



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA**

**“PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN DE UNA  
PLANTA FARMACÉUTICA DE PRODUCTOS  
OFTÁLMICOS”**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO  
P R E S E N T A :**

**SOCORRO DURÁN TÉLLEZ**



**Asesor: Q.F.B. Mauro Arrieta Sánchez**

**Directora: Q.F.B. Idalia L. Flores Gómez**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

# AGRADECIMIENTOS

## *A mis hijas*

Por su cariño, confianza y apoyo.  
Por ser el estímulo que me motiva cada día a alcanzar mis metas, por imposibles que parezcan.

## *A mis padres*

Por haber sembrado y cultivado los valores que tanto me han ayudado a tener claro el camino.

## *A mis hermanos*

Por ser también mis amigos y por su compañía y apoyo que con tanto gusto me han dado.

## *A mis amigos*

Por tantas satisfacciones y logros que hemos compartido juntos.  
Por hacerme sentir que cuento con alguien cuando lo necesito.

## *A mis profesores*

Por compartirme sus experiencias y conocimientos que han sido fundamentales en mi vida profesional

## TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	1
RESUMEN	2
I. MARCO TEÓRICO	3
A. Generalidades	3
B. Calidad	4
C. Control de Calidad	4
D. Sistema de Calidad	6
E. Aseguramiento de la Calidad	6
F. Documentación	8
G. Validación	9
H. Plan Maestro de Validación	10
I. Legislación nacional	15
J. Legislación internacional	23
II. PROBLEMA RESUELTO	26
III. OBJETIVO	27
IV. DIAGRAMA DE FLUJO	28
V. PROCEDIMIENTO	29
VI. RESULTADOS	30
VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS	82
VIII. CONCLUSIONES	92
IX. REFERENCIAS	93

## INTRODUCCIÓN

La Industria Farmacéutica está estrictamente regulada y todos aquellos que laboran en ella, tienen la responsabilidad de asegurar que el trabajo que hacen es llevado a cabo bajo los estándares requeridos y cumpliendo con los requisitos regulatorios legales.

Asimismo, la importancia de la calidad es determinante, la *salud* y la *vida* de los seres humanos dependen en muchos casos, de un medicamento administrado con toda oportunidad; de un medicamento *efectivo* (es decir, que “sirva” para lo que fue diseñado), de un medicamento *puro* (libre de contaminantes indeseables), de un medicamento *seguro* (que el consumidor no corra riesgos al administrárselo) y de un medicamento *estable* (que sus características se mantengan por un período de tiempo razonable y conocido). Estas características son fundamentales para definir la calidad de los productos farmacéuticos.

Las leyes mexicanas en materia de salud contemplan la necesidad de competir en la globalización de medicamentos. El gobierno, a través de la Secretaría de Salud está haciendo un gran esfuerzo y exigiendo a la Industria Farmacéutica que incremente sus estándares de calidad, lo que nos obliga cada vez más a hacer bien y/o mejor nuestro trabajo.

La normatividad orientada a la calidad establece la necesidad de asegurar que las operaciones sean llevadas a cabo en condiciones controladas, con los insumos correctos, dentro de las instalaciones adecuadas, con los equipos operados y mantenidos correctamente, con los instrumentos calibrados, con los sistemas críticos y los ambientes de fabricación controlados y el personal capacitado.

Para que un producto cumpla de manera consistente las especificaciones predeterminadas, así como sus atributos de calidad, se emplea la Validación.

La Validación es la generación de evidencia documentada con un alto grado de aseguramiento y de manera consistente y reproducible, que con el proceso requerido para la fabricación de un producto se obtendrán lotes dentro de especificaciones cada vez que se realice el proceso.

Una estrategia útil y efectiva para abordar el proyecto de compañía es la implementación de un Programa de Validación, mediante la elaboración de un plan de trabajo que organice de manera sistemática todos los aspectos involucrados en la ejecución de las actividades comprendidas en las validaciones. A este plan de trabajo se le llama “Plan Maestro de Validación”, el cual es reconocido por las Autoridades Sanitarias como el compromiso de la Compañía para el cumplimiento del requerimiento regulatorio de Validación.

## RESÚMEN

Sabiendo que la Industria Farmacéutica está altamente regulada y que todos aquellos que están empleados en ella tienen la responsabilidad de asegurar que el trabajo que hacen es llevado a cabo bajo los estándares más altos y cumpliendo con los requerimientos regulatorios legales, en el presente proyecto se realiza el Plan Maestro de Validación de una Planta Farmacéutica de Productos Oftálmicos, el cuál es utilizado como herramienta para lograr los objetivos propuestos por el Programa de Validación de la Empresa. El Plan Maestro de Validación cumple los requisitos aplicables de Buenas Prácticas de Fabricación y aborda aspectos referentes a sistemas críticos, equipos de fabricación, equipo de laboratorio, métodos analíticos, limpieza y sanitización, áreas y procesos de fabricación.

## I. MARCO TEÓRICO

### *A. Generalidades*

Los preparados oftálmicos son productos estériles esencialmente libres de partículas extrañas, convenientemente combinados y envasados para ser aplicados en los ojos. Incluyen soluciones, suspensiones, ungüentos, y formas farmacéuticas sólidas.

El único factor característico dominante de todos los productos oftálmicos es la especificación de esterilidad. Todo producto destinado a ser usado en los ojos debe ser estéril cualquiera que sea su forma, sustancia o finalidad.

En la preparación de soluciones, suspensiones o ungüentos oftálmicos deben considerarse varios requisitos, entre ellos esterilidad, transparencia, solución amortiguadora de pH, tonicidad, viscosidad, estabilidad, comodidad, aditivos, tamaño de partículas, envasado y conservadores. Muchos de estos requisitos están interrelacionados y tienen que ser considerados colectivamente durante la preparación de un producto oftálmico. El sistema buffer debe ser considerado teniendo en mente la tonicidad y comodidad en la aplicación. La estabilidad puede vincularse con el pH, el sistema amortiguador y el envase. La esterilización debe ser considerada en términos de estabilidad y envasado.

Las soluciones oftálmicas se formulan para que sean estériles, isotónicas y con pH regulado, con lo que se logra que sean estables y cómodas en la aplicación. Puede tener o no un agente que les provea viscosidad. Las soluciones tienen que quedar libres de partículas extrañas. Debe seleccionarse el pH de la solución que provea la estabilidad óptima del principio activo. Luego se mantendrá el pH mediante la inclusión de un sistema amortiguador de suficiente capacidad como para conservar el pH durante todo el tiempo de almacenamiento del producto.

La esterilización representa el principal requisito de los productos oftálmicos y el método o métodos empleados dependen de los componentes activos y de la resistencia del producto al calor y al envasado. Puede usarse más de un método de esterilización. La solución o la suspensión estéril usualmente contendrán un conservador antimicrobiano para evitar la contaminación inadvertida durante su empleo. No debe confiarse en el conservador para obtener un producto estéril, ni se le debe considerar un sustituto de las técnicas y los procedimientos de esterilización.<sup>1</sup>

## *B. Calidad*

La calidad es el conjunto de características de los bienes o servicios que cumplen con las especificaciones predeterminadas en su diseño y que cubren y satisfacen las necesidades y expectativas del cliente.<sup>2</sup>

La calidad no es un atributo estático o una etapa que se alcanza en un momento dado del tiempo, sino un proceso paulatino que requiere ratificarse continuamente, momento tras momento, operación tras operación, actividad tras actividad.

Por otra parte, la calidad se ha convertido en una necesidad, si se quieren alcanzar nuevos mercados, mantenerse en ellos o competir bajo sus nuevas condiciones.

Es claro que la calidad no es un concepto aislado ni se logra de un día para otro; la calidad descansa en fuertes valores culturales. Para lograrla, la participación formal del elemento humano es fundamental, los individuos involucrados con este proceso deben estar abiertos y receptivos al cambio y querer siempre ser mejores en la actividad que realizan.

Es importante que los individuos conozcan la importancia de su trabajo, la necesidad de apegarse a Procedimientos y con ello implantar acciones que permitan disminuir la posibilidad de tener confusiones, contaminación, defectos, mezclas o errores y mantener las características de calidad de los insumos farmacéuticos.<sup>3,4</sup>

La normatividad orientada a la calidad establece la necesidad de asegurar que las operaciones sean llevadas a cabo en condiciones controladas, con los insumos correctos, dentro de las instalaciones adecuadas, con los equipos operados y mantenidos correctamente, con los instrumentos calibrados, con los servicios controlados, etc. Asimismo, las normatividades marcan los controles de aquellas actividades que, aunque no formen parte directa de la fabricación o del empaque, si tienen que ver con la obtención y con el mantenimiento de la calidad.<sup>4</sup>

## *C. Control de Calidad*

El control de calidad dentro de una organización tiene varias funciones principales: pruebas analíticas de laboratorio de los productos; muestreo, inspección y pruebas de la materia prima entrante, componentes del envase y empaque; inspección física del producto y de las operaciones en las etapas intermedias críticas, y control de producto a lo largo de su fabricación.

Un área fundamental de control de calidad es el laboratorio de control analítico, que debe contar con personal entrenado académicamente y, mediante su experiencia y destreza capaz de realizar los análisis a menudo complejos usados para evaluar la aceptabilidad de los



materiales examinados. El equipo y la instrumentación del laboratorio deben ser apropiados para realizar las pruebas de manera segura y eficiente.

Deben existir especificaciones detalladas y métodos de prueba validados con los que se evalúan los productos y la materia prima. Las especificaciones detallan los límites para la aceptación del artículo basados en los parámetros críticos identificados.

Es esencial probar y aceptar sólo materia prima que cumpla con las especificaciones de calidad para la producción de productos uniformemente aceptables. El control de calidad desempeña un papel importante en la selección de proveedores calificados de quienes se adquieren estos materiales. Se exigen pruebas en muestras representativas y en muchos casos, se necesita una inspección de la operación del proveedor para determinar si es apropiada y el grado de cumplimiento con las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) antes de ser aprobado. La auditoría de los proveedores por lo general es organizada por el departamento de garantía de calidad, con respaldo técnico de los departamentos de desarrollo, control de calidad y manufactura.

En distintos pasos críticos dentro del proceso de producción puede ser necesario tomar muestras y evaluar el producto según criterios previamente establecidos. A menudo, se identifican niveles de alerta o acción dentro del proceso para señalar los pasos críticos de éste como medio de control del proceso. Estos niveles de alerta o de acción son límites más restrictivos que los de aceptación final, pero sirven como controles dentro del proceso al brindar advertencias tempranas acerca de las condiciones que conducirán a una situación fuera de control. Y por lo tanto, permiten la acción correctiva oportuna antes de que surja esta condición. Los materiales que han alcanzado los criterios de nivel de alerta o acción siguen siendo aceptables, ya que no han excedido un nivel de rechazo o de fuera del límite.<sup>3,4</sup>

El control de calidad es responsable, como parte de sus funciones de evaluación e inspección, de controlar las condiciones ambientales bajo las cuales se fabrican o mantienen los productos. Se establecen diferentes niveles de control según el uso propuesto para la forma farmacéutica.

Los productos oftálmicos y parenterales deben producirse en un ambiente controlado diseñado para garantizar y mantener su esterilidad. El monitoreo de los sistemas de aire y agua es fundamental para asegurar que estén controlados y que los niveles de partículas y de microorganismos se encuentren dentro de los criterios microbiológicos aceptados.

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) contiene monografías y especificaciones sobre el agua usada con fines farmacéuticos<sup>5</sup>. La Norma Oficial Mexicana NOM 059 SSA1 1993, clasifica las áreas de trabajo sobre la base del número de partículas (de un tamaño dado) por metro cúbico de aire. En general, se exigen las condiciones enumeradas como Clase 100 en las áreas donde se llenan los productos parenterales en sus envases estériles y limpios. La Clase 100 se define como un área que puede ser controlada para que contenga menos de 100 partículas de 0,5 µm y mayores por pie cúbico de aire<sup>6</sup>.

Este monitoreo y control del ambiente asegurará además la calidad y la estabilidad del producto al impedir su exposición a un medio no controlado.

Se requiere el control del material de empaque, en especial el que entra en contacto directo con el producto. Estos materiales deben ser inspeccionados y controlados de acuerdo con especificaciones que aseguren el cumplimiento con los criterios funcionales predeterminados. El material impreso (etiquetas, cajillas, etc.) es comprensiblemente uno de los componentes más críticos, no sólo en su aprobación original, sino también en cuanto a su almacenamiento seguro y su emisión en lo referente a la responsabilidad según las normas.<sup>1</sup>

### *D. Sistema de Calidad*

Es la estructura organizacional, los procedimientos, los procesos y los recursos necesarios para implementar la administración de la calidad.<sup>4</sup>

### *E. Aseguramiento de la Calidad*

Consiste en tener y seguir un conjunto de acciones planificadas y sistemáticas, implantadas dentro del Sistema de Calidad de la empresa. Estas acciones deben ser *demostrables* para proporcionar la *confianza* adecuada (tanto a la propia empresa como a los clientes) de que se cumplen los requisitos del Sistema de la Calidad.<sup>2</sup>

La búsqueda de la calidad se enfoca a través del concepto de aseguramiento de la calidad y la mejora continua, según el cual la gerencia y los niveles operativos unen fuerzas para generar calidad en los productos mientras contribuyen a asegurar el éxito financiero de la compañía. Este énfasis modificado se dirige a la prevención de defectos (proactivo) y no a la detección de defectos (después del hecho o reactivo).

El aseguramiento de la calidad desarrolla y sigue procedimientos operativos internos convencionales encaminados a asegurar la calidad, la inocuidad, la pureza y la eficacia de los medicamentos fabricados.

En todos los casos, el aseguramiento de calidad será independiente de los aspectos económicos asociados con la fabricación y distribución del producto. El departamento de garantía de calidad es responsable de asegurar que las políticas de calidad adoptadas por la compañía se sigan y en muchas organizaciones sirve como contacto con la Autoridad Sanitaria y constituye la autoridad final para la aceptación o el rechazo del producto. Ayuda a identificar y preparar los procedimientos operativos usuales necesarios referentes al control de calidad. Cuando tiene responsabilidad para el lanzamiento del producto final, debe determinar que éste cumpla todas las especificaciones aplicables y que sea fabricado según las normas internas y las

BPF. En la actualidad los departamentos de aseguramiento de la calidad tienden a trabajar junto con los demás miembros de la compañía antes que prestar simplemente una función de policía o vigilancia un papel que ya no es vigente.

La segunda responsabilidad importante es un monitoreo de calidad o función de auditoría. Mediante esta actividad el departamento puede determinar si las operaciones tienen sistemas, instalaciones y procedimientos escritos adecuados para controlar la calidad de los productos elaborados. Por lo tanto, la función de aseguramiento de la calidad no sólo determina que los procedimientos sean actualizados y correctos sino que sean seguidos por operarios bien entrenados. La combinación de esta revisión de los procedimientos operativos usuales con una auditoría de las instalaciones y operaciones, proporciona a la gerencia de la compañía un informe interno de su nivel de cumplimiento y permite introducir los cambios o correcciones necesarios antes de incurrir en fallas mayores que pongan en riesgo la calidad del producto.

La gerencia principal de una compañía acude a la función de aseguramiento de la calidad para evaluar continuamente las operaciones y brindar asesoramiento y guía para el cumplimiento completo de todas las normas internas y externas aplicables. Desde el punto de vista organizativo el departamento de control de calidad debe informar, como lo indican las BPF, a alguna otra posición que no sea la persona responsable de la producción.

El control de calidad es responsable del control cotidiano de la calidad dentro de una compañía. Este departamento está integrado por científicos y técnicos responsables del examen analítico de la materia prima entrante y la inspección del material de empaque, incluido el material impreso. Si es necesario lleva a cabo pruebas durante el proceso, realiza un monitoreo ambiental e inspecciona las operaciones para determinar el cumplimiento de las normas. Por último, realiza las pruebas requeridas sobre la forma farmacéutica como producto terminado.

