporte no contemplados en el protocolo de validación(manuales, procedimientos,

Reporte técnico	*Este se llevar a cabo cuando todas las evaluaciones de las pruebas referidas en el protocolo se han concluido. Deberá incluir todos los datos obtenidos de campo correctamente. Registrados y reportados Análisis de datos y cumplimiento de criterios de aceptación Resultados fuera de especificación(solo validación de procesos) Conclusiones finales Revisión y aprobación de las conclusiones , indicando claramente si se rechazaron o aceptaron los resultados obtenidos.
Resumen del proceso de validación	Deberá contener todos los comentarios clave, conclusiones y recomendaciones contenidas en el reporte técnico, el cual deberá por si mismo explicar todo el trabajo de validación / calificación realizado sin necesidad de consultar otro documento.
Fecha de próxima Validación/ calificación	Fecha de próxima calibración/ validación, la cual no deberá exceder mas de tres años a partir de la fecha de las pruebas realizadas.
Acciones sobresalientes	Aquellas acciones sobresalientes en el proceso de Validación / Calificación de impacto mínimo o nulo a las buenas practicas de manufactura.

2.4.2.1 Contenido del resumen del reporte del proceso de Validación

A continuación se expone mas a detalle el contenido del resumen del proceso de Validación.

Introducción

La introducción deberá de incluir una breve descripción del trabajo de Validación realizado así como la definición del alcance de éste reporte.

Resumen

El resumen deberá de contener las declaraciones clave de éste reporte, así como una declaración de si está o no validado el proceso de manufactura referido.

Revisión de sistemas críticos:

Áreas: breve resumen del cumplimiento de especificaciones de las condiciones ambientales de Temperatura, Humedad, Presiones diferenciales, Cambios por hora, Clase de cuarto y acabados sanitarios durante el periodo de tiempo del ejercicio de Validación.

Servicios: breve resumen del cumplimiento de especificaciones de los servicios utilizados en el ejercicio de Validación.

Revisión de equipos de manufactura: breve resumen de la operación de los equipos involucrados en el ejercicio de Validación.

Revisión del proceso de limpieza: breve resumen del proceso global de limpieza previo a la Validación del proceso.

Revisión de la calificación de funcionamiento del proceso

En éste resumen se deberá de:

1. Realizar un análisis global de los resultados obtenidos en el reporte técnico contra los definidos en el protocolo de pruebas inicial.
2. Definir el nivel de cumplimiento de lo definido originalmente en el protocolo de pruebas.
3. Resaltar cualquier no cumplimiento y justificación de cualquier variación con respecto al protocolo de pruebas.

4. Hacer referencia a cualquier operación crítica del proceso que necesite ser observada bajo condiciones normales de trabajo, por ejemplo: velocidades de producción y rangos de temperatura.
5. Incluir un breve resumen de los datos analíticos de los lotes de validación
6. Se pueden incluir, si se considera necesario, conclusiones y recomendaciones de otros reportes de apoyo.

Conclusiones

Las conclusiones que se generen deberán hacer referencia al Plan Maestro de Validación como referencia primaria, y éstas deberán de enunciar claramente que evaluaciones del protocolo de validación fueron satisfactorias y que desviaciones al mismo ocurrieron

Como parte de las conclusiones finales se deberá incluir los requerimientos esenciales para garantizar el Mantenimiento a la Validación (Controles de cambio, recalificaciones de equipos, etc.).

Cierre de "Documentos Provisionales"

De llegar a generarse *Acciones Sobresalientes*, se deberá incluir en ésta sección un enunciado que explique que se dará una *Aceptación Provisional del proceso de Validación/Calificación*, hasta que se cierren todas las acciones referidas, por lo que es de vital importancia el seguimiento y reporte de las mismas.

Aprobación del reporte de Validación/ Calificación

Una vez terminado el reporte de validación ó de cada calificación de Diseño, Instalación, Operación y Funcionamiento, este deberá ser aprobado por los gerentes o la persona que ellos designen de las áreas involucradas incluidas en la sección de aprobaciones de la carátula.

Para un mejor control, el reporte se le entregará al gerente y el decidirá si lo revisa y firma o delega esta responsabilidad en alguien de su área, por lo que el seguimiento de firmas lo realizaremos en primera instancia con el gerente.

Nota: Es obligatoria la revisión y firma del área de Aseguramiento de Calidad.

2.4.3 Resguardo de documentos de Validación

En ésta sección se describe:

- La relación de documentos que deberán de ser resguardados
- Identificación de la ubicación física donde serán resguardados
- El proceso de almacenamiento, mantenimiento, regreso de documentos y destrucción de los mismos.
- Periodos de tiempo de almacenamiento

Las siguientes actividades serán realizadas por el Jefe de Area (y/ó la persona que el designe como responsable en su ausencia).