La función de calidad es parte de un equipo compuesto por desarrollo, producción, comercialización y venta y servicio al consumidor. En los mercados competitivos actuales es fundamental mejorar continuamente la calidad y el servicio a la vez que se minimizan los costos y se incrementa al máximo la utilización de los recursos.

La calidad debe diseñarse en los productos comenzando desde su etapa de desarrollo. Se establecen los criterios de calidad de los productos y se redactan especificaciones detalladas. Deben prepararse procedimientos escritos meticulosamente para la producción y el control. La materia prima debe ser especificada y luego adquirida a proveedores reconocidos y aprobados, de manera que al ser incorporada a la forma farmacéutica terminada, brinde un producto de calidad uniforme. Deben proyectarse, construirse y controlarse las instalaciones que brinden un ambiente apropiado y estable para proteger la integridad de los productos. Debe seleccionarse equipo de proceso eficiente que pueda limpiarse y descontaminarse con facilidad para ayudar a prevenir la contaminación cruzada de un producto con otro. El personal debe estar entrenado apropiadamente para que sus hábitos personales, vestimenta y rendimiento laboral no comprometan la calidad del producto. Las directivas en este sentido deben estar emitidas por escrito, aprobadas por el personal responsable y seguidas estrictamente.

Los departamentos de distribución son responsables de controlar el despacho y el manejo de los productos mediante sistemas de control de inventario basados en el principio de primeras entradas primeras salidas (PEPS). Seleccionan modos de distribución que protegen a los productos en su manejo y de las condiciones ambientales adversas mientras están en tránsito hacia los puntos de distribución y hacia los consumidores.

El departamento de comercialización debe considerar las necesidades del consumidor y responder a las quejas. El departamento de calidad debe estar al tanto de los problemas reales o potenciales según lo comunica el mercado.

En cada una de estas operaciones debe estar presente el aseguramiento de calidad, que sólo dará su aprobación luego de evaluar y asegurarse de que todo el proceso de producción se ha completado satisfactoriamente y que se han cumplido los aspectos de las BPF.

En la industria farmacéutica el aseguramiento de la calidad total se considera un esfuerzo combinado de equipo para desarrollar, producir, comercializar, distribuir y controlar productos que sean inocuos y sigan siendo eficaces durante el lapso que estén en el mercado. Este programa asegura en última instancia al vendedor profesional y al consumidor final, que cada lote de todos los productos se adecúa a ciertas especificaciones y que cada unidad se ajusta completamente a las declaraciones que constan en el marbete y ha cumplido todos los requerimientos de la industria tanto internos como externos.<sup>1,7</sup>

## *F. Documentación*

El dicho "no está completo si no está documentado" describe el nexo entre los registros escritos de la acción tomada y la operación de calidad. Estos documentos escritos incluyen los que se encuentran en la fase de desarrollo del producto así como los asociados con la fabricación real y las pruebas de las partidas individuales. Los elementos de estos documentos incluyen las materias primas y las especificaciones de los productos terminados junto con los métodos analíticos validados, los documentos de transferencia de tecnología y los datos que respaldan el aumento de la escala de producción.

Todos los documentos deben ser escritos en español, impresos en un medio que asegure su legibilidad, empleando vocabulario sencillo, indicando el tipo, naturaleza, propósito o uso del documento.

La organización de su contenido será tal que permita su fácil comprensión.

Todos los documentos maestros deben incluir: Título, tipo de documento, paginación, fecha de emisión, nombre, firma y posición dentro de la empresa de las personas que elaboraron, revisaron y autorizaron el documento.

Los originales de los documentos maestros que presenten modificaciones, se deben retener durante 5 años, después de su cancelación o sustitución.<sup>6,8</sup>

## *G. Validación*

La Validación es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.

La validación requiere de la más rigurosa evaluación para proporcionar la evidencia documentada de que un proceso, sistema, equipo, método de prueba, etc. se desempeña consistente y confiablemente, lo que significa que el proceso y las especificaciones del producto se cumplen bajo condiciones tanto de rutina como de reto.

De acuerdo al sistema de cumplimiento con Buenas Prácticas de Fabricación existen tres tipos de validación:

- ▲ Validación Prospectiva
- ▲ Validación Concurrente
- ▲ Validación Retrospectiva

La Validación Prospectiva es la que se realiza antes de que el producto salga a la venta y es normalmente la más aceptable. La Validación Concurrente se aplica en forma simultánea a la fabricación comercial; en este caso el producto es distribuido para venta antes de concluir las actividades de validación. La Validación Retrospectiva se basa en datos históricos junto con la información de los controles durante el proceso y con información del proceso y del control de cambios que se usa para juzgar el estado actual del proceso. Este tipo de validación es el menos empleado y se utiliza más bien como un apoyo a la Validación Concurrente.<sup>9</sup>

Inherente e implícito en la definición de Validación, está el concepto de la interpretación y la aplicación apropiada de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) de cada sistema o subsistema, de tal forma que la planta, cuando opere a capacidad cumplirá con los requerimientos de BPF.

La Validación aplica a sistemas, procesos y programas los cuales dan soporte al proceso de fabricación. Una estrategia útil y efectiva para abordar el proyecto de compañía es mediante la implementación de un Programa de Validación a través de la elaboración de un plan de trabajo que organice de manera sistemática todos los aspectos involucrados en la ejecución de las actividades comprendidas en las validaciones; a este plan de trabajo se le llama "Plan Maestro de Validación" (PMV), el cual es reconocido por las Autoridades Sanitarias como el compromiso de compañía con respecto al requerimiento regulatorio de Validación.<sup>6,9,10</sup>

## *H. Plan Maestro de Validación*

Es un documento que especifica la información para la validación de la compañía, donde se definen detalles y escalas de tiempo para cada trabajo de validación a realizar. Las responsabilidades relacionadas con dicho plan deben ser establecidas.<sup>10</sup>

El Plan Maestro de Validación (PMV) es una herramienta valiosa en la planeación y la implementación del Programa de Validación. Lo más conveniente es que este documento sea preparado a la terminación del Diseño Conceptual del proyecto de la planta, o en su defecto, lo más temprano posible en la historia del proyecto.

El PMV se utiliza para cumplir varios objetivos:

- ^ Representan la base del Programa de Validación.
- ^ Es un medio de introducción, familiarización y cumplimiento con los aspectos requeridos en las auditorías internas de calidad y las auditorías sanitarias oficiales.
- ^ Establece el compromiso de compañía con respecto a la Validación.
- ^ Permite la comunicación y familiarización internas al respecto del Proyecto.
- ^ Es la base de la capacitación al personal sobre el contenido y alcance del Proyecto de Validación.
- ^ Representa una herramienta de administración del seguimiento y del progreso del Proyecto.
- ^ Establece los procedimientos básicos requeridos.
- ^ Establece los protocolos básicos requeridos.
- ^ Establece el alcance del programa general de trabajo, tiempos, recursos, actividades, etc.
- ^ Permite dimensionar tiempos y costos, sobre la base de asignación de los recursos.
- ^ Permite dimensionar la brecha entre la línea base actual y los objetivos a ser alcanzados.
- ^ Permite la administración y planeación de los recursos humanos y financieros requeridos.
- ^ Es el punto de partida de procesos controlados para un programa de Mejora Continua.
- ^ Permite el aprovechamiento de los beneficios de operar con procesos validados con todas las ventajas que esto implica, desde el punto de vista de demostración de control de los procesos y sus ventajas de reducción de costos en cuanto a reprocesos, rechazos, tiempos muertos, quejas y devoluciones.
- ^ El PMV describe los Programas de Soporte como auxiliares para mantener el estado de validación de los procesos, también representan la plataforma para el establecimiento de las BPF y su ejecución como base del Sistema de Calidad.
- ^ La implementación de los protocolos para validar métodos analíticos, está diseñada para documentar y asegurar que los métodos son confiables, están bajo control y producen resultados lineales, exactos, repetibles, reproducibles, robustos y

específicos. Tal y como se establece por los criterios de aceptación establecidos en el protocolo.

#### *1. Programas de Apoyo del Sistema de Calidad*

Para establecer un Programa de Validación exitoso es necesario establecer las bases de la validación antes de iniciar dicho programa.

La validación es una actividad que está basada en la reproducibilidad, consistencia y exactitud del equipo usado para el proceso o para medir el proceso; es por esto que entre los Programas de Soporte de la Validación se incluye al Mantenimiento Preventivo y la Calibración, asimismo otros programas que conforman el Sistema de Aseguramiento de Calidad y los Programas de Mejora Continua como son el Monitoreo Ambiental, Control de Cambios, Investigación y Documentación de Desviaciones, Procedimientos Normalizados de Operación (PNOs), Capacitación y Revisión Anual de Producto.

Si alguno de estos programas no se toma en cuenta o no se sigue de manera adecuada, el estado validado no podrá garantizarse.

A continuación se resumen las características de cada uno de los Programas de Soporte de la Validación.<sup>9</sup>

##### *a. Programa de Mantenimiento Preventivo*

El objetivo de este programa es asegurar el mantenimiento continuo de los requisitos mecánicos para la operación continua de todas las instalaciones de fabricación farmacéutica en concordancia con las especificaciones del fabricante del equipo. El programa debe estar soportado por un PNO que describa las instrucciones a seguir para administrar un sistema de mantenimiento preventivo.

El Programa de Mantenimiento Preventivo debe incluir procedimientos para el mantenimiento preventivo de todos los equipos de proceso, de laboratorio, de las áreas y de los sistemas críticos

La política del programa de mantenimiento preventivo debe establecer los lineamientos y requisitos del programa y debe incluir al mantenimiento preventivo, a los servicios fuera de programa, mantenimiento de emergencia, requisitos de documentación, sistema de archivo y paro de actividades.

El Programa de Mantenimiento Preventivo también establece los procedimientos de sanitización para sistemas críticos tales como Agua Potable y Agua Desmineralizada. Los procedimientos especiales de sanitización, programas de regeneración y monitoreo deben formar parte del Programa de Mantenimiento Preventivo.

El departamento de Mantenimiento debe evaluar cualquier cambio en la operación o en los componentes mecánicos de los sistemas críticos por medio del Procedimiento de Control de Cambios. Debe asegurarse que cualquier cambio en los sistemas críticos se documente, revise y apruebe antes de ejecutar cualquier trabajo de reparación, de mantenimiento o cambios en el sistema.<sup>10</sup>

#### b. Programa de Calibración

El propósito de este programa es asegurar que se cuenta con todos los procedimientos de calibración de los instrumentos críticos y no críticos asociados con la fabricación, áreas, sistemas críticos y laboratorio.

El programa debe estar soportado por un PNO que describa las instrucciones a seguir para administrar el sistema de calibración.

El programa establecerá un sistema de clasificación e identificación de los instrumentos, los cuales se clasificarán como "críticos", "no-críticos" y patrones de referencia.

**Instrumentos Críticos.** Son aquellos instrumentos cuyas mediciones están directamente relacionadas con la calidad del producto en cualquier etapa del proceso: operación, control y/o evaluación. Se usan para juzgar y documentar la operación de los sistemas y equipos y la calidad del producto. Los instrumentos críticos deben ser programados con una frecuencia de calibración conveniente.

**Instrumentos No-críticos.** Son todos aquellos instrumentos que no tienen efecto directo sobre el control o desempeño del equipo o sistema. Son utilizados como apoyo al procedimiento de fabricación, para mantenimiento o ingeniería y los laboratorios en aspectos del monitoreo del sistema indirectamente involucrado en la calidad del producto final. Los instrumentos no-críticos deben ser programados para su calibración con una frecuencia de 6 meses a 1 año dependiendo de su función y localización.

**Patrones de Referencia.** Son instrumentos o dispositivos usados para medir, probar, inspeccionar, certificar y/o examinar a los instrumentos críticos y no-críticos, los cuales determinan el cumplimiento con los valores de exactitud requerida con base en las especificaciones del instrumento. La exactitud requerida para los instrumentos patrón es de no menos de 2 veces la exactitud del instrumento a ser calibrado / certificado. Estos patrones deben ser calibrados / certificados con una trazabilidad directa al Centro Nacional de Metrología (CENAM) o/a estándares internacionales.



c. Programa de Monitoreo Ambiental

Debe implementarse un programa de monitoreo ambiental con el objeto de asegurar que todos los puntos críticos en superficies de equipos y áreas se monitorean microbiológicamente con un método apropiado (por ejemplo hisopeo, exposición de placas, etc.).

Este programa debe aplicarse a todos los procesos, equipo involucrado y funciones del sistema. Deben mantenerse registros del monitoreo por cada área en los archivos correspondientes.

Este programa debe estar soportado por un PNO que describa las instrucciones a seguir para administrar el sistema de monitoreo ambiental.<sup>10</sup>

d. Programa de Capacitación

Debe implementarse un programa de capacitación el cual asegure que el personal está capacitado en los PNOs aplicables a los procesos, equipos y funciones del sistema que sean de su responsabilidad. Deben mantenerse registros escritos de la capacitación en el expediente de cada persona. En el expediente también debe incluirse evidencia de la comprensión de los temas de capacitación.

El programa debe estar soportado por un PNO que describa las instrucciones a seguir para lo relacionado con la capacitación.

Debe existir un programa documentado para la capacitación y entrenamiento del personal en las funciones que le sean asignadas y en lo referente a PNO's. Este programa debe indicar como mínimo: contenido, participantes, frecuencia y constancia de realización.<sup>2,3</sup>

e. Programa de Control de Cambios

Una vez que un sistema o un proceso ha sido validado, cualquier modificación o cambio debe documentarse de acuerdo al PNO del Programa de Soporte de Control de Cambios.

Debe realizarse una evaluación antes de cualquier cambio para determinar el impacto del cambio sobre la validación y si es que aplica una revalidación como consecuencia del mismo. Todas las solicitudes de Control de Cambios deben ser archivadas y el archivo debe ser revisado anualmente para detectar cualquier cambio no reportado.

Si hubiera cambios no reportados, debe iniciarse una investigación que incluya una evaluación de la necesidad de revalidación.<sup>10</sup>

#### f. Programa de Revisión Anual de Producto

La revisión anual de producto es un programa que tiene como propósito monitorear el estado de la calidad de cada producto fabricado, a través de la administración, seguimiento y evaluación de los diferentes indicadores de calidad.

El estado de validación de equipos y procesos está evidenciado directamente por los diferentes indicadores de calidad, por lo tanto este es un programa continuo que apoya al monitoreo del estado de validación sobre una base continua, eliminando la necesidad de revalidación periódica.

La revisión anual de producto debe estar basada en un PNO que incluya la evaluación de por lo menos los siguientes indicadores de calidad:

- ⤴ Resultados de Control de Calidad.
- ⤴ Resultados de pruebas en proceso.
- ⤴ Historial de Desviaciones.
- ⤴ Control de Cambios.
- ⤴ Historial de Rechazos.
- ⤴ Revisión de Materiales.
- ⤴ Quejas de Clientes.
- ⤴ Investigaciones Formales de Resultados Fuera de Especificaciones.
- ⤴ Cambios en los Métodos Analíticos.
- ⤴ Cambios en el Proceso, Excipientes y Materiales de Empaque.
- ⤴ Historial de Materias Primas Rechazadas.
- ⤴ Cumplimiento con las Especificaciones de Registro Sanitario.
- ⤴ Productos Devueltos y Recuperados.
- ⤴ Pruebas de Estabilidad.
- ⤴ Inspección de Muestras de Retención.
- ⤴ Validación – Revalidación.

Este programa puede incluir el uso de herramientas estadísticas para la evaluación de cada indicador de calidad.<sup>7,9,10</sup>

#### g. Investigación y Documentación de Desviaciones

El propósito de este programa es administrar la investigación y la documentación de situaciones fuera de cumplimiento durante y posterior a la ejecución de las actividades de Validación.

El programa debe estar soportado por un PNO que describa las instrucciones a seguir cuando tales situaciones ocurran. Las listas de verificación de análisis de fallas deben formar parte de cada protocolo de calificación / validación, para asegurar que las deficiencias y acciones correctivas sean evaluadas adecuadamente antes de la conclusión de los estudios de calificación / validación.<sup>3</sup>

#### h. Programa de Calificación de Proveedores

El propósito de este programa es verificar que el proveedor sea capaz de cumplir con sus compromisos en cuanto a calidad, cantidad, servicio y precio con relación a los insumos ofrecidos.

Lograr una calidad constante es el resultado del conocimiento profundo de los requisitos que debe cumplir el producto final para lograr la satisfacción total de los clientes. Por esto mismo es de vital importancia que para lograr un producto de calidad, se conozcan estos requisitos y se incorporen a procesos que tengan como finalidad garantizar su cumplimiento.

Debido a que las materias primas y los materiales conforman la calidad del producto final, es necesario evaluar su nivel de calidad. De ahí la importancia de evaluar los insumos desde su origen.

El programa debe estar soportado por un PNO que describa las instrucciones a seguir para las actividades de calificación de proveedores.

Antes de iniciar la validación de los procesos de fabricación debe existir un proceso para la calificación de los proveedores que debe al menos cubrir los siguientes puntos o actividades:

Se debe contar con una lista de los proveedores aprobados con las materias primas y materiales de acondicionamiento que abastecen a la compañía.

Se debe seleccionar a los proveedores quienes sean candidatos para ser auditados como proveedores más importantes.

Se debe calificar a los proveedores seleccionados evaluando su comportamiento a lo largo del último año.<sup>7</sup>

### *I. Legislación Nacional*

La *Ley General de Salud* en su capítulo IV, artículo 231 establece que la calidad de las materias primas utilizadas en el proceso de medicamentos y productos biológicos estará sujeta a la verificación de su identidad, pureza, esterilidad, cuando proceda, inocuidad, potencia, seguridad, estabilidad y cualquier otra prueba que señalen las disposiciones reglamentarias aplicables.<sup>12</sup>

El *Reglamento de Insumos para la Salud* indica:

“ARTÍCULO 10. Los fabricantes de medicamentos deberán analizar, identificar, almacenar, manejar y controlar los fármacos y aditivos que utilicen, a fin de asegurar que cumplen con las condiciones sanitarias de identidad, pureza, seguridad, calidad, estabilidad, esterilidad y, cuando proceda, apirogenicidad, y que estén sin alteración, adulteración o contaminación.

ARTÍCULO 15. Los Establecimientos que se destinen a la fabricación de Insumos, llevarán el control analítico de éstos. Dicho control deberá incluir:

- I. Las especificaciones y técnicas para analizar cada uno de los componentes que se empleen en el proceso, incluida la toma de muestras del lote y producto terminado;
- II. Los métodos para comprobar la identidad, pureza, esterilidad y apirogenicidad, cuando se requiera;
- III. La validación de las técnicas empleadas;
- IV. El almacenamiento de muestras de retención en cantidad suficiente para dos análisis completos de cada lote procesado, un año después de la fecha de caducidad de los mismos, y
- V. Las demás características y requisitos que señale la Norma correspondiente.

Se deberá conservar constancia documental un año después de la fecha de caducidad del producto, de acuerdo con la Norma correspondiente.”<sup>13</sup>

La *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos* (FEUM), es el documento oficial en donde se establecen los métodos de análisis y las especificaciones técnicas que deben cumplir los medicamentos, productos biológicos y biotecnológicos, así como sus fármacos, aditivos y materiales que aseguren su calidad.

Su propósito es apoyar las acciones de regulación sanitaria en el área de medicamentos por lo tanto, los productos de fabricación nacional así como los de importación deben cumplir con lo establecido en la *Farmacopea Mexicana* como norma de calidad para medicamentos y materias primas, además ayuda a evitar la competencia desleal estableciendo requisitos mínimos de calidad, facilita el registro de medicamentos.<sup>5</sup>

El *PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos* (modifica a la *NOM-059-SSA1-1993*) ofrece la definiciones de Validación, así como la de validación tanto de proceso como de limpieza e incluye además por vez primera la definición de Plan Maestro de Validación.

En el punto 5.8 establece que “el responsable del más alto nivel jerárquico del área de producción se encargará de que la producción de los medicamentos se realice de acuerdo a los estudios de validación y órdenes maestras aprobadas, garantizando que se cumpla con las especificaciones de producto establecidas y el contenido de este proyecto de norma oficial mexicana.

Entre las funciones más importantes que debe cumplir el responsable del más alto nivel jerárquico de la unidad de calidad es según el punto 5.9.5 la aprobación de todos los estudios del Plan Maestro de Validación”.

El punto 14 está dedicado en su totalidad a la Validación:

#### “14.1 Política.

Es un requerimiento de este proyecto de norma oficial mexicana que los fabricantes de medicamentos determinen qué actividades de validación son necesarias para demostrar el control de los aspectos críticos de sus operaciones particulares.

Debe utilizarse un enfoque de análisis de riesgos para evaluar el ámbito y grado de validación.

Todas las instalaciones, equipos, sistemas críticos y computacionales (que impacten en la calidad del producto) deben estar calificados y los métodos de limpieza y analíticos deben validarse al inicio de la operación y terminados antes de la liberación de un producto.

#### 14.2 Planeación para la validación.

14.2.1 Las actividades de validación deben estar integrados en un Plan Maestro de Validación (PMV) o equivalente el cual debe incluir los elementos clave que lo integran.

14.2.2 El PMV debe ser un documento conciso y claro que incluya al menos:

14.2.2.1 Procesos de producción

14.2.2.2 Procesos de empaque primario

14.2.2.3 Procesos o métodos de limpieza

14.2.2.4 Equipo productivo y de acondicionamiento

14.2.2.5 Métodos analíticos

14.2.2.6 Programas o aplicaciones computacionales que impactan a la calidad del producto

14.2.2.7 Sistemas críticos

14.2.2.8 Proveedores

14.2.3 El PMV debe contener los datos de por lo menos lo siguiente:

14.2.3.1 Política de validación

14.2.3.2 Estructura organizacional para las actividades de validación

14.2.3.3 Resumen de las instalaciones, sistemas, equipo y procesos a validar

14.2.3.4 Formato a usarse para protocolos y reportes

14.2.3.5 Planeación y programación

14.2.3.6 Control de cambios

14.2.3.7 Referencia a documentos existentes.

14.2.4 El PMV debe indicar:

14.2.4.1 Vigencia

14.2.4.2 Alcance

14.2.4.3 Objetivos

14.2.4.5 Mantenimiento del estado validado (Revalidación)

14.2.5 En caso de proyectos grandes, puede ser necesaria la creación de planes maestros de validación separados.

14.3 Documentación.

14.3.1 Debe establecerse un protocolo escrito que especifique cómo se llevará a cabo la validación. El protocolo debe especificar los pasos críticos, su calendario y los criterios de aceptación. Antes de su ejecución, el protocolo debe ser revisado por el responsable del proceso o sistema y aprobado finalmente por el responsable de la Unidad de Calidad y el responsable sanitario.

14.3.2 Debe prepararse un reporte que haga referencia cruzada al protocolo de validación, que reúna los resultados obtenidos, comentando acerca de cualquier desviación observada y mencionando las conclusiones necesarias, incluyendo los cambios necesarios recomendados para corregir las deficiencias. Los reportes de Validación deben ser al menos aprobados por el responsable del proceso o sistema y por el responsable de la Unidad de Calidad.

14.3.3 Cualquier cambio al plan definido en el protocolo debe documentarse con la justificación apropiada. Los cambios deben ser revisados por el responsable del proceso o sistema y aprobados por el responsable de la Unidad de Calidad.

14.4 Calificación.

14.4.1 La primera etapa del proceso de validación de las nuevas instalaciones, sistemas o equipo es la calificación del diseño (CD).

14.4.2 El cumplimiento del diseño con lo descrito en este proyecto de norma oficial mexicana debe demostrarse y documentarse.

14.4.3 La calificación de instalación (CI) debe realizarse en instalaciones, sistemas y equipo nuevo o modificado.

14.4.4 La CI incluye, pero no se limita, a lo siguiente:

14.4.4.1 Construcción o modificación de áreas

14.4.4.2 Instalación del equipo, tubería, servicios e instrumentación revisados contra los planos y especificaciones vigentes de ingeniería;

14.4.4.3 Recopilación y cotejo de las instrucciones de operación, trabajo y de los requerimientos de mantenimiento del proveedor;

14.4.4.4 Requerimientos de calibración;

14.4.4.5 Verificación de los materiales de construcción.

14.4.4.6 El cumplimiento de la instalación con lo descrito en este proyecto de norma oficial mexicana debe demostrarse y documentarse.

14.4.5 La calificación de operación (CO) debe seguir a la calificación de la instalación.

14.4.6 La CO incluye, pero no se limita, a lo siguiente;

- 14.4.6.1 Pruebas que han sido desarrolladas a partir del conocimiento de los procesos, sistemas y equipos para demostrar que el equipo cumple con las especificaciones de diseño.
  - 14.4.6.2 Pruebas que incluyen una condición o un conjunto de condiciones que abarcan límites de operación superiores e inferiores o las condiciones del “peor caso”.
  - 14.4.7 La terminación de una calificación operacional satisfactoria debe permitir la finalización de los procedimientos de calibración, operación y limpieza, la capacitación del operador y los requerimientos de mantenimiento preventivo. Debe permitir una “liberación” formal de las instalaciones, sistemas y equipo.
  - 14.4.8 El cumplimiento de la operación con lo descrito en este proyecto de norma oficial mexicana debe demostrarse y documentarse.
  - 14.4.9 La calificación de la ejecución o desempeño (CE) debe seguir a la terminación satisfactoria de la calificación de la instalación y la calificación operacional. Cuando se justifique podrá realizarse simultáneamente con la CO
  - 14.4.10 La CE debe incluir pruebas que han sido desarrolladas para demostrar que el equipo se desempeña de acuerdo a los parámetros y especificaciones de los procesos y productos específicos.
  - 14.4.11 La CE debe incluir, más no limitarse, a lo siguiente:
    - 14.4.11.1 Pruebas, materiales utilizados en la producción, sustitutos calificados o productos simulados, que hayan sido desarrollados a partir del conocimiento del proceso y las instalaciones, sistema o equipos;
    - 14.4.11.2 Pruebas que incluyan una condición o conjunto de condiciones que abarquen límites de operación superiores e inferiores o las condiciones del “peor caso”.
    - 14.4.11.3 El cumplimiento de la ejecución o desempeño con lo descrito en este proyecto de norma oficial mexicana debe demostrarse y documentarse.
  - 14.4.12 Para la calificación de las instalaciones, equipos y servicios en uso debe existir evidencia disponible que apoye y verifique los parámetros y límites de operación de las variables críticas del equipo operativo. Adicionalmente, deben documentarse los procedimientos de calibración, limpieza, mantenimiento preventivo, de operación y los procedimientos y registros de capacitación del personal.
- 14.5 Validación de Procesos.
- 14.5.1 La validación del proceso debe completarse normalmente antes de la distribución y venta del producto (validación prospectiva).
  - 14.5.2 En circunstancias excepcionales, puede ser necesario validar los procesos durante la producción de rutina (validación concurrente). El racional para el enfoque concurrente debe quedar documentado. Los lotes fabricados bajo este enfoque, podrán ser liberados individualmente si cumplen sus especificaciones.
  - 14.5.3 El número de corridas de procesos necesarios para la validación dependerá de la complejidad del proceso o la magnitud del cambio. Un mínimo de 3 corridas o lotes consecutivos con resultados satisfactorios son necesarios para considerar validado el proceso.
  - 14.5.4 Los parámetros críticos deben ser controlados y monitoreados durante los estudios de validación.

14.5.5 Las instalaciones, sistemas y equipos a utilizar deben haber sido calificados y los métodos analíticos deben estar validados.

14.5.6 El personal que participe en las actividades de validación debe haber sido capacitado y calificado de manera apropiada.

#### 14.6 Validación de la limpieza.

14.6.1 La validación de la limpieza debe realizarse con el fin de confirmar la efectividad de un procedimiento o método de limpieza.

14.6.2 La validación debe reflejar los patrones actuales de uso del equipo. Si varios productos son procesados en el mismo, y éste es limpiado usando el mismo proceso, puede usarse un producto representativo para la validación o el criterio del "peor caso". Esta selección puede estar basada en la solubilidad y dificultad de limpieza y los cálculos de los límites residuales en base a una combinación de la concentración, toxicidad y estabilidad. Los límites establecidos o criterios de aceptación deben ser alcanzables y verificables.

14.6.4 Deben utilizarse métodos analíticos validados cuyo límite de detección y cuantificación sea lo suficientemente sensible para detectar y cuantificar el nivel aceptable establecido del residuo o contaminante.

14.6.5 Requieren ser validados los procedimientos de limpieza para superficies del equipo que tienen contacto con el producto, así como las áreas.

14.6.6 Los intervalos entre el uso y la limpieza así como limpieza y reuso deben validarse. Los intervalos y métodos de limpieza deben determinarse.

14.6.7 Deben realizarse tres corridas consecutivas del procedimiento de limpieza con resultados satisfactorios para demostrar que el método está validado.

14.6.8 Los productos que simulan las propiedades fisicoquímicas de las sustancias a ser eliminadas pueden utilizarse excepcionalmente en lugar de las sustancias mismas, siempre que tales sean tóxicas o peligrosas.

#### 14.7 Métodos analíticos.

14.7.1 Deben ser validados de acuerdo a un protocolo aprobado, los métodos analíticos usados para:

14.7.1.1 Evaluación de materias primas

14.7.1.2 Evaluación de producto a granel, en proceso y terminado

14.7.1.3 Validaciones

14.7.2 En el caso de métodos farmacopeicos para producto procesado o producto terminado deberá realizarse pruebas que demuestren la aplicabilidad del método a su producto e instalaciones.

14.7.3 Cualquier cambio en un método analítico validado debe ser sometido al proceso de control de cambios.

14.7.4 Los métodos analíticos usados para medir los parámetros críticos de procesos o de validación de limpieza, deben ser validados antes de cualquier estudio de validación.



#### 14.8 Sistemas computacionales

14.8.1 Deben validarse los sistemas y aplicaciones computacionales relacionados con:

14.8.1.1 Transferencias de materiales y producto

14.8.1.2 Disposición de materiales y producto

14.8.1.3 Control de procesos y análisis

14.8.1.4 Control de sistemas críticos

#### 14.9 Sistemas críticos

14.9.1 Deben validarse al menos los siguientes sistemas críticos:

14.9.1.1 Agua

14.9.1.2 Aire (comprimido y ambiental)

14.9.1.3 Vapor limpio

#### 14.10 Proveedores

14.10.1 Se consideran validados siempre y cuando:

14.10.1.1 Hayan sido aprobados de acuerdo a lo descrito en el numeral 9.2 de este proyecto de norma oficial mexicana.

14.10.1.2 Exista evidencia documentada del desempeño histórico del proveedor en cuanto a la calidad de cada uno de los insumos suministrados.

14.10.1.3 Se lleve a cabo una auditoría a sus instalaciones de acuerdo al numeral 17 de este proyecto de norma oficial mexicana, que demuestre que cuenta con un Sistema de Calidad.

14.10.1.4 Se lleve a cabo un estudio estadístico entre los resultados proporcionados por el proveedor en su Certificado de Análisis y los resultados obtenidos en el laboratorio, para demostrar equivalencia.

14.10.2 Previa autorización de la Secretaría de Salud se podrá llevar a cabo una reducción en el número de análisis o pruebas analíticas, siempre y cuando los proveedores de estos insumos estén validados.

#### 14.11 Mantenimiento del estado validado.

14.11.1 Se debe garantizar el mantenimiento del estado validado mediante la verificación del cumplimiento de los siguientes sistemas y programas de soporte:

14.11.1.1 Sistema de control de cambios

14.11.1.2 Sistema de calibración

14.11.1.3 Programa de mantenimiento preventivo

14.11.1.4 Sistema de calificación de personal

14.11.1.5 Sistema de auditorías técnicas

14.11.1.6 Sistema de desviaciones

14.11.2 Cuando haya cambios significativos a los programas y sistemas mencionados debe llevarse a cabo una recalificación o revalidación.