Todos los protocolos y reportes que se generen de las validaciones y calificaciones de procesos, equipos, áreas, servicios, limpieza y métodos analíticos de la Planta, deberán ser almacenados en el área de Documentación una vez que hayan sido concluidos y que tengan todas sus correspondientes firmas de revisión y aprobación.

El cuarto en el que se encuentre el Archivero Móvil, contara con las medidas de seguridad requeridas para mantener íntegra la información y en buen estado físico los protocolos y reportes de Validación/ Calificación, es decir: Sensores contra incendio, Extinguidores y Acceso controlado.

Proceso de almacenamiento, préstamo y destrucción de documentos

El proceso de almacenamiento de los documentos concluidos será realizado por el Jefe de área, quién será la persona responsable del control de todos los documentos correspondientes a su área.

El préstamo de documentos solo podrá ser realizado por el Jefe de Area y se utilizará una bitácora identificada como "Bitácora de préstamos de documentos". La entrega de los documentos prestados deberá realizarse directamente con el Jefe de área, verificando que se registre el regreso del documento en la bitácora antes mencionada.

Los documentos de Validación/Calificación deberán ser destruidos dentro de los siguientes 12 meses en que alcancen su periodo máximo de almacenamiento. (vea *Periodos de tiempo de almacenamiento*). Esta actividad también es responsabilidad del Jefe de Area.

Periodos de tiempo de almacenamiento

El siguiente periodo de almacenamiento cubre el siguiente tipo de documentación:

- Planes Maestros de Validación
- Protocolos y reportes de Validación de procesos de manufactura y acondicionamiento
- Protocolos y reportes de Validación de métodos analíticos
- Protocolos y reportes de Validación de procesos de llenado de líquidos
- Protocolos y reportes de Validación de procesos de limpieza

Los registros deberán ser retenidos por el tiempo de vida del producto (por ejemplo: 1 año después de que ha caducado el último lote manufacturado de producto terminado).

El siguiente periodo de almacenamiento cubre el siguiente tipo de documentación:

- Protocolos y reportes de Calificación de Servicios
- Protocolos y reportes de Calificación de Equipos (en general)
- Protocolos y reportes de Calificación de Áreas
- Protocolos y reportes de Validación de procesos de soporte (por ejemplo: almacenamiento de vacunas)

Los registros deberán de retenidos por 7 años a partir de la última fecha en la que el sistema fue utilizado.

2.5. Criterios de aceptación

Los criterios de aceptación generales buscaran que los ejercicios realizados durante la Validación/ calificación sean Reproducibles, capaces y robustos.

2.5.1 Criterios de aceptación para calificación de servicios, instalación y equipos

Calificación	Criterio
Calificación de Diseño	Debe garantizar que el equipo adquirido cumple con: <ul style="list-style-type: none">▪ Requerimientos de usuario▪ Políticas de la empresa▪ Normatividad nacional
Calificación de Instalación	Documentará que los sistemas instalados cumplen los requerimientos de diseño, las especificaciones y recomendaciones del fabricante.
Calificación de operación	Demostrará que los sistemas operan de acuerdo a lo especificado en la calificación de diseño y que cumplen con los parámetros operativos.

Calificación de Funcionamiento	Deberá garantizar que el equipo trabaje en la operación diaria de acuerdo a lo establecido en la calificación de operación.
--------------------------------	---

2.5.2 Criterios de aceptación para Validación de procesos

Calificación de funcionamiento

Evaluación	Parámetros a evaluar
Instrucciones de manufactura de hojas de ruta	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Las hojas de ruta deberán estar vigentes y autorizadas ▪ Todas las instrucciones de manufactura deberán estar claramente definidas a fin de que puedan ser comprendidas y reproducidas por los diferentes operadores asignados para la manufactura del proceso, también deberán reflejar correctamente el control y terminación de cada una de los pasos y etapas descritas. ▪ Deberán reproducirse fielmente cada una de las instrucciones establecidas y rangos definidos ▪ El rendimiento obtenido deberá cumplir con el rango de aceptación establecido en la hoja de ruta correspondiente.
Materia prima	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Deberá corresponder la clave, cantidades, y la identificación de cada materia prima entre la hoja de ruta, la orden de producción y las boletas adheridas a cada materia prima provenientes del Dispensario. ▪ Los reportes de ingreso de cada materia prima a la empresa deberán estar aprobados.
Equipos de Manufactura	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los equipos de manufactura que sean empleados deberán tener su correspondiente reporte de Calificación con no más de 3 años de vigencia
Instrumentación crítica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Toda la instrumentación crítica utilizada deberá estar calibrada y el rango de calibración deberá cubrir el rango real de operación del instrumento requerido para éste producto. ▪ Todos los instrumentos críticos deberán estar identificados
Servicios	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se deberán utilizar aquellos servicios señalados en las hojas de ruta y deberán cumplir con las especificaciones fisicoquímicas y microbiológicas definidas en los procedimientos para análisis de cada servicio en particular.
Condiciones ambientales	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los resultados del último monitoreo ambiental realizado en el área deberán cumplir las especificaciones que aplican para Cambios por hora, Presiones diferenciales y Clase de cuarto. ▪ Los requerimientos ambientales <i>específicos</i> de T y H definidas en las hojas de ruta deberán de cumplirse durante el proceso de manufactura, y deberán quedar reflejadas en los reportes emitidos por el cuarto de control. ▪ Los reportes (en caso de anexarse) de cuarto de control deberán cubrir el periodo de tiempo en que se utilizó el área durante el proceso de Validación. ▪ Los instrumentos para monitoreo de Temperatura y Humedad que se utilicen en las áreas de manufactura deberán estar identificados y tener su periodo de calibración vigente.
Condiciones de almacenamiento de granel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Las condiciones de almacenamiento de granel entre etapas de manufactura, deberán ser las mismas a las indicadas en las hojas de ruta correspondientes.
Limpieza de áreas y equipos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Deberá existir evidencia de que la limpieza de área y equipos fue verificada previo al inicio de las actividades de manufactura.

	Parámetros a evaluar
Liberación de granel y pruebas de estabilidad	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Deberán cumplirse las especificaciones definidas en el certificado de liberación de granel y en el reporte de resultados de pruebas de estabilidad, ambos documentos emitidos por el Laboratorio de Control químico.
Procedimientos de área	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Todos los procedimientos deberán estar autorizados, vigentes y con el sello de copia oficial ▪ Deberán estar disponibles dentro del área. ▪ Deberán tener completas todas las páginas. ▪ Deberá existir registro de capacitación en los procedimientos referidos

2.5.2.1 Auditoría del área durante el ejercicio de Validación.

Durante el ejercicio de validación se recomienda que se solicite información al responsable del área y/o a operadores de la misma, algunos ó todos los documentos siguientes:

- Procedimientos internos del área.
- Bitácoras (de uso de equipos, lotes fabricados, etc.)

Se recomienda que se tomen aleatoriamente 3 procedimientos, de tal manera que será evaluado el correcto apego de los mismos por parte de los operadores responsables de la actividad, en caso de detectarse cualquier anomalía en las actividades realmente ejecutadas y las referidas en los procedimientos "auditados", se cancelara el ejercicio de validación de manera inmediata, se informara al jefe de área y se enviara un comunicado vía correo electrónico a los Jefes de Aseguramiento de la Calidad y Producción, de las causas que originaron la suspensión de la validación. Se deberá formar un grupo de trabajo con calidad de urgente para evaluar y corregir las causas que detuvieron la validación, para ser corregidas lo antes posible.

De la misma manera, se evaluarán acabados sanitarios y en caso de que no cumplan con los criterios establecidos en la calificación de área también se detendrá la validación y se dará seguimiento a las acciones correctivas correspondientes.

2.5.2.2. Criterios de aceptación específicos

Los criterios de aceptación específicos serán definidos en cada protocolo específico de proceso, equipo, área ó sistema crítico.

2.6 Inversión de capital requerida

Durante la realización de los diferentes ejercicios de validación/calificación que se realicen en la planta farmacéutica, es posible que los resultados del ejercicio de validación/calificación de algún sistema no cumplan alguno de los siguientes *criterios de aceptación generales* que busca satisfacer un ejercicio de Validación/Calificación:

Sistemas Reproducibles: Se comporta de modo predecible constantemente

Sistemas Capaces: Cumple con amplio margen de seguridad las especificaciones que le apliquen

Sistemas Robustos: Es insensible (en cierta medida) a los factores de ruido que pueden actuar sobre él

De ser éste el caso, existe el riesgo potencial de que el sistema evaluado pueda poner en riesgo la calidad de los productos involucrados con éste y que después de revisar las acciones que se requieren para poder eliminar ó minimizar éste impacto se ha concluido que es necesaria una inversión de capital, se dará aviso al Director de Operaciones y a las Gerencias involucradas vía correo electrónico, haciendo referencia al documento de validación/calificación que justifica la decisión tomada, para que se tomen las medidas y acciones correspondientes de manera inmediata.