14.11.3 Debe definirse la vigencia de las calificaciones y las validaciones en los protocolos correspondientes.

- 14.11.4 La vigencia de la CE y las validaciones no puede ser mayor de cinco años, al término de la cual debe llevarse a cabo la recalificación de desempeño o revalidación.”<sup>10</sup>

En la *Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998, Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos*, se indica que se requiere control del personal, equipo, instalaciones, documentación, materiales, así como de todas las etapas del proceso de fabricación.

Su punto 20 habla de Validación:

- “20.1. Los procesos deben ser validados con base en protocolos que tomen en cuenta las etapas críticas de fabricación del fármaco, equipo, condiciones de operación, limpieza, instalaciones y personal.
- 20.2. El grado y alcance de la validación dependerá de la naturaleza y complejidad del producto y proceso involucrado.
- 20.3. Los equipos de fabricación deben ser calificados de acuerdo con protocolos que tomen en cuenta su diseño, construcción, instalación y operación.
- 20.4. La documentación relativa a los estudios de validación debe estar completa, ordenada y disponible, incluyendo la evidencia que demuestre la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de las etapas críticas del proceso.
- 20.5. Debe existir un sistema de control de cambios que regule las modificaciones que puedan afectar la calidad del producto o la reproducibilidad del proceso, o ambos, para que en su caso se efectúe la validación.”<sup>14</sup>

La *Norma Oficial Mexicana NOM-176-SSA1-1998. Requisitos sanitarios que deben cumplir los fabricantes y proveedores de fármacos utilizados en la elaboración de medicamentos de uso humano*, menciona en el punto 9, dedicado a los fabricantes de medicamentos que:

- “9.1. Los fabricantes de medicamentos además de cumplir con las disposiciones legales aplicables, deben:
- 9.1.1. Contar con un sistema de aseguramiento de la calidad mediante el cual se demuestre que los fármacos que adquiera cumplen con las disposiciones sanitarias aplicables.
- 9.1.2. Realizar estudios de control de calidad de sus proveedores que garanticen uniformidad en la calidad de los fármacos.

- 9.1.3. Conservar la evidencia documental de los estudios, análisis y evaluaciones que realice de los fármacos que utilice, de acuerdo a su proceso interno de control de calidad cuando menos un año después de la fecha de caducidad del medicamento.
- 9.1.4. Adquirir fármacos para la elaboración de medicamentos que hayan sido producidos con Buenas Prácticas de Fabricación de Fármacos y tengan un certificado de análisis original del fabricante que cumpla con las especificaciones de calidad indicada en la edición vigente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos. Cuando en ésta no aparezca la información podrá recurrirse a farmacopeas de otros países.”<sup>15</sup>

### *J. Legislación Internacional*

En Estados Unidos el Código Federal de Regulaciones (*Code of Federal Regulations CFR*) establece en su capítulo 21, partes 210 - buenas practicas de fabricación para la elaboración, procesamiento, empaque y distribución de medicamentos (*current good manufacturing practice in manufacturing, processing, packing, or holding of drugs*); y 211 - buenas practicas de fabricación para productos farmacéuticos elaborados (*current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals*), que:

#### “211.100 Procedimientos escritos

- (a) Deben escribirse procedimientos para la producción y diseño de control de procesos para asegurar que los medicamentos tengan la identidad, potencia, calidad y pureza que se supone poseen. Estos procedimientos escritos, incluyendo cualquier cambio, deben ser elaborados, revisados y aprobados por el personal apropiado y revisados y aprobados por el departamento de control de calidad.

#### 211.110 Muestreo y análisis de materiales en proceso y productos

- (b) Las especificaciones de la validación durante el proceso deben ser consistentes con las del producto final y deben derivarse de un promedio de procesos aceptable, cuya variabilidad debe estimarse en lo posible y ser determinada mediante la aplicación de un procedimiento estadístico apropiado. La inspección y análisis de las muestras deben garantizar que el producto final y los materiales en proceso están de acuerdo con las especificaciones.

#### 211.13 Control de la contaminación microbiológica

- (a) Deben establecerse y seguirse procedimientos escritos, diseñados para prevenir la presencia de microorganismos en productos farmacéuticos no estériles.

- (b) Deben establecerse y seguirse procedimientos escritos, diseñados para prevenir la contaminación microbiológica de productos que deben ser estériles. Tales procedimientos incluyen validación o cualquier proceso de esterilización.”<sup>16</sup>

La Farmacopea de Estados Unidos (*United States Pharmacopeia USP*) establece en su capítulo 116 la evaluación microbiológica de áreas limpias y medio ambiente controlado (microbiological evaluation of clean rooms and other controlled environments), que incluye apartados sobre:

1. Clasificación de las áreas limpias basado en conteos de partículas.
2. Programas de evaluación microbiológica para ambientes controlados.
3. Capacitación de personal
4. Factores críticos en el diseño e implementación de los programas de evaluación microbiológica.
5. Desarrollo de un plan de muestreo
6. Establecimiento de Alerta microbiológica y niveles de acción
7. Metodologías e instrumentación empleada para el muestreo microbiológico.
8. Medios y diluentes empleados.
9. Identificación de microorganismos aislados.
10. Evaluación operacional
11. Glosario de términos

En su capítulo 1225 se trata exclusivamente la validación de métodos, relacionado directamente con CRF 211.194(a)(2) y las guías de la Comisión Internacional de Armonización.<sup>17</sup>

La Comisión Internacional de Armonización (*International Conference on Harmonisation ICH*) es un proyecto entre las autoridades regulatorias de la Comunidad Europea, Japón y Estados Unidos, así como expertos de la Industria Farmacéutica, en las que se elaboran guías que recomiendan los requerimientos que deben cumplir la investigación y desarrollo de medicamentos.

Las guías de Calidad (Quality Q) consultadas para este proyecto son:

Validación Analítica (Analytical Validation)

Q2A Validación de procedimientos analíticos (Text on Validation of Analytical Procedures).

Consiste en la identificación de los parámetros de validación para una variedad de métodos analíticos.<sup>18</sup>

Q2B Validación de procedimientos analíticos: Metodología (Text on Validation of Analytical Procedures: Methodology).

Es una extensión de la guía anterior que incluye los datos que se necesitan, así como la interpretación estadística para la validación de los procedimientos analíticos.<sup>19</sup>

Buenas Prácticas de Fabricación (Good Manufacturing Practices)

Q7A Buenas Prácticas de Fabricación para principios activos farmacéuticos ([Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients](#)).

Aspectos técnicos de las Buenas Prácticas de Fabricación, así como requerimientos para los componentes de productos farmacéuticos.<sup>20</sup>

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La elaboración de un Plan Maestro de Validación cubrirá los requisitos aplicables de Buenas Prácticas de Fabricación para productos farmacéuticos para la calificación y validación de sistemas críticos, equipos de fabricación, equipo de laboratorio, métodos analíticos, limpieza y sanitización, áreas y procesos de fabricación.

El Plan Maestro de Validación establecerá el compromiso de la compañía con respecto al requerimiento regulatorio de validación, reconocido por las Autoridades Sanitarias.

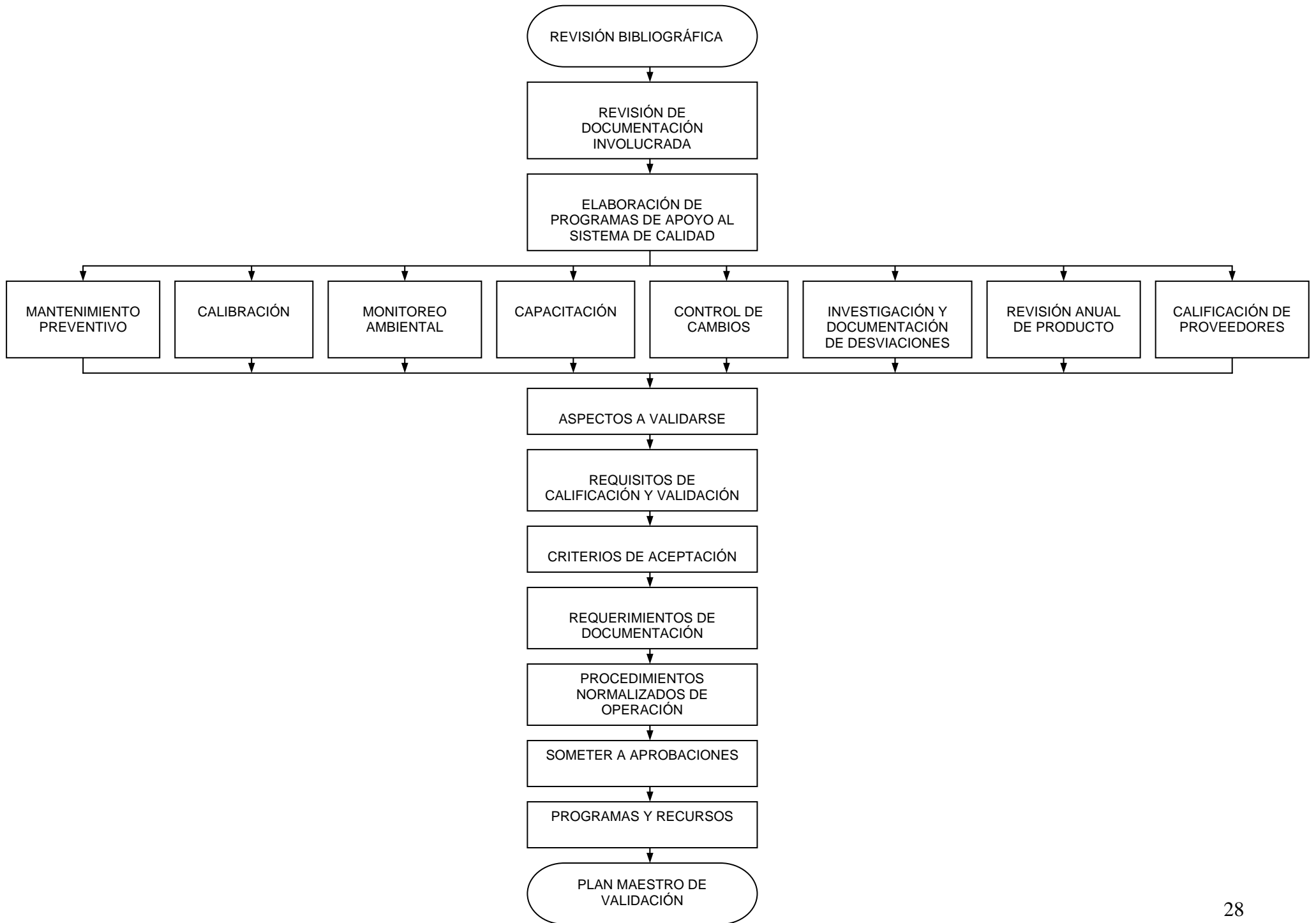
### III. OBJETIVOS

#### General

Elaborar el Plan Maestro de Validación de una planta farmacéutica de productos oftálmicos.

#### Particulares

- △ Definir la filosofía, lineamientos y estrategia que el laboratorio usará para llevar a cabo su Programa de Validación.
- △ Establecer los sistemas a validar, el programa de validación, las responsabilidades y los criterios de aceptación.
- △ Identificar los formatos de procedimientos y documentación a ser empleados.





## V. PROCEDIMIENTO

1. Revisión bibliográfica
2. Revisión de documentación involucrada
3. Elaboración de programas de apoyo al sistema de calidad:
  - a. Mantenimiento preventivo
  - b. Calibración
  - c. Monitoreo ambiental
  - d. Capacitación
  - e. Control de cambios
  - f. Revisión anual de producto
  - g. Investigación y documentación de desviaciones
  - h. Calificación de proveedores
4. Definir los aspectos a validarse
5. Establecer los criterios de aceptación
6. Identificar los requerimientos de documentación
7. Elaborar los Procedimientos Normalizados de Operación
8. Someter los documentos a revisión y aprobación
9. Elaborar el programa y establecer los recursos
10. Obtener el documento impreso del Plan Maestro de Validación

## VI. RESULTADOS

Se realizó tanto la revisión de documentación como de normatividad nacional e internacional y se elaboró el siguiente Plan Maestro de Validación:

**LABORATORIO S.A. DE C.V.**

**PLANTA DE FABRICACIÓN FARMACÉUTICA PARA  
PRODUCTOS OFTÁLMICOS**

**PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN**

Documento Preparado por: _____	Gerente de Control de Calidad y Validación
Documento Revisado por: _____	Gerente de Aseguramiento de Calidad
Documento Revisado por: _____	Gerente de Producción
Documento Revisado por: _____	Gerente de Investigación y Desarrollo

**Aprobaciones**

Documento Aprobado por: _____	Gerente de Operaciones de Calidad
Documento Aprobado por: _____	Director de Operaciones
Documento Aprobado por: _____	Director de Recursos Humanos
Documento Aprobado por: _____	Director de Logística
Documento Aprobado por: _____	Director de Finanzas
Documento Aprobado por: _____	Director Administrativo
Documento Aprobado por: _____	Director General

## **CONTENIDO DEL PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN**

### **APROBACIONES**

#### **1.0 INTRODUCCION**

- 1.1 ANTECEDENTES
- 1.2 OBJETIVO
- 1.3 ALCANCE

#### **2.0 DESCRIPCION DE PLANTA**

- 2.1 DESCRIPCION DE INSTALACIONES
- 2.2 SISTEMAS CRITICOS
- 2.3 FLUJO DE AIRE
- 2.4 FLUJO DE PERSONAL Y VISITANTES
- 2.5 FLUJO DE MATERIAS PRIMAS, MATERIALES DE EMPAQUE Y PRODUCTOS
- 2.6 FLUJO DE EQUIPO
- 2.7 DESCRIPCION DE PROCESOS

#### **3.0 ORGANIZACION Y RESPONSABILIDADES DE VALIDACION**

- 3.1 COMITE DE VALIDACION
- 3.2 ORGANIGRAMA DE LA COMPAÑÍA
- 3.3 RESPONSABILIDADES

#### **4.0 FILOSOFIA DE VALIDACION**

#### **5.0 ENFOQUE DE VALIDACION**

#### **6.0 PROGRAMAS DE SOPORTE**

- 6.1 PROGRAMA DE MANTENIMIENTO PREVENTIVO
- 6.2 PROGRAMA DE CALIBRACION
- 6.3 PROGRAMA DE MONITOREO AMBIENTAL
- 6.4 PROGRAMA DE CAPACITACION
- 6.5 CONTROL DE CAMBIOS
- 6.6 PROGRAMA DE REVISION ANUAL DE PRODUCTO
- 6.7 INVESTIGACION Y DOCUMENTACION DE DESVIACIONES
- 6.8 CALIFICACION DE PROVEEDORES

#### **7.0 ASPECTOS A SER VALIDADOS**

## **CONTENIDO DEL PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN (CONT.)**

### **8.0 REQUISITOS DE CALIFICACION Y VALIDACION**

- 8.1 CALIFICACIÓN DE DISEÑO
- 8.2 CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN
- 8.3 CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN
- 8.4 CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO
- 8.5 VALIDACION DE PROCESO
- 8.6 VALIDACION DE LIMPIEZA
- 8.7 VALIDACION DE METODOS ANALITICOS
- 8.8 REVALIDACION

### **9.0 CRITERIOS DE ACEPTACIÓN**

- 9.1 CRITERIOS DE ACEPTACION GENERALES
- 9.2 CRITERIOS DE ACEPTACIÓN ESPECIFICOS

### **10.0 REQUERIMIENTOS DE DOCUMENTACION**

- 10.1 PROCEDIMIENTOS GENERALES
- 10.2 FORMATO DEL PROTOCOLOS DE CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN
- 10.3 FORMATO DEL INFORME DE CALIFICACION Y VALIDACIÓN
- 10.4 SISTEMA DE NUMERACIÓN DE DOCUMENTACION
- 10.5 SISTEMA DE ARCHIVO DE LA DOCUMENTACION

### **11.0 PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN**

### **12.0 PROGRAMA Y RECURSOS**

- 12.1 PROGRAMA
- 12.2 RECURSOS

## **1. INTRODUCCION**

### **1.1. ANTECEDENTES**

El objetivo de la Validación es producir evidencia documentada que provea de un alto grado de aseguramiento que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumpla sus especificaciones predeterminadas y atributos de calidad. Inherente e implícito en la definición de Validación, está el concepto de la interpretación y la aplicación apropiada de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) de cada sistema o subsistema, de tal forma que la planta, cuando opere a capacidad cumplirá con los requerimientos de BPF.