Este aviso electrónico se imprimirá y archivará como información de soporte en el reporte de validación/calificación correspondiente.

2.7. Requerimientos del proceso de Validación y Calificación.

2.7.1 Requerimientos de Calificaciones de Equipos / Servicios / Áreas: a continuación se especifican cuales son los requerimientos mínimos necesarios para poder llevar a cabo las calificaciones.

CALIFICACIÓN	REQUERIMIENTOS
Diseño	Control de cambios aprobado, alcance del proyecto, planos de diseño, minutas y especificaciones de materiales a utilizar, acabados sanitarios, servicios requeridos, espacios físicos requeridos y sistemas de seguridad.
Instalación	Reporte de calificación de Diseño aprobado(sistemas nuevos), manuales de equipos e instrumentos, reportes de calibración de instrumentos críticos, planos definitivos de instalaciones eléctricas, PLC's instalados, especificaciones de servicios, información de sistemas de seguridad instalados, operador y mecánico del equipo de pruebas, ventana de tiempo por parte de planeación para llevar a cabo la calificación.
Operación	Reporte de calificación de Instalación aprobado, procedimientos de operación y limpieza, registro de capacitación de procedimientos iniciales, materiales de prueba como placebos, análisis de laboratorio de CQ y Microbiológico (si es necesario), operador y mecánico del equipo para pruebas, ventana de tiempo para llevar a cabo la calificación.
Funcionamiento	Reporte de calificación de Operación aprobado, programa de entrenamiento en PNO's de operación, programas de mantenimiento, calibraciones y que todos los programas sean vigentes y estén autorizados.

2.7.2 Requerimientos de Validaciones de procesos de manufactura

A continuación se especifican los requerimientos mínimos necesarios para poder llevar a cabo las validaciones de procesos de manufactura y acondicionamiento.

Calificación de funcionamiento:

Se requiere:

- Hoja de ruta aprobada.
- Procedimientos de operación generales del área aprobados y vigentes de: despeje y limpieza de área, operación de equipos para control de proceso, realización de pruebas de control de proceso, identificación de área, uso de esclusas y manejo y almacenamiento de graneles.
- Registros de capacitación de los procedimientos de operación generales de los operadores directamente involucrados.
- Programa de entrenamiento en procedimientos de operación generales.
- Bitácoras de limpieza y uso de equipos.
- Apoyo por parte de los laboratorios de Control Químico y Microbiológico para el análisis de muestras de acuerdo al plan y programa de muestreo definido en el protocolo de pruebas.
- Apoyo por parte del laboratorio de Control Químico para el análisis de pruebas de estabilidad requeridas.
- Ventana de tiempo para llevar a cabo el estudio de Validación.

2.8 Programas de soporte

Los programas de soporte que serán requeridos en las diferentes validaciones /calificaciones y que garantizarán mantener el estatus de validación /calificación son: Programas de mantenimiento preventivo, Programas de calibración, Programas de entrenamiento en procedimientos, Programa de actualización de procedimientos, Programa de revisión de la validación del proceso, Programa de verificación de calificación de equipos /servicios /áreas, Sistema de Control de Cambios, Procedimiento de Desviaciones.

2.9 Programas de trabajo

El programa de trabajo es un documento "vivo", esto quiere decir, que se encuentra afectado por los siguientes factores: Variación en la demanda estratégica de productos (entrada y salida de productos), obsolescencia de equipos de manufactura y acondicionamiento, incorporación de nuevos sistemas y cambios en equipos, procesos y sistemas.

Debido a lo anterior se deberá actualizar las versiones del programa de trabajo, guardando un historial que justifique los cambios que se lleguen a realizar.

2.10 Responsabilidades de la Validación

La responsabilidad en la Validación debe ser multidisciplinaria, debe involucrarse las gerencias de producción, control de Calidad, en colaboración con personal capacitado de Aseguramiento de la Calidad, Ingeniería, Mantenimiento, Investigación y Desarrollo, Validación y compras. La compañía deberá establecer las responsabilidades respectivas al personal y estas deberán establecerse en el Plan Maestro de validación

3. DISCUSIÓN

Para realizar el Plan Maestro de Validación se realizó un levantamiento en cada área de la empresa, con el fin de identificar los equipos a calificar y los procesos a validar.

Cuando se adquirió la planta no se tenía un adecuado flujo del proceso, entre el área de acondicionamiento y el área de producción, se realizaron las modificaciones necesarias para tener un flujo adecuado de procesos. Empezamos por evaluar el flujo del proceso para conocer cada etapa y poder identificar las etapas críticas del proceso.

Se realizó un recorrido minucioso a la planta para identificar áreas de oportunidad.

Dentro de los aspectos que cumplieron son las ventanas, las cuales se encontraban en ras de la superficie del muro, no se observó presencia de humedad entre ambos vidrios lo que demuestra un buen sellado de las mismas. Actualmente cuenta con acabados sanitarios de paredes, pisos, techos, ventanas y uniones muro- techo, piso- techo, de acuerdo a las normas.

Se observó levantamiento de la pintura por humedad en un muro en las áreas de producción. Aunque las superficies con humedad son mínimas, se sugiere revisar minuciosamente cada área para retirar fragmentos de pintura alzada por humedad y hacer un recubrimiento impermeabilizante y con pintura epóxica para evitar el resurgimiento de humedad.

Se recomienda que en la calificación de diseño de área se incluya la instalación de sensores de humedad y temperatura que no solo permita el monitoreo de las mismas sino también un adecuado control, pues aunque las áreas si cuenta con termo-higrómetros que monitorean la humedad y temperatura del área, estos no cuentan con un sistema de alarma que se active al detectar un cambio no deseado de las mismas, que a su vez se ajuste de forma automática para mantener las condiciones ambientales de las áreas. De esta manera se podrá asegurar el mantenimiento de la temperatura y humedad útil en cada área.

En el laboratorio de control Microbiológico se monitorea la variación de Humedad y temperatura con termo higrómetros pequeños, pero al igual que en las áreas de producción y acondicionamiento no se cuenta con sensores con alarma que permitan detectar y controlar cualquier variación, ya que el laboratorio de control microbiológico no cuenta con ningún sistema de ventilación se sugiere adquirir un sistema de aire acondicionado con unidad de filtración HEPA. También se sugiere adaptar un sistema de extracción de aire adecuado para la zona asignada al horno, autoclave y estufas para evitar altas temperaturas

por la generación de calor. Se sugiere también asignar un área de almacén aislada para desechos biológicos para no generar contaminación cruzada y por seguridad del personal. Estas consideraciones deberán ser tomadas en cuenta e incluirlas en la calificación de diseño del área .

Otro punto que se reviso de suma importancia en la planta farmacéutica, fue el sistema de aire de la planta, así como los demás sistemas críticos .

La planta cuenta con una manejadora de aire la cual abastece a las áreas de fabricación y llenado. Se observó un adecuado diseño de la planta, el cual junto con el sistema de inyección de aire permite tener presión diferencial entre ellas, pero se detectó que solo se cuenta con un filtro HEPA por cada cuarto, de manera que se sugiere que se incluya en la calificación de diseño la memoria de cálculos donde se evalúe el volumen de aire filtrado por hora para comprobar que en realidad el sistema de aire cumpla con la velocidad de flujo necesaria para cada área y se pueden generar 20 cambios por hora. Habiendo revisado dichas condiciones se podrá evaluar si cada cuarto cumple con la clase de cuarto correspondiente. Se sugiere también realizar un monitoreo de partículas y UFC's durante la calificación de Operación, para cumplir con las características establecidas por la clase de cuarto.

Al realizar la calificación de Operación en el área aséptica de control microbiológico se sugiere realizar un plan de monitoreo microbiológico y adaptar presiones diferenciales en cascada respecto a la zona no aséptica, con el fin de evitar contaminación .

Las condiciones de almacenamiento de producto terminado y granel cumplen los criterios establecidos por la norma mexicana, aunque es importante que al empezar a producir la nueva forma farmacéutica se lleve un registro de monitoreo ambiental dentro del almacén. También es importante considerar un correcto balance de presión diferenciales entre el almacén y el dispensario de materias primas, cuando se lleve a cabo la remodelación.

Al realizar la evaluación de los demás sistemas críticos, (agua potable, agua desmineralizada, sistema de nitrógeno), las tuberías de cada sistema de distribución no cumplen con el código de identificación establecido, no hay una correcta distribución y no se tiene identificado el sentido del flujo en las mismas, por lo que se sugiere hacer una red de distribución correcta, la identificación y la verificación de la misma en la calificación de instalación del área, de esta manera se estará cumpliendo con la NOM-026

En cuanto al sistema de agua potable el suministro de agua de la planta esta conectada a la red distrital. El agua potable será tratada con un sistema de osmosis inversa para obtener agua desmineralizada que será útil en la fabricación de la solución oral, se sugiere adaptar al mismo un sistema de recirculación previo a los puntos de uso considerando la eliminación de puntos muertos para evitar posible contaminación por el estancamiento de agua que pueda favorecer la proliferación de microorganismos. A pesar de no trabajar con un producto estéril, al realizar la calificación de diseño del sistema de recirculación se sugiere considerar que las válvulas usadas en el sistema sean de diafragma, pues estas son útiles en unidades que remueven sólidos disueltos (Unidades de osmosis inversa y deionizadores) debido a su facilidad de sanitización; aunque también pueden usarse válvulas de globo o mariposa.