La Validación aplica a sistemas, procesos y programas los cuales dan soporte al proceso de fabricación. Una estrategia útil y efectiva para abordar el proyecto de compañía Programa de Validación es a través de la elaboración de un plan de trabajo que organice de manera sistemática todos los aspectos involucrados en la ejecución de las actividades comprendidas en las validaciones; a este plan de trabajo se le llama “Plan Maestro de Validación” (PMV). El cual es reconocido por las Autoridades Sanitarias como el compromiso de compañía con respecto al requerimiento regulatorio de Validación.

Beneficios del Plan Maestro de Validación.

El PMV es una herramienta valiosa en la planeación y la implementación del Programa de Validación. Lo más conveniente es que este documento sea preparado a la terminación del Diseño Conceptual del proyecto de la planta, o en su defecto, lo más temprano posible en la historia del proyecto. El PMV se utiliza para cumplir varios objetivos:

- Representan la base del Programa de Validación.
- Es un medio de introducción, familiarización y cumplimiento con los aspectos requeridos en las auditorías internas de calidad y las auditorías sanitarias oficiales.
- Establece el compromiso de compañía con respecto a la Validación.
- Permite la comunicación y familiarización internas al respecto del Proyecto.
- Es la base de la capacitación al personal sobre el contenido y alcance del Proyecto de Validación.
- Representa una herramienta de administración del seguimiento y del progreso del Proyecto.
- Establece los procedimientos básicos requeridos.
- Establece los protocolos básicos requeridos.
- Establece el alcance del programa general de trabajo, tiempos, recursos, actividades, etc.
- Permite dimensionar tiempos y costos, sobre la base de asignación de los recursos.
- Permite dimensionar la brecha entre la línea base actual y los objetivos a ser alcanzados.
- Permite la administración y planeación de los recursos humanos y financieros requeridos.
- Es el punto de partida de procesos controlados para un programa de Mejora Continua.
- Permite el aprovechamiento de los beneficios de operar con procesos validados con todas las ventajas que esto implica, desde el punto de vista de demostración de control de los procesos y sus ventajas de reducción de costos en cuanto a reprocesos, rechazos, tiempos muertos, quejas y devoluciones.
- El PMV describe los Programas de Soporte como auxiliares para mantener el estado de validación de los procesos, también representan la plataforma para el establecimiento de las BPF y su ejecución como base del Sistema de Calidad.
- La implementación de los protocolos para validar métodos analíticos, está diseñada para documentar y asegurar que los métodos son confiables, están bajo control y producen resultados lineales, exactos, repetibles, reproducibles, robustos y específicos. Tal y como se establece por los criterios de aceptación establecidos en el protocolo.

Por las razones señaladas anteriormente, el laboratorio, establecido como una planta farmacéutica dedicada a la fabricación rutinaria de medicamentos oftálmicos en formas farmacéuticas líquidas y semisólidas (ungüentos) considera de vital importancia contar con el PMV como punto de partida para llevar a cabo de manera integral sus actividades de validación.



## **1.2. OBJETIVO**

El propósito de este Plan Maestro de Validación es definir la filosofía, los lineamientos y la estrategia que el laboratorio usará para llevar a cabo su Programa de Validación.

*Estos lineamientos toman en cuenta los estándares regulatorios de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, asimismo considera los criterios establecidos por la Unidad de Calidad del laboratorio y las prácticas aceptadas por la industria farmacéutica*

En el Plan Maestro de Validación se definen los sistemas a validar, el Programa de Validación, las responsabilidades, los criterios de aceptación, se identifican los formatos de procedimientos y documentación a ser empleados. Se identifican los recursos necesarios y se propone el calendario general de las actividades de validación.

### **1.3. ALCANCE**

*El Plan Maestro de Validación comprende la fabricación comercial de los productos farmacéuticos del laboratorio y cubrirá los requisitos aplicables de Buenas Prácticas de Fabricación para productos farmacéuticos para la calificación y la validación de sistemas críticos, equipos de fabricación, equipo de laboratorio, métodos analíticos, limpieza y sanitización, áreas y procesos de fabricación. Los cuales están contenidos en la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos y en el sistema de cumplimiento interno de Buenas Prácticas de Fabricación de la compañía.*

## **2. DESCRIPCION DEL PROYECTO**

### **2.1. DESCRIPCION DE LAS INSTALACIONES**

Las instalaciones de fabricación farmacéutica se localizan en la planta del laboratorio. El edificio consta de dos niveles, la entrada a las áreas de fabricación se lleva a cabo una vez que el personal se ha vestido con la indumentaria de trabajo en los vestidores. Los vestidores se dividen en uno para hombres y uno para mujeres.

La fábrica se divide en tres secciones principales de producción, clasificadas de acuerdo a la naturaleza del principio activo:

- Fabricación de Productos Antibióticos
- Fabricación de Productos No Antibióticos
- Fabricación de Productos Corticosteroides

A su vez las instalaciones se dividen en dos secciones tomando como base el tipo de proceso que se efectúa en ellas; la primera está dedicada a la formulación de productos oftálmicos y la segunda está destinada para el llenado de dichos productos. En cada sección existen diferentes áreas para los diferentes tipos de procesos que se llevan a cabo:

- Formas farmacéuticas líquidas
- Formas farmacéuticas semisólidas (ungüentos)

En general la fábrica cuenta con áreas para llevar a cabo las operaciones de surtido, formulación, llenado aséptico, acondicionamiento y almacén. El pasillo principal también sirve como área de tránsito para los visitantes y proporciona la primera barrera para el control de acceso a las áreas de proceso. Para la localización de cada una de las instalaciones se debe incluir el Plano General de la Planta.

El flujo de aire en cada área se ha diseñado de tal manera que evite el riesgo de contaminación cruzada. Para más detalles acerca del flujo de aire se incluirá el Plano de Flujo de Aire de la Planta.

El alcance del presente Plan Maestro de Validación abarcará la calificación de las diferentes áreas de fabricación farmacéutica de la planta de acuerdo a su diseño. Las áreas que conforman la planta farmacéutica se enlistan a continuación:

- Área de Surtido. Que da servicio a las áreas de producción farmacéutica e incluye lo siguiente:
  - una central de pesadas para Productos No Antibióticos
  - un área dedicada al surtido de principios activos Antibióticos (“Antibióticos” no se refiere a beta lactámicos: penicilinas y cefalosporinas).
  - un área dedicada para el surtido de principios activos Corticosteroides
- Áreas de Servicio. Que dan soporte a las áreas de producción farmacéutica y constan de área para las siguientes operaciones:
  - Limpieza de equipos y materiales
  - Lavado de uniformes
  - Preparación de componentes de envase primario para su esterilización con óxido de etileno
  - Almacenamiento de componentes de envase primario estériles
  - Almacenamiento de materiales, uniformes y equipos
  - Procesos de esterilización

- Áreas de Formulación. Consta de áreas para llevar a cabo el mezclado de los componentes de la formulación para los siguientes tipos de productos:
  - No Antibióticos
  - Antibióticos
  - Corticosteroides
  
- Área Aséptica para el Llenado de Formas Farmacéuticas Líquidas Oftálmicas No Antibióticos. Incluye las siguientes:
  - Línea de Llenado No.1
  - Línea de Llenado No. 1-A
  
- Área Aséptica para el Llenado de Formas Farmacéuticas Líquidas Oftálmicas Antibióticos. Incluye las siguientes:
  - Línea de Llenado No. 2
  - Línea de Llenado No. 2-A
  
- Área Aséptica para la Formulación y el Llenado de Formas Farmacéuticas Semisólidas Oftálmicas (Ungüentos) Antibióticos. Incluye la siguiente:
  - Línea de Formulación y Llenado No. 3
  
- Área Aséptica para el Llenado de Formas Farmacéuticas Líquidas Oftálmicas Corticosteroides. Incluye la siguiente:
  - Línea de Llenado No. 4
  
- Área de Acondicionamiento Secundario. Incluye las operaciones de acondicionamiento secundario de todos los productos oftálmicos en sus formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.

## **2.2. SISTEMAS CRITICOS**

Los Sistemas Críticos se calificarán con base en la prioridad del área de servicio. Los Sistemas Críticos de la planta que se considerarán en este documento son los siguientes:

- Sistema de Agua Purificada
- Sistema de Agua Potable
- Sistema de Generación de Vapor
- Sistema de Inyección y Extracción de Aire
- Sistema de Aire Comprimido

## **2.3 FLUJO DE PERSONAL Y VISITANTES**

Todo el personal de la planta y los visitantes ingresa a las instalaciones de producción a través de la entrada a la planta. El personal entra primero a su locker respectivo, se cambia la ropa de calle por el uniforme de trabajo e ingresa a su área de trabajo por la entrada a la planta. Para más detalles acerca del flujo de personal se debe incluir el Plano de Flujo de Personal en la Planta.

## **2.4 FLUJO DE MATERIAS PRIMAS, PRODUCTO EN PROCESO Y PRODUCTO TERMINADO**

Las materias primas se reciben en el Almacén, se muestrean y se colocan en Cuarentena. Las materias primas una vez aprobadas se transportan a través del pasillo del Almacén al área de Surtido en la cual se lleva a cabo el pesado y la verificación del peso, la cual se documenta en la Orden de Fabricación del lote a fabricar.

Las materias primas se transfieren al cubículo de surtido apropiado, se surten y se almacenan en el área de órdenes surtidas. A solicitud, los recipientes que contienen las materias primas surtidas para un lote se transfieren al área de proceso respectiva a través del pasillo principal de Producción. En el área de Pesado las materias primas pesadas se verifican y posteriormente se transfieren al cuarto donde se lleva a cabo la primera etapa del proceso. El flujo de las etapas del proceso debe seguirse tal como corresponda a cada línea de productos. El flujo de los materiales en proceso permite que las instalaciones de fabricación se dividan en tres operaciones principales: Formulación, llenado y acondicionamiento secundario.

Todos los líquidos oftálmicos y los ungüentos ya envasados deben pasar a lo largo de la banda de acondicionamiento para su operación de acondicionamiento final a través de una esclusa. El producto final debe transferirse al Almacén a través del pasillo principal de acceso a Acondicionamiento.

El producto posteriormente se transfiere de las líneas de Acondicionamiento al Almacén.

Los componentes del sistema envase-cierre como frascos de plástico, insertos, tapas de plástico y tubos de aluminio deben solicitarse al Almacén. Deben distribuirse en bolsas de plástico a un área de almacenamiento dentro de Producción antes de someterlos al proceso de esterilización con óxido de etileno. Una vez que los elementos del sistema envase-cierre se esterilizan se transfieren al área aséptica de llenado. Los frascos llenos se colectan en bolsas de plástico y de ahí se transfieren a las líneas de Acondicionamiento y finalmente al Almacén donde permanece hasta que es liberado para distribución.

## **2.5 FLUJO DE EQUIPO DE FABRICACION**

Se tienen dos categorías de equipos de proceso: móvil y fijo. El equipo móvil es aquel que se utiliza en diferentes cuartos de proceso y debe ser retirado del cuarto una vez que se ha concluido la etapa de proceso. El equipo móvil se lava en un área de lavado de equipo separada de los cuartos de fabricación. El equipo fijo es el que se localiza dentro del cuarto de proceso y ahí mismo se lava al finalizar la etapa del proceso. Una vez que los equipos tanto móviles como fijos se encuentran limpios deben tomarse las medidas necesarias para protegerlos durante su almacenamiento y transporte a las áreas en donde va a ser utilizado.

## **2.6 DESCRIPCION DEL PROCESO**

Se deben esquematizar los procesos por forma farmacéutica los cuales se refieren a:

- a. Soluciones oftálmicas (esquematizado en el diagrama 1)
- b. Suspensiones oftálmicas
- c. Ungüentos oftálmicos

**DIAGRAMA 1. DIAGRAMA DE FLUJO DE PROCESO DE SOLUCION OFTÁLMICA**

ETAPA DE FABRICACION		AREA	CLASE
PESADO DE MAT. PRIMAS	PESADO	SURTIDO	AREAS GENERALES
ESTERILIZACION DE MATERIALES CON VAPOR	ESTERILIZACION CON VAPOR	AREA DE AUTOCLAVES	AREAS GENERALES
ESTERILIZACION DE ENVASES PRIMARIOS CON OXIDO DE ETILENO	ESTERILIZACION CON OXIDO DE ETILENO		
PRODUCTO A GRANEL	MEZCLADO COMPONENTES FORMULA	MEZCLADO DE ANTIBIOTICOS	100 000
	FILTRACION	CUARTO DE LLENADO ASEPTICO # 2 ANTIBIOTICOS (FUERA DEL MODULO DE FLUJO LAMINAR)	10 000
LLENADO ASEPTICO DEL PRODUCTO	LLENADO (VELOCIDAD DE MAQ: APROX. 4 000 FRASCOS/HORA)	CUARTO DE LLENADO ASEPTICO # 2 ANTIBIOTICOS (DENTRO DEL MODULO DE FLUJO LAMINAR)	100
	CUARENTENA	AREAS GENERALES DE ACONDICIONAMIENTO	AREAS GENERALES
PRODUCTO TERMINADO	ACONDICIONAMIENTO (ETIQUETADO Y SELLADO) LINEA # 1 (VELOCIDAD DE MAQ: APROX. 5 000 FRASCOS/HORA)		
	ACONDICIONAMIENTO (CAJA INDIVIDUAL Y COLECTIVA)		

### 3 ORGANIZACIÓN Y RESPONSABILIDADES DE VALIDACION

#### 3.1 COMITE DE VALIDACION

3.1.1 El Comité de Validación está integrado por personal clave del laboratorio, quienes representan a los diferentes departamentos involucrados en el Programa de Validación.