Se sugiere adquirir los planos de ingeniería, gas y agua, partes mecánicas y eléctricas así como refacciones para realizar la calificación de instalación. Cuando se lleve a cabo la calificación de operación deberán verificarse los procedimientos de limpieza y sanitización de todos los equipos.

Se sugiere un monitoreo microbiológico tanto para el agua potable como para el de agua desmineralizada. De acuerdo a los lineamientos establecidos en la USP, desde 1998 es posible analizar carbón orgánico total en el agua desmineralizada, teniendo como límite máximo 500 ppb y propone sustituir el análisis de los diferentes iones (cloruros, sulfatos, amonio, bióxido de carbono y calcio) por la medición de la conductividad teniendo como límite máximo 1,3 microsiemen /cm² a 25°C. La FEUM señala la determinación de carbón orgánico total para el análisis de agua desmineralizada y para validación de limpieza por lo que se sugiere la adquisición del equipo para determinar Carbón Orgánico Total o bien realizar el análisis por medio de un laboratorio de tercería aprobado. Una vez que se hayan realizado las calificaciones de instalación y operación, se sugiere realizar un programa de muestreo y análisis de acuerdo a los criterios establecidos en la FEUM y la USP, para realizar la calificación de funcionamiento.

La planta contrato el servicio de una compañía autorizada para tratar las aguas residuales, de manera que la planta solo se ocupa de almacenarla en contenedores para trasladarla posteriormente. De acuerdo a las necesidades generadas a futuro se sugiere la planeación de un sistema de tratamiento de aguas residuales, independiente del drenaje.

En el sistema de nitrógeno se observó que anteriormente se utilizaba nitrógeno industrial, por lo que se sugiere el uso de nitrógeno grado farmacéutico, pues estará en contacto directo con el producto al presurizar el tanque de fabricación. También se sugiere la adaptación de un filtro terminal y tubería de acero inoxidable después de éste, hasta al punto de uso pues la tubería es de cobre, así se evitara la contaminación por desprendimiento de partículas por posible oxidación. Las modificaciones realizadas deberán considerarse en la calificación de operación del sistema.

El laboratorio de Control Químico cuenta con una bomba de vacío, que al parecer resultaba suficiente para el análisis rutinario, se sugiere considerar en la calificación de diseño del área la futura adaptación un sistema de distribución que provea tanto a este laboratorio como al de Control Microbiológico, con puntos de uso más accesibles, localizados en las mismas áreas donde están los puntos de uso de agua y gas (en mesas de trabajo y campana de flujo laminar), con el fin de tener una distribución práctica y de fácil acceso de los servicios.

También se sugiere asignar en el área de lavado una zona de recepción de material dividida en dos secciones: una de ellas para material utilizado para soluciones acuosas y otra para aquel utilizado para soluciones orgánicas (sobre todo si contienen materiales grasos o viscosos).

De esta manera podremos garantizar que se les de un lavado apropiado y tendremos la seguridad de que el material ocupado en la aplicación de los métodos analíticos para validación de limpieza estarán en buenas condiciones para el análisis. Esta consideración favorecerá el proceso de validación de limpieza.

Se sugiere también la adquisición de un equipo para generar agua milli-Q, para garantizar un mejor desempeño de los equipos de cromatografía de líquidos de alta resolución y con ello resultados reproducibles y exactos en el análisis de materias primas, producto terminado y métodos analíticos para validación de limpieza.

De acuerdo a la información existente sobre los procedimientos de limpieza de equipos, estos no se encuentran validados, dado el cambio de formulación, se deberá validar el método de limpieza y en base a ello realizar un procedimiento normalizado de operación para capacitar al personal responsable de dicha actividad. De acuerdo a los criterios establecidos en la FEUM, para validar el método de limpieza se sugiere hacer uso del equipo de determinación de carbón orgánico total, pues con este último se podrá determinar trazas de principio activo, excipientes y residuos de detergentes.

Para poder calificar los equipos o validar los procesos, todos los instrumentos que puedan alterar la calidad del producto deberán estar calibrados por lo cual se genere un programa de calibración y mantenimiento preventivo, en base a la información de calibraciones anteriores. De la misma manera se genere un programa para la calibración de instrumentos críticos en el área de Aseguramiento de la Calidad y se propuso un programa donde se incluye la calificación de equipos por cada área.