Los miembros del Comité de Validación se muestran en la Tabla 1:

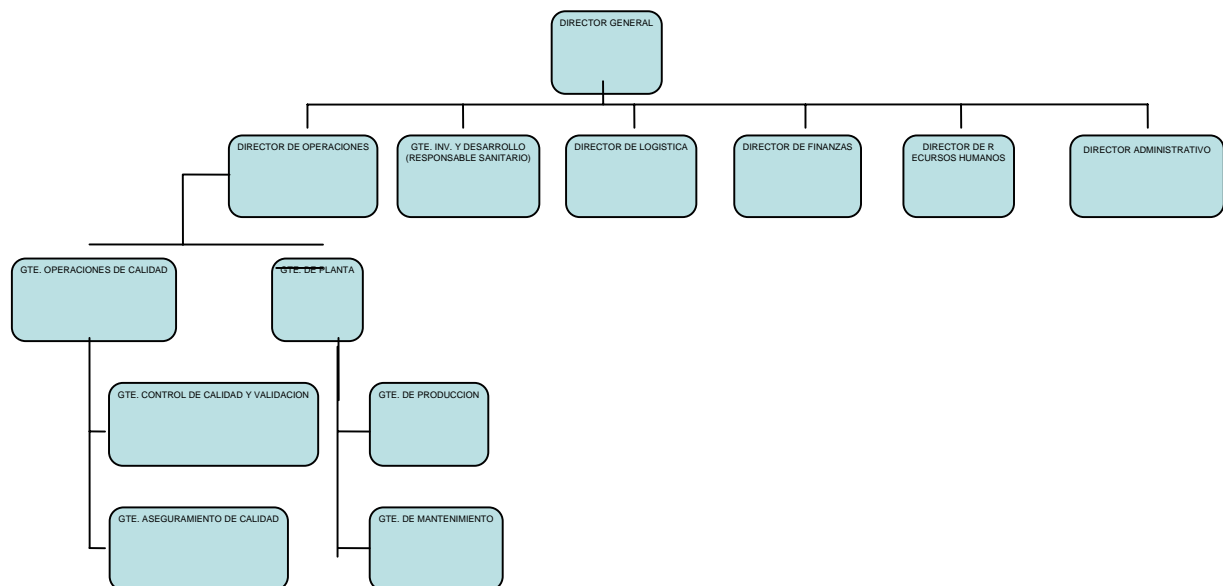
**TABLA 1. MIEMBROS DEL COMITÉ DE VALIDACIÓN**

POSICIÓN
Director de Operaciones
Gerente de Operaciones de Calidad
Gerente de Control de Calidad y Validación
Gerente de Investigación y Desarrollo (Responsable Sanitario)
Gerente de Mantenimiento
Gerente de Producción
Gerente de Aseguramiento de Calidad
Director de Recursos Humanos
Director de Logística

#### 3.2 ORGANIGRAMA DE LA COMPAÑÍA

3.2.1 El organigrama del laboratorio se muestra a continuación:

**DIAGRAMA 2. ORGANIGRAMA DE LA COMPAÑÍA**



### 3.3 RESPONSABILIDADES

#### 3.3.1 **Gerente de Control de Calidad y Validación**

- 3.3.1.1 Elaborar el Plan Maestro de Validación.
- 3.3.1.2 Estimar los recursos necesarios para la ejecución de este proyecto.
- 3.3.1.3 Preparar y coordinar el programa para la ejecución del Plan Maestro de Validación.
- 3.3.1.4 Administrar y coordinar el Programa de Calibración.
- 3.3.1.5 Administrar y coordinar el Programa de Validación de Métodos Analíticos
- 3.3.1.6 Proporcionar el personal necesario para la ejecución del Plan Maestro de Validación para las actividades de calificación y validación de los procesos involucrados.

#### 3.3.2 **Gerente de Aseguramiento de Calidad**

- 3.3.2.1 Revisar el Plan Maestro de Validación.
- 3.3.2.2 Administrar y coordinar el Programa de Procedimientos Normalizados de Operación.
- 3.3.2.3 Administrar y coordinar el Programa de Control de Cambios.
- 3.3.2.4 Administrar y coordinar el Programa de Revisión Anual de Producto.
- 3.3.2.5 Administrar y coordinar el Programa de Investigación y Documentación de Desviaciones.
- 3.3.2.6 Administrar y coordinar el Programa de Monitoreo Ambiental
- 3.3.2.7 Proveer del personal necesario para la ejecución del Plan Maestro de Validación para actividades de calificación y validación de los procesos involucrados.

#### 3.3.3 **Gerente de Mantenimiento.**

- 3.3.3.1 Administrar y coordinar el Programa de Mantenimiento Preventivo.
- 3.3.3.2 Proporcionar los documentos de Ingeniería, Dibujos, Procedimientos Normalizados de Operación Aplicables para la ejecución de la calificación de Sistemas Críticos, calificación de áreas y calificación de equipos de proceso
- 3.3.3.3 Proveer del personal necesario para la ejecución del Plan Maestro para actividades de calificación y validación de los procesos involucrados.

#### 3.3.4 **Gerente de Producción**

- 3.3.4.1 Revisar el presente Plan Maestro.
- 3.3.4.2 Proveer los PNOs aplicables para la ejecución de la calificación de equipo de proceso y todos aquellos involucrados en validación de proceso y de limpieza.
- 3.3.4.3 Proveer del personal necesario para la ejecución del Plan Maestro para actividades de calificación y validación de los procesos involucrados.

#### 3.3.5 **Gerente de Investigación y Desarrollo**

- 3.3.5.1 Revisar y aprobar el presente Plan Maestro.
- 3.3.5.2 Ejecutar el Programa de Validación de Métodos Analíticos.
- 3.3.5.3 Desarrollar los Métodos Analíticos aplicables a productos nuevos y su transferencia al Laboratorio de Control de Calidad.
- 3.3.5.4 Efectuar el escalamiento y Transferencia de Tecnología de productos nuevos.
- 3.3.5.5 Proveer del personal necesario para la ejecución del Plan Maestro para actividades de calificación y validación de los procesos involucrados.

#### 3.3.6 **Gerente de Operaciones de Calidad**

- 3.3.6.1 Aprobar el presente Plan Maestro.
- 3.3.6.2 Establecer las políticas de Control y Aseguramiento de Calidad para el cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación.
- 3.3.6.3 Negociar los recursos necesarios para la ejecución del Plan Maestro de Validación.



**3.3.7 Director de Logística**

3.3.7.1 Aprobar el presente Plan Maestro.

3.3.7.2 Aprobar el presente Plan Maestro.

3.3.7.3 Asegurar que la compra de principios activos, materias primas y materiales empleados para la fabricación de medicamentos se realice solamente a proveedores aprobados.

3.3.7.4 Administrar la Planeación de la producción.

3.3.7.5 Administrar las operaciones de recepción, surtido y almacenamiento de materiales, control de inventario y distribución de producto.

3.3.7.6 Coordinar el Programa de Calificación de Proveedores.

3.3.7.7 Proveer del personal necesario para la ejecución del Plan Maestro para actividades de calificación y validación de los procesos involucrados.

**3.3.8 Director de Recursos Humanos**

3.3.8.1 Administrar el Programa de Capacitación del Personal.

3.3.8.2 Reclutar personal calificado para la ejecución de este Plan Maestro.

3.3.8.3 Aprobar el presente Plan Maestro.

**3.3.9 Director de Operaciones**

3.3.9.1 Aprobar el presente Plan Maestro.

**3.3.10 Director de Finanzas**

3.3.10.1 Aprobar el presente Plan Maestro.

3.3.10.2 Aprobar los recursos financieros para la ejecución del Plan Maestro de Validación.

**3.3.11 Director Administrativo**

3.3.11.1 Aprobar el presente Plan Maestro.

3.3.11.2 Aprobar los recursos financieros para la ejecución del Plan Maestro de Validación.

**3.3.12 Director General**

3.3.12.1 Aprobar el presente Plan Maestro.

3.3.12.2 Autorizar los recursos financieros para la ejecución del Plan Maestro de Validación.

#### **4 FILOSOFÍA DE VALIDACIÓN**

4.1 Puesto que la calidad de un producto solo se puede verificar en la muestra evaluada, la calidad debe construirse a lo largo del proceso de fabricación, por consiguiente es necesario controlar aquellas fases del proceso que determinan la calidad del producto. A través del Programa de Validación, el laboratorio identificará el estado actual de esas fases y controlará los efectos que actúan sobre ellas, lo cual incrementará la probabilidad de que los productos cumplan sus especificaciones determinadas.

4.2 La validación requiere de la más rigurosa evaluación para proporcionar la evidencia documentada de que un proceso, sistema, equipo, método de prueba, etc. Se desempeña consistente y confiablemente, lo que significa que el proceso y las especificaciones del producto se cumplan bajo condiciones tanto de rutina como de reto.

4.3 De acuerdo al sistema de cumplimiento con Buenas Prácticas de Fabricación existen tres tipos de validación:

4.3.1 *Validación Prospectiva.*

La Validación Prospectiva es la que se realiza antes de que el producto salga a la venta y es normalmente la más aceptable.

4.3.2 *Validación Concurrente.*

La Validación Concurrente se aplica en forma simultánea a la fabricación comercial; en este caso el producto es distribuido para venta antes de concluir las actividades de validación.

4.3.2 *Validación Retrospectiva.*

La Validación Retrospectiva se basa en datos históricos junto con la información de los controles durante el proceso y con información del proceso y del control de cambios que se usa para juzgar el estado actual del proceso. Este tipo de validación es el menos empleado y se utiliza más bien como un apoyo a la Validación Concurrente.

## **5 ENFOQUE DE VALIDACION**

5.1 Puesto que la validación es parte integral del sistema de cumplimiento con Buenas Prácticas de Fabricación del laboratorio, será implementada cubriendo todas las áreas que puedan afectar la calidad del producto.

5.2 Esto incluye sistemas críticos, áreas, equipo de proceso y de laboratorio, métodos analíticos, procedimientos de limpieza y procesos de fabricación, de acuerdo a lo establecido en el presente Plan Maestro de Validación.

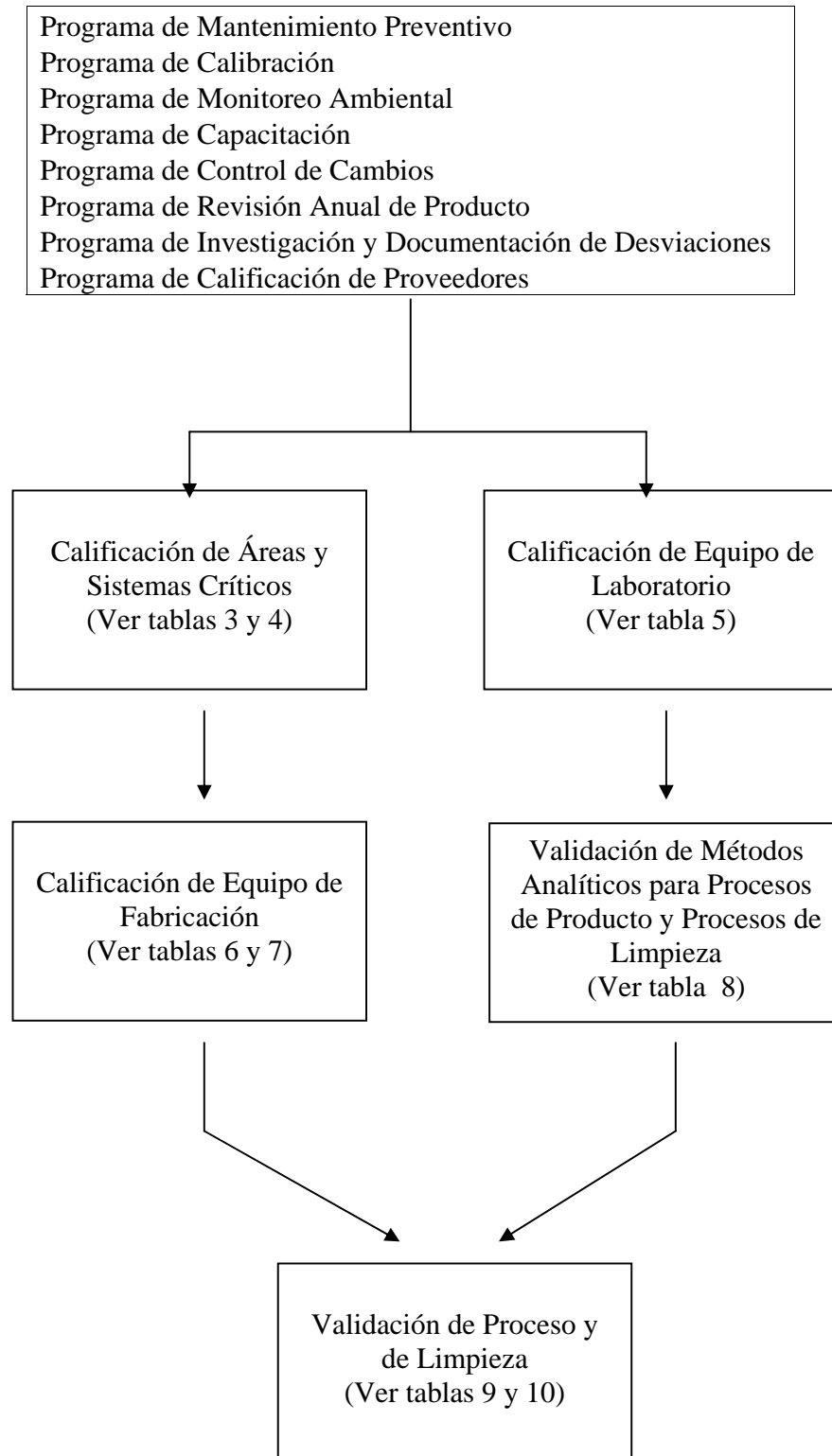
5.3 El enfoque que se seguirá para este Programa de Validación será el de Validación Concurrente para productos existentes y Validación Prospectiva para nuevos productos.

5.4 Con el objeto de asegurar el éxito de las actividades de validación se deben implementar los Programas de Apoyo al Sistema de Calidad y se debe establecer una secuencia adecuada de las actividades de calificación y validación. Estos Programas son los que se muestran en el Diagrama 3.

5.5 Los niveles de profundidad de la calificación y validación dependerán del aspecto en estudio de acuerdo a lo indicado en la Tabla 2.

5.6 La documentación incluirá la preparación de Protocolos de Calificación de Instalación, Calificación de Operación y Calificación de Desempeño, de Validación de Procesos, Validación de Limpieza y Validación de Métodos Analíticos, según aplique.

**DIAGRAMA 3. PROGRAMAS DE APOYO AL SISTEMA DE CALIDAD**



**TABLA 2. NIVEL DE CALIFICACION POR TIPO DE SISTEMA**

<b>EQUIPO / SISTEMA</b>	<b>CDi</b>	<b>CI</b>	<b>CO</b>	<b>CD</b>	<b>CA</b>	<b>VM</b>	<b>VP</b>	<b>VL</b>
<b>Sistemas Críticos</b>	X	X	X	X				
<b>Áreas</b>					X			
<b>Equipo de Laboratorio</b>		X	X					
<b>Equipo de Fabricación</b>		X	X	X <sup>(1)</sup>				X
<b>Métodos Analíticos</b>						X		
<b>Procesos de Fabricación</b>							X <sup>(1)</sup>	
<b>Procedimientos de Limpieza</b>								X

<sup>(1)</sup> La CD del Equipo de Fabricación se realizará simultáneamente durante la Validación de Proceso.

**CDi:** Calificación de Diseño  
**CO:** Calificación de Operación  
**CA:** Calificación de Areas  
**VP:** Validación de Proceso

**CI:** Calificación de Instalación  
**CD:** Calificación de Desempeño  
**VM:** Validación de Método  
**VL:** Validación de Limpieza

## **6 PROGRAMAS DE APOYO AL SISTEMA DE CALIDAD**

Para establecer un Programa de Validación exitoso es necesario establecer las bases de la validación antes de iniciar dicho programa.

La validación es una actividad que está basada en la reproducibilidad, consistencia y exactitud del equipo usado para el proceso o para medir el proceso; es por esto que entre los Programas de Soporte de la Validación se incluye al Mantenimiento Preventivo y a la Calibración, asimismo otros programas que conforman el Sistema de Aseguramiento de Calidad y los Programas de Mejora Continua como son el Monitoreo Ambiental, Control de Cambios, Investigación y Documentación de Desviaciones, PNOs, Capacitación y Revisión Anual de Producto.

Si alguno de estos programas no se toma en cuenta o no se sigue de manera adecuada, el estado validado no podrá garantizarse.

A continuación se resumen las características de cada uno de los Programas de Soporte de la Validación.

### **6.1 PROGRAMA DE MANTENIMIENTO PREVENTIVO**

6.1.1 El objetivo de este programa es asegurar el mantenimiento continuo de los requisitos mecánicos para la operación continua de todas las instalaciones de fabricación farmacéutica tal como está establecido por el laboratorio, en concordancia con las especificaciones del fabricante del equipo. El programa debe estar soportado por un PNO que describa las instrucciones a seguir para administrar un sistema de mantenimiento preventivo.

6.1.2 El Programa de Mantenimiento Preventivo debe incluir procedimientos para el mantenimiento preventivo de todos los equipos de proceso, de laboratorio, de las áreas y de los sistemas críticos

6.1.3 La política del programa de mantenimiento preventivo debe establecer los lineamientos y requisitos del programa y debe incluir al mantenimiento preventivo, a los servicios fuera de programa, mantenimiento de emergencia, requisitos de documentación, sistema de archivo y paro de actividades.

6.1.4 El Programa de Mantenimiento Preventivo también establece los procedimientos de sanitización para sistemas críticos tales como Agua Potable y Agua Desmineralizada. Los procedimientos especiales de sanitización, programas de regeneración y monitoreo deben formar parte del Programa de Mantenimiento Preventivo.

6.1.5 El departamento de Mantenimiento debe evaluar cualquier cambio en la operación o en los componentes mecánicos de los sistemas críticos por medio del Procedimiento de Control de Cambios. Debe asegurarse que cualquier cambio en los sistemas críticos se documente, revise y apruebe antes de ejecutar cualquier trabajo de reparación, de mantenimiento o cambios en el sistema.

### **6.2. PROGRAMA DE CALIBRACION**

6.2.1 El propósito de este programa es asegurar que se cuenta con todos los procedimientos de calibración de los instrumentos críticos y no críticos asociados con la fabricación, áreas, sistemas críticos y laboratorio.

6.2.2 El programa debe estar soportado por un PNO que describa las instrucciones a seguir para administrar el sistema de calibración.

6.2.3 El programa establecerá un sistema de clasificación e identificación de los instrumentos, los cuales se clasificarán como “críticos”, “no-críticos” y patrones de referencia.

6.2.4 Instrumentos Críticos. Son aquellos instrumentos cuyas mediciones están directamente relacionadas con la calidad del producto en cualquier etapa del proceso: operación, control y/o evaluación. Se usan para juzgar y documentar la operación de los sistemas y equipos y la calidad del producto. Los instrumentos críticos deben ser programados con una frecuencia de calibración conveniente.

6.2.5 Instrumentos No-críticos. Son todos aquellos instrumentos que no tienen efecto directo sobre el control o desempeño del equipo o sistema. Son utilizados como apoyo al procedimiento de fabricación, para mantenimiento o ingeniería y los laboratorios en aspectos del monitoreo del sistema indirectamente involucrado en la calidad del producto final. Los instrumentos no-críticos deben ser programados para su calibración con una frecuencia de 6 meses a 1 año dependiendo de su función y localización.

6.2.6 Patrones de Referencia. Son instrumentos o dispositivos usados para medir, probar, inspeccionar, certificar y/o examinar a los instrumentos críticos y no-críticos, los cuales determinan el cumplimiento con los valores de exactitud requerida con base en las especificaciones del instrumento. La exactitud requerida para los instrumentos patrón es de no menos de 2 veces la exactitud del instrumento a ser calibrado / certificado. Estos patrones deben ser calibrados / certificados con una trazabilidad directa al CENAM o/a estándares internacionales.

6.2.7 La calibración de los instrumentos debe ser parte de las actividades de la calificación de instalación y debe llevarse a cabo antes de la puesta en marcha del sistema o equipo. Todos los programas, los certificados y registros de calibración deben ser archivados de acuerdo al número de identificación del instrumento.

### **6.3 PROGRAMA DE MONITOREO AMBIENTAL**

6.3.1 Debe implementarse un programa de monitoreo ambiental con el objeto de asegurar que todos los puntos críticos en superficies de equipos y áreas se monitorean microbiológicamente con un método apropiado (por ejemplo hisopeo, exposición de placas, etc.).

6.3.2 Este programa debe aplicarse a todos los procesos, equipo involucrado y funciones del sistema. Deben mantenerse registros del monitoreo por cada área en los archivos correspondientes.

6.3.3 Este programa debe estar soportado por un PNO que describa las instrucciones a seguir para administrar el sistema de monitoreo ambiental.

### **6.4 PROGRAMA DE CAPACITACION**

6.4.1 Debe implementarse un programa de capacitación el cual asegure que el personal está capacitado en los PNOs aplicables a los procesos, equipos y funciones del sistema que sean de su responsabilidad. Deben mantenerse registros escritos de la capacitación en el expediente de cada persona. En el expediente también debe incluirse evidencia de la comprensión de los temas de capacitación.

6.4.2 El programa debe estar soportado por un PNO que describa las instrucciones a seguir para lo relacionado con la capacitación.

6.4.3 Debe existir un programa documentado para la capacitación y entrenamiento del personal en las funciones que le sean asignadas y en lo referente a PNO's. Este programa debe indicar como mínimo: contenido, participantes, frecuencia y constancia de realización

## **6.5 PROGRAMA DE CONTROL DE CAMBIOS**

6.5.1 Una vez que un sistema o un proceso ha sido validado, cualquier modificación o cambio debe documentarse de acuerdo al PNO del Programa de Soporte de Control de Cambios.

6.5.2 Debe realizarse una evaluación antes de cualquier cambio para determinar el impacto del cambio sobre la validación y si es que aplica una revalidación como consecuencia del mismo. Todas las solicitudes de Control de Cambios deben ser archivadas y el archivo debe ser revisado anualmente para detectar cualquier cambio no reportado.

6.5.3 Si hubiera cambios no reportados, debe iniciarse una investigación que incluya una evaluación de la necesidad de revalidación.

## **6.6 PROGRAMA DE REVISION ANUAL DE PRODUCTO**

6.6.1 La revisión anual de producto es un programa que tiene como propósito monitorear el estado de la calidad de cada producto fabricado en el laboratorio, a través de la administración, seguimiento y evaluación de los diferentes indicadores de calidad.

6.6.2 El estado de validación de equipos y procesos está evidenciado directamente por los diferentes indicadores de calidad, por lo tanto este es un programa continuo que apoya al monitoreo del estado de validación sobre una base continua, eliminando la necesidad de revalidación periódica.

6.6.3 La revisión anual de producto en el laboratorio debe estar basada en un PNO que incluya la evaluación de los siguientes indicadores de calidad:

- 6.6.3.1 Resultados de Control de Calidad.
- 6.6.3.2 Resultados de pruebas en proceso.
- 6.6.3.3 Historial de Desviaciones.
- 6.6.3.4 Control de Cambios.
- 6.6.3.5 Historial de Rechazos.
- 6.6.3.6 Revisión de Materiales.
- 6.6.3.7 Quejas de Clientes.
- 6.6.3.8 Investigaciones Formales de Resultados Fuera de Especificaciones.
- 6.6.3.9 Cambios en los Métodos Analíticos.
- 6.6.3.10 Cambios en el Proceso, Excipientes y Materiales de Empaque.
- 6.6.3.11 Historial de Materias Primas Rechazadas.
- 6.6.3.12 Cumplimiento con las Especificaciones de Registro Sanitario.
- 6.6.3.13 Productos Devueltos y Recuperados.
- 6.6.3.14 Pruebas de Estabilidad.
- 6.6.3.15 Inspección de Muestras de Retención.
- 6.6.3.16 Validación – Revalidación.

6.6.4 Este programa puede incluir el uso de herramientas estadísticas para la evaluación de cada indicador de calidad.



## **6.7 INVESTIGACION Y DOCUMENTACION DE DESVIACIONES**

6.7.1 El propósito de este programa es administrar la investigación y la documentación de situaciones fuera de cumplimiento durante y posterior a la ejecución de las actividades de Validación.

6.7.2 El programa debe estar soportado por un PNO que describa las instrucciones a seguir cuando tales situaciones ocurran. Las listas de verificación de análisis de fallas deben formar parte de cada protocolo de calificación / validación, para asegurar que las deficiencias y acciones correctivas sean evaluadas adecuadamente antes de la conclusión de los estudios de calificación / validación.

6.7.3 El programa considera todos los elementos necesarios para la adecuada investigación y documentación de desviaciones:

6.7.3.1 Número de Folio.

6.7.3.2 Descripción:

6.7.3.2.1 qué pasó

6.7.3.2.2 cuándo pasó

6.7.3.2.3 cuál será la siguiente etapa.

6.7.3.3 Investigación:

6.7.3.3.1 determinar la causa raíz de la desviación

6.7.3.3.2 establecer el plan de acción correctivo

6.7.3.3.3 evaluar el efecto de la acción correctiva

6.7.3.3.4 efectuar la acción correctiva.

6.7.3.4 Conclusión:

6.7.3.4.1 evaluar el impacto de la variación y el efecto de la acción correctiva en el aspecto desviado

6.7.3.4.2 conclusión final.

6.7.3.5 Seguimiento de las Acciones Implementadas o Sugeridas:

6.7.3.5.1 evaluar el efecto de la acción preventiva.

## **6.8 PROGRAMA DE CALIFICACION DE PROVEEDORES**

6.8.1 El propósito de este programa es verificar que el proveedor sea capaz de cumplir con sus compromisos en cuanto a calidad, cantidad, servicio y precio con relación a los insumos ofrecidos.

6.8.2 Lograr una calidad constante es el resultado del conocimiento profundo de los requisitos que debe cumplir el producto final para lograr la satisfacción total de los clientes. Por esto mismo es de vital importancia que para lograr un producto de calidad, se conozcan estos requisitos y se incorporen a procesos que tengan como finalidad garantizar su cumplimiento.

6.8.3 Debido a que las materias primas y los materiales conforman la calidad del producto final, es necesario evaluar su nivel de calidad. De ahí la importancia de evaluar los insumos desde su origen.

6.8.4 El programa debe estar soportado por un PNO que describa las instrucciones a seguir para las actividades de calificación de proveedores.

6.8.5 Antes de iniciar la validación de los procesos de fabricación debe existir un proceso para la calificación de los proveedores que debe al menos cubrir los siguientes puntos o actividades:

6.8.5.1 Se debe contar con una lista de los proveedores aprobados con las materias primas y materiales de acondicionamiento que abastecen a la compañía.

6.8.5.2 Se debe seleccionar a los proveedores quienes sean candidatos para ser auditados como proveedores más importantes.

6.8.5.3 Se debe calificar a los proveedores seleccionados evaluando su comportamiento a lo largo del último año.

7. ASPECTOS A SER VALIDADOS O CALIFICADOS:

**TABLA 3. CALIFICACIÓN DE SISTEMAS CRITICOS**

SISTEMA	CDi	CI	CO	CD
Sistema de Agua Potable	X	X	X	X
Sistema de Agua Purificada	X	X	X	X
Sistema de Inyección y Extracción de Aire	X	X	X	X
Sistema de Vapor	X	X	X	X
Sistema de Aire Comprimido	X	X	X	X

**Notas:** CDi = Calificación de Diseño  
CO = Calificación de Operación

CI = Calificación de Instalación  
CD = Calificación de Desempeño

**TABLA 4. CALIFICACIÓN Y CLASIFICACIÓN DE AREAS (CA)**

AREA	CA	CD	VL	RC	CLASE
Área de Formulación de No Antibióticos	X	X	X	X	100,000
Área de Formulación de Antibióticos	X	X	X	X	100,000
Área Aséptica de Llenado de No Antibióticos (Línea No. 1)	X	X	X	X	100
Área Aséptica de Llenado de No Antibióticos (Línea No. 1-A)	X	X	X	X	100
Área Aséptica de Llenado de Antibióticos (Línea No. 2)	X	X	X	X	100
Área Aséptica de Llenado de Antibióticos (Línea No. 2-A)	X	X	X	X	100
Área Aséptica de Formulación y Llenado de Ungüentos (Línea No. 3)	X	X	X	X	100
Área Aséptica de Formulación y Llenado de Corticosteroides (Línea No. 4)	X	X	X	X	100
Área Aséptica de Formulación y Llenado de Uni-dosis	X	X	X	X	100
Área Aséptica de Pruebas de Esterilidad (Laboratorio de Microbiología)	X	X	X	X	100
Áreas de Acondicionamiento	X				

**Notas:** CA = Calificación de Área  
VL = Validación de Limpieza  
Clase = Límite de partículas de 0.5 micras y mayores/pie<sup>3</sup>

CD = Calificación de Desempeño  
RC = Recalificación

**TABLA 5. CALIFICACION DE EQUIPO DE LABORATORIO**

<b>EQUIPO</b>	<b>CLAVE</b>	<b>UBICACIÓN</b>	<b>CI</b>	<b>CO</b>	<b>CD</b>
Aparato para humedad KF	CQ-04	Control Químico	X	X	
Aparato punto de fusión I	CQ-05	Control Químico	X	X	
Cámara para estabilidades	CQ-12	Control Químico	X	X	X
Cromatógrafo de Líquidos I	CQ-15	Control Químico	X	X	X
Cromatógrafo de Líquidos II	CQ-16	Control Químico	X	X	X
Cromatógrafo de Gases	CQ-17	Control Químico	X	X	X
Espectrofotómetro II	CP-09	Aseguramiento de Calidad	X	X	X
Espectrofotómetro II	CQ-38	Control Químico	X	X	X
Espectrofotómetro III	CQ-25	Control Químico	X	X	X
Refrigerador I	CQ-37	Control Químico	X	X	X
Refrigerador	CM-13	Microbiología	X	X	X
Polarímetro	CQ-35	Control Químico	X	X	
Potenciómetro I	CQ-36	Control Químico	X	X	
Potenciómetro II	CM-12	Microbiología	X	X	
Campana de flujo laminar	CM-04	Microbiología	X	X	X
Autoclave	CM-01	Microbiología	X	X	X
Autoclave	CM-09	Microbiología	X	X	X
Estufa de Cultivo I	CM-07	Microbiología	X	X	X
Estufa de Cultivo II	CM-08	Microbiología	X	X	X

**Notas:** CI = Calificación de Instalación  
CO = Calificación de Operación  
CD = Calificación de Desempeño

**TABLA 6. CALIFICACIÓN DE EQUIPO DE FABRICACION DE PRODUCTOS OFTALMICOS**

<b>EQUIPO</b>	<b>No. IDENTIFICACION <sup>1</sup></b>	<b>UBICACION</b>	<b>CI</b>	<b>CO</b>	<b>VL</b>
Tanque de Formulación de 400 L	TQPNA	Formulación de No Antibióticos	X	X	X
Tanque de Formulación de 400 L	TQPNA	Formulación de No Antibióticos	X	X	X
Tanque de Formulación de 400 L	TQPCT	Formulación de Corticosteroides	X	X	X
Tanque de Formulación de 200 L	TQPNA	Formulación de Antibióticos	X	X	X
Tanque de Formulación de 100 L	TQPAT	Formulación de Antibióticos	X	X	X
Tanque de Formulación de 100 L	TQPAT	Formulación de Antibióticos	X	X	X
Tanque de Formulación de 50 L	TQPAT	Formulación de Antibióticos	X	X	X
Tanque de Formulación de 30 L	TQPAT	Preparación de Filtración de Antibióticos	X	X	X
Tanque de Formulación de 30 L	TQPAT	Preparación de Filtración de Antibióticos	X	X	X
Tanque de Formulación de 200 L	TQPCT	Formulación de Corticosteroides	X	X	X
Tanque de Formulación de 200 L	TQPNA	Formulación de No Antibióticos	X	X	X
Tanque de Formulación de 100 L	TQPNA	Formulación de No Antibióticos	X	X	X
Tanque de Formulación de 1300 L	TQPAT	Formulación de Antibióticos	X	X	X
Tanque de Formulación de 1200 L	TQPNA	Formulación de No Antibióticos	X	X	X
Tanque de Formulación de 2000 L	TQPNA	Formulación de Antibióticos	X	X	X
Tanque Presurizado para Filtración de 200 L	TQPFT	Área Aséptica de Llenado	X	X	X
Tanque de Preparación de 400 L	TQPNA	Área Aséptica de Llenado de No Antibióticos	X	X	X
Tanque de Preparación de 50 L	TQPNA	Formulación de No Antibióticos	X	X	X
Tanque Presurizado para Filtración Millipore de 10 L	TQPNA	Preparación de No Antibióticos	X	X	X
Tanque de Preparación de 8 L (A)	TQPNA	Área Aséptica de Llenado de No Antibióticos	X	X	X