En cuanto a la calificación de operación que se tenía del tanque de fabricación, se realizaba la disolución de los excipientes y principio activo con gran facilidad, sin necesidad de calentar, la agitación era manual y al tomar muestra para observar homogeneidad de la solución, se observaba un buen resultado. Para el nuevo producto que se quiere fabricar, es necesario calentar el agua a 30-40° C con agitación constante por lo que se sugiere la adquisición de un motor con propela con un sensor integrado que permita monitorear y estandarizar la velocidad de agitación. Se deberá calibrar el aforo del tanque y en la validación del proceso se deberá evaluar el volumen, uniformidad y velocidad óptima de mezclado.

En la calificación de funcionamiento de la llenadora-taponadora se sugiere realizar pruebas de torque y hermeticidad, dado el cambio de forma farmacéutica, se debe verificar que no existirán fugas de la solución oral.

Se sugiere también que en el área de Control químico se genere una zona con adecuada extracción para analizar materias primas (para análisis como residuo de ignición por ejemplo o en el caso de que se utilicen reactivos que puedan causar daño por inhalación). De esta manera se evitara contaminación por desprendimiento de gases y se cuidará la seguridad del químico analista.

Actualmente el laboratorio tiene un refrigerador casero, para almacenar estándares, por lo que se sugiere una cámara para guardar estándares bajo condiciones controladas de temperatura y humedad, pues algunos de ellos son sumamente higroscópicos o en su defecto realizar un estudio que nos permita saber que las condiciones de humedad y temperatura del refrigerador son controladas.

Se sugiere que, al implementar el Plan Maestro de Validación se identifiquen los reportes de Calificación y Validación con un sistema numérico, para facilitar su rastreabilidad, llevando también un control de documentos generados por cada fase de la validación.

La planta cuenta con un protocolo de control de cambios, se sugiere que este se aplique antes de dar seguimiento a cualquier cambio sometido a las sugerencias anteriores o bien a acciones correctivas generadas cuando se empiece la fabricación de la nueva forma farmacéutica. Para ello, se sugiere implementar un software por medio del cual se de seguimiento a las actividades de calificación y validación de manera automática, así como el de tener la capacidad de emitir anualmente resúmenes de todos los eventos que hayan suscitado un cambio (desviaciones, protocolos, reportes, documentación operativa, registros de calibración y mantenimiento) así como mejoras realizadas pues esto será de gran utilidad en auditorías.

Mediante la elaboración de este plan maestro también se pretende identificar los procedimientos normalizados de operación indispensables para tener un buen control en cada etapa del proceso. A su vez, la validación de cada proceso, nos permitirá identificar puntos críticos para establecer puntos de mejora a corto y largo plazo, generando un mejor desempeño y aprovechamiento de recursos, logrando así una disminución de costos.

Una vez realizadas las correcciones que se crean convenientes al Plan Maestro de Validación con base a las sugerencias propuestas en este documento es indispensable incluir el calendario de actividades a realizar para las calificaciones y validaciones con fechas tentativas pero procurando que sean lo mas apegado a la realidad teniendo en cuenta la fecha que se le dio a la Secretaría de Salud como tentativa para iniciar las operaciones.

4. CONCLUSIONES

De acuerdo al estudio realizado, se sugiere que la empresa realice una Validación prospectiva, dado el cambio en la fabricación de las formas farmacéuticas, pues al ser un farmacéutico nuevo, no se cuenta con un historial previo de fabricación, aunado a las modificaciones realizadas en cada área.

Será de suma importancia actualizar el Plan Maestro de Validación de acuerdo a las sugerencias hechas en este trabajo.

La participación interdepartamental es sumamente importante en la organización y ejecución óptima del plan maestro de validación pues cada área provee información de soporte en base a la experiencia y necesidades de cada área. Es así como el Plan Maestro de Validación se convierte en una herramienta valiosa para seguir un principio de orden y evita que el esfuerzo de las personas que realizan la validación se vea diluido o de poca utilidad para el usuario directo de las instalaciones, equipos y procesos.

La Validación permite establecer conceptos causales que participan en la manufactura de un producto, con ello podemos tener el conocimiento completo de los elementos operativos que nos lleven a cumplir las Buenas Practicas de Manufactura, requerimientos regulatorios de las autoridades sanitarias. De esta manera, disminuye la posibilidad de generar reprocesos, rechazos o retiro de producto en el mercado, provocando un impacto económico en el desempeño de la planta farmacéutica y se garantiza la calidad a un costo reducido convirtiendo a la empresa en una empresa mas competitiva. El desarrollo óptimo y competitivo de la empresa le dará la oportunidad de invertir en la investigación y desarrollo de las formas farmacéuticas. Aunado a esto, podremos garantizar que los productos generados por la empresa serán de calidad y cumplirán el objetivo finalmente mas importante: satisfacer la necesidad del consumidor quien confía en que la adquisición de un producto farmacéutico, será de gran beneficio para su salud. Por ser una preparación farmacéutica, toda mejora que se realice tendrá gran impacto en la seguridad y cumplimiento del producto.

Por lo anterior , la aplicación de el Plan Maestro de Validación, hasta cubrirlo en su totalidad, es de gran importancia para fundamentar la calidad educativa que la empresa difundirá a cada persona que la integra y en función de su ética, fortaleciendo así, la filosofía de participación y compromiso de la misma dentro de la sociedad.

GLOSARIO

Calificación de Diseño. Es la recopilación / generación de evidencia documentada que demuestre que en las instalaciones y operaciones están considerados todos los puntos relevantes para su operación y que el diseño seleccionado contienen todos los requerimientos de calidad y satisface las especificaciones solicitadas por el (los) usuario (s).

Calificación de Instalación. Es la recopilación / generación de evidencia documentada que demuestre que las instalaciones y operaciones se han instalado de acuerdo a como fueron definidas en los requerimientos del usuario, a la calificación de diseño, así como a los enlaces con los otros sistemas de fabricación.

Calificación de Operación. Es la recopilación / generación de evidencia documentada que demuestre que las instalaciones y operaciones funcionan como fueron definidas en las especificaciones del usuario y a la calificación de diseño.

Calificación de Funcionamiento. Es la recopilación / generación de evidencia documentada que demuestre que un servicio o proceso que utiliza una buena práctica de manufactura se opera o se ejecuta con parámetros definidos, cumpliendo con criterios de aceptación preestablecidos.

Validación. Es la evidencia documentada que asegure que una instalación u operación funciona de manera estable, capaz y robusta.

Protocolo de Validación. Es el documento que explica a detalle, en qué consistirán las pruebas a efectuarse y reúne toda la información generada durante el proceso de validación en un sólo paquete de documentación.

Validación Prospectiva. Es aquel estudio que se lleva a cabo para demostrar y establecer una evidencia documentada de que un proceso hace lo que esta previsto basado en un protocolo planificado..

Validación Concurrente. Es aquel estudio que se lleva a cabo para demostrar y establecer la evidencia documental de que un proceso hace lo que debe hacer basado en la información generada durante la implementación real del proceso. Con ella se verifica que el proceso sigue en estado validado.

Validación Retrospectiva. Es aquel estudio que se lleva a cabo para demostrar y establecer una evidencia documentada de que un proceso hace lo que estaba previsto sobre la base de una revisión y análisis de información histórica.

Calibración. Es la comparación de la lectura proporcionada por un instrumento cualquiera de medición contra la lectura proporcionada por otro instrumento de mayor exactitud que ha sido verificado y es rastreable hasta un estándar con reconocimiento nacional o internacional.

Estable. Se comporta de modo predecible constantemente.

Capaz. Cumple con amplio margen de seguridad las especificaciones que le apliquen.

Robusto. Es insensible (en cierta medida) a los factores de ruido que pueden actuar sobre él

Exactitud. Es el grado de apego de un instrumento de medición entre el valor medido con respecto al valor real de la variable.

Precisión. Es el grado de variación que presenta un instrumento de medición al determinar el valor de una variable.

Control de cambios. Es un proceso para realizar cambios que tengan un potencial impacto en la calidad de materiales y productos con el fin de asegurar que no se afecte la calidad del producto y que se cumplan las normas y regulaciones.

BIBLIOGRAFIA

1. CIPAM Guía de buenas prácticas de Fabricación: Diseño y construcción de Establecimientos en la industria químico farmacéutica. Monografía técnica No.12. Primera Edición 1999.
2. Proyecto de norma NOM-059-SSA1-2003 Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.2003.
3. PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION; Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non- Sterile Process Validation, Cleaning Validation. Julio 2004.
4. CIPAM; Procesos de limpieza y su validación en áreas de fabricación. Monografía técnica No.16 Primera edición 1999.
5. FDA; Guideline on general Principles of Process Validation. May 1987.
6. Validation of analytical procedures: Methodology ;ICH Q2B November 1996.
7. Text on Validation of analytical procedures; ICHQ2A October 1994.
8. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 8a. Edición 2004
Comisión Permanente de Farmacia, Río Rhin 57 Col. Cuauhtémoc 06500 México D.F.
9. United States Pharmacopoeia Conventional USP 27 NF22 2004
1261Twinbrook Parkway Rockville MD20852.