**TABLA 6. CALIFICACIÓN DE EQUIPO DE FABRICACION DE PRODUCTOS OFTÁLMICOS (CONT.)**

<b>EQUIPO</b>	<b>No. IDENTIFICACION <sup>1</sup></b>	<b>UBICACION</b>	<b>CI</b>	<b>CO</b>	<b>VL</b>
Tanque de Preparación de 8 L (B)	TQPNA	Área Aséptica de Llenado de No Antibióticos	X	X	X
Tanque de Preparación de 8 L (C)	TQPNA	Área Aséptica de Llenado de No Antibióticos	X	X	X
Tanque de Preparación de 400 L	TQPAT	Formulación de Antibióticos	X	X	X
Tanque de Preparación de 400 L	TQPAT	Formulación de Antibióticos	X	X	X
Agitador	AGPTG	Área de Fabricación	X	X	X
Agitador de propela	AGPIA	Área de Fabricación	X	X	X
Agitador	AGPMU	Área de Fabricación	X	X	X
Agitador Chico	AGPCH	Área de Fabricación	X	X	X
Agitador	AGPFM	Área de Fabricación	X	X	X
Molino Coloidal	MCPFM	Área de Fabricación	X	X	X
Molino Coloidal	MCPFM	Área de Fabricación	X	X	X
Autoclave	AUTFA	Área de Fabricación	X	X	
Cámara de esterilización por oxido de etileno	CEOEF	Área de Fabricación	X	X	
Agitador Chico	AGPCH	Área de Fabricación	X	X	X

1. Corresponde al No. de identificación del Programa de Mantenimiento.

**Notas:** CI = Calificación de Instalación  
CO = Calificación de Operación  
VL = Validación de Limpieza

**TABLA 7. CALIFICACIÓN DE EQUIPO DE ACONDICIONAMIENTO DE PRODUCTOS OFTÁLMICOS**

<b>EQUIPO</b>	<b>No. IDENTIFICACION<sup>1</sup></b>	<b>UBICACION</b>	<b>CI</b>	<b>CO</b>
Llenadora de Frascos Macruz	MAPAC-L-1	Línea de Acondicionamiento No.1	X	X
Etiquetadora Newman	MEPAC-L-1	Línea de Acondicionamiento No.1	X	X
Máquina de Termoencogimiento y Sellado Marbug	MVPAC-L-1	Línea de Acondicionamiento No.1	X	X
Llenadora de Frascos Macruz	MAPAC-L-2	Línea de Acondicionamiento No.2	X	X
Etiquetadora Newman	MEPAC-L-2	Línea de Acondicionamiento No.1	X	X
Máquina de Termoencogimiento y Sellado Marbug	MVPAC-L-2	Línea de Acondicionamiento No.2	X	X
Llenadora de Frascos Macruz	MAPAC-L-3	Línea de Acondicionamiento No.3	X	X
Etiquetadora Herma	MEPAC-L-3	Línea de Acondicionamiento No.3	X	X
Máquina de Termoencogimiento y Sellado Marbug	MVPAC-L-3	Línea de Acondicionamiento No.3	X	X
Encartonadora Minipaquina	MEPAC-L-3	Línea de Acondicionamiento No.3	X	X
Encelofanadora Omega	MEPAC-L-3	Línea de Acondicionamiento No.3	X	X
Codificadora	IPPAC-01	Area de Acondicionamiento	X	X
Codificadora Domino, Codebox, Auto Z	MIPAC-02	Area de Acondicionamiento	X	X
Codificadora Domino, Codebox	MIPAC-03	Area de Acondicionamiento	X	X
Codificadora Morico, Stampee M570	MIPAC-04	Area de Acondicionamiento	X	X
Codificadora Morico, Stampee M570	MIPAC-05	Area de Acondicionamiento	X	X
Codificadora Sato M-8400	MIPAC-06	Area de Acondicionamiento	X	X

1. Corresponde al No. de identificación del Programa de Mantenimiento.

**Notas:** CI = Calificación de Instalación

CO = Calificación de Operación

**TABLA 8. VALIDACION DE METODOS ANALITICOS PARA PRODUCTOS OFTÁLMICOS**

Principio Activo (Nombre genérico)	HPLC	UV- VIS	Gravi métrico	Titulaci ón	Microbio lógico (turbidi métrico)	Microbioló gico (difusión en agar)
Diclofenaco sódico	X					
Ácido sorbico	X					
Alcohol polivinilico				X		
Sulfato de atropina		X				
Clorhidrato de azelastina	X					
Ácido sórbico	X					
Fosfato sódico de dexametazona	X					
Sulfato de neomicina						X
Sulfato de polimixina B						X
Clorhidrato de fenilefrina	X	X				
Sulfato de neomicina						X
Sulfato de polimixina B						X
Clorhidrato de nafazolina		X				
Cloramfenicol	X	X			X	
Cloruro de sodio				X		
Cromoglicato de sodio	X	X				
Cloruro de sodio	X	X				
Fosfato sódico de prednisolona		X				
Sulfacetamida sódica	X	X				
Acetato de prednisolona	X	X				
Acetato de fluorometolona	X					
Fluoresceína sódica		X	X			
Sulfato de gentamicina						X
Cloruro de acetilcolina	X	X				
Manitol						
Maleato de timolol	X					
Maleato de timolol	X					
Hialuronato de sodio		X				
Ácido Borico				X		
Borato de sodio				X		
Apigenina		X				
Hidroxiopilmetilcelulosa		X				
Fosfato de antazolina		X				
Clorhidrato de nafazolina		X				
Clorhidrato de nafazolina		X				
Hidroxiopilmetilcelulosa		X				
Clorhidrato de nafazolina		X				
Clorhidrato de fenilefrina	X	X				



**TABLA 9. VALIDACION DE PROCESOS**

<b>PRODUCTO PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)</b>	<b>FORMA FARMACÉUTICA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diclofenaco sódico</li> <li>• Ácido sórbico</li> </ul>	Solución oftálmica
Alcohol polivinilico	Solución oftálmica
Sulfato de atropina	Solución oftálmica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clorhidrato de azelastina</li> <li>• Ácido sórbico</li> </ul>	Solución oftálmica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fosfato sódico de dexametazona</li> <li>• Sulfato de neomicina</li> <li>• Sulfato de polimixina B</li> <li>• Clorhidrato de fenilefrina</li> </ul>	Solución oftálmica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sulfato de neomicina</li> <li>• Sulfato de polimixina B</li> <li>• Clorhidrato de nafazolina</li> </ul>	Solución oftálmica
Cloramfenicol	Solución oftálmica
Cloramfenicol	Ungüento oftálmico
Cloruro de sodio	Solución oftálmica
Cloruro de sodio	Ungüento oftálmico
Cromoglicato de sodio	Solución oftálmica
Fosfato sódico de prednisolona	Solución oftálmica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sulfacetamida de sodio</li> <li>• Acetato de prednisolona</li> </ul>	Suspensión oftálmica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sulfacetamida de sodio</li> <li>• Acetato de prednisolona</li> </ul>	Ungüento oftálmico
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fosfato sódico de dexametazona</li> <li>• Clorhidrato de fenilefrina</li> </ul>	Solución oftálmica
Acetato de fluorometolona	Solución oftálmica
Sulfato de gentamicina	Solución oftálmica
Sulfato de gentamicina	Ungüento oftálmico
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cloruro de acetilcolina</li> <li>• Manitol</li> </ul>	Solución oftálmica
Maleato de timolol	Solución oftálmica
Hialuronato de sodio	Solución oftálmica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ácido bórico</li> <li>• Borato de sodio</li> </ul>	Solución oftálmica
Apigenina	Solución oftálmica
Hidroxipropilmetilcelulosa	Solución oftálmica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fosfato de antazolina</li> <li>• Clorhidrato de nafazolina</li> </ul>	Solución oftálmica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clorhidrato de nafazolina</li> <li>• Hidroxipropilmetilcelulosa</li> </ul>	Solución oftálmica
Clorhidrato de nafazolina	Solución oftálmica
Clorhidrato de fenilefrina	Solución oftálmica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fosfato sódico de dexametazona</li> <li>• Sulfato de neomicina</li> </ul>	Solución oftálmica

**TABLA 9. VALIDACIÓN DE PROCESOS (CONT.)**

<b>PRODUCTO PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)</b>	<b>FORMA FARMACÉUTICA</b>
Clorhidrato de pilocarpina	Solución oftálmica
Clorhidrato de pilocarpina	Solución oftálmica
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sulfato de polimixina B</li><li>• Sulfato de neomicina</li><li>• Gramicidina</li></ul>	Solución oftálmica
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sulfato de polimixina B</li><li>• Sulfato de neomicina</li><li>• Bacitracina</li></ul>	Ungüento oftálmico
Clorhidrato de tetracaina	Solución oftálmica
Clorhidrato de ciclopentolato	Solución oftálmica
Acetato de prednisolona	Solución oftálmica
Aciclovir	Ungüento oftálmico
Clorhidrato de ciprofloxacina	Solución oftálmica
Sulfacetamida de sodio	Solución oftálmica

**TABLA 10. VALIDACIÓN DE PROCESOS Y SU APLICACIÓN**

<b>PROCESO</b>	<b>APLICADO PARA</b>
Esterilización por calor húmedo	Materiales, equipo y uniformes
Esterilización por oxido de etileno	Envase primario
Llenado Simulado	Evaluación del proceso de llenado aséptico.

## **8 REQUISITOS DE CALIFICACION Y VALIDACION**

### **8.1 CALIFICACION DE DISEÑO (CDi)**

8.1.1 La CDi proporciona la evidencia documentada que demuestra que el equipo, sistema o instalación han sido diseñados de acuerdo con los requisitos funcionales del proceso y en cumplimiento con las Buenas Prácticas de Fabricación.

8.1.2 La CDi debe estar documentada en un protocolo formal e incluir una descripción detallada del sistema, requisitos del proceso, capacidades, materiales de construcción entre otros y cualquier otra información pertinente acerca de cada componente del equipo o sistema.

8.1.3 Las formatos de trabajo de la CDi describen los aspectos a evaluar durante la calificación que son necesarios para considerar el equipo, sistema o instalación como calificado a nivel de diseño, esto incluirá la verificación de los aspectos requeridos para demostrar que el equipo, sistema o instalación han sido diseñados conforme a los requisitos del proceso y en cumplimiento con las Buenas Prácticas de Fabricación.

Los formatos de trabajo deben ser elaborados con el propósito de documentar que el equipo o sistema está de acuerdo a lo descrito en la documentación de diseño.

8.1.4 Un protocolo de CDi documenta y refiere la evaluación que se menciona (cuando aplica) y/o registra en formatos de trabajo lo siguiente aunque no se limita a:

- 8.1.4.1 Objetivo
- 8.1.4.2 Alcance
- 8.1.4.3 Responsabilidades
- 8.1.4.4 Bibliografía
- 8.1.4.5 Documentación aplicable
- 8.1.4.6 Descripción del sistema
- 8.1.4.7 Procedimiento de calificación
- 8.1.4.8 Criterios de aceptación
- 8.1.4.9 Identificación de componentes
- 8.1.4.10 Verificación de servicios
- 8.1.4.11 Localización de equipo
- 8.1.4.12 Verificación de condiciones ambientales
- 8.1.4.13 Material de construcción
- 8.1.4.14 Requisitos preliminares de mantenimiento
- 8.1.4.15 Procedimientos preliminares de operación y limpieza.

### **8.2 CALIFICACION DE INSTALACION (CI)**

8.2.1 La CI determina que el sistema tal como está instalado cumple con los requisitos de diseño, planos, especificaciones, recomendaciones del fabricante y/o requisitos del usuario.

8.2.2 Esta sección debe ser parte de un protocolo formal e incluirse una descripción detallada del sistema, nombre del fabricante, número de modelo y de serie, capacidades, materiales de construcción y cualquier otra información pertinente acerca de cada parte del equipo que compone al sistema.

8.2.3 Se incluye una lista de instrumentación, los PNOs aplicables requeridos para la operación, mantenimiento preventivo y calibración, los cuales se deben identificar como parte de la CI.

8.2.4 Los formatos de trabajo de la CI deben estar diseñadas para documentar que el equipo está instalado como lo describe la documentación de diseño. También, incluido como parte del protocolo, se deben encontrar los documentos de verificación específicos para los requerimientos de instalación, como los formatos de trabajo de motores, verificación de servicios y formatos de trabajo de calibración de instrumentos. Estos documentos deben ser empleados para verificar y documentar la instalación del equipo.

8.2.5 Un protocolo de CI documenta y refiere las pruebas que se mencionan (cuando aplica) y/o registra en formatos de trabajo lo siguiente aunque no se limita a:

- 8.2.5.1 Objetivo
- 8.2.5.2 Alcance
- 8.2.5.3 Descripción del Sistema
- 8.2.5.4 Identificación de Componentes
- 8.2.5.5 Verificación de Servicios
- 8.2.5.6 Localización de Equipo
- 8.2.5.7 Verificación de Condiciones Ambientales
- 8.2.5.8 Lista de Materiales en Contacto con los Productos
- 8.2.5.9 Lista de Verificación de Repuestos, Refacciones y Lubricantes
- 8.2.5.10 Documentación de PNOs
- 8.2.5.11 Especificaciones de partes Críticas y Manuales (si se tienen disponibles)
- 8.2.5.12 Programa de Mantenimiento Preventivo
- 8.2.5.13 Documentación de Calibración.

### **8.3 CALIFICACION DE OPERACION (CO)**

8.3.1 Las pruebas de CO están diseñadas para determinar que el equipo o sistema opera tal como se especifica y cumple los requerimientos de diseño para el control de los parámetros de operación. Esto se realiza cuando aún no se ha introducido producto al equipo o sistema.

8.3.2 Los PNOs son revisados con el propósito de establecer su aplicabilidad al equipo, proceso o sistema con el cual se pretende que cumpla el PNO. Las pruebas de CO pueden no necesariamente seguir los requerimientos de las etapas de proceso, en cambio, están diseñadas para establecer una línea base de desempeño para el uso. Con el fin de asegurar que el sistema puede hacer lo que se espera que haga, y para utilizar esta información para resolución de problemas futuros.

8.3.3 En el caso de servicios, las pruebas se deben de efectuar para determinar que el sistema sirve adecuadamente a todos los usuarios, aún en condiciones del “peor caso”.

8.3.4 También en el protocolo de CO se incluye la verificación de la operación del sistema o equipo computarizado, según aplique.

8.3.5 Un protocolo de CO documenta y refiere las pruebas que se mencionan (cuando aplica) y/o registra en formatos de trabajo lo siguiente aunque no se limita a:

- 8.3.5.1 Objetivo
- 8.3.5.2 Verificación de Controles y Válvulas
- 8.3.5.3 Verificación en Caso de Falla de Energía
- 8.3.5.4 Pruebas Funcionales Específicas
- 8.3.5.5 Verificación de la Capacitación
- 8.3.5.6 Pruebas Operacionales
- 8.3.5.7 Verificación de Alarmas y Microcircuitos

8.3.5.8 Verificación de la Capacidad del Sistema.

8.3.6 La CI y la CO quedarán documentadas en protocolos independientes.

### 8.3.7 CALIFICACION DE OPERACIÓN DE SISTEMAS DE AGUA

8.3.7.1 Para CO en sistemas de servicio de Agua se establecerán y se ejecutarán las siguientes pruebas, como parte de las actividades de verificación de una calificación típica:

8.3.7.1.1 Verificación de Bombas

8.3.7.1.2 Verificación de Controles de Temperatura

8.3.7.1.3 Presión

8.3.7.1.4 Verificación de toda la Tubería

8.3.7.1.5 Verificación de la Calidad del Agua de Proceso.

## 8.4 CALIFICACION DE DESEMPEÑO (CD)

8.4.1 Se preparará un protocolo por separado para la CD para aquellos sistemas o equipos que requieran este nivel de calificación.

8.4.2 El programa de pruebas de CD está diseñado para determinar que el equipo o sistema funciona tal como se especifica y cumple los requerimientos de diseño para el control de los parámetros de operación en periodos de monitoreo extensivo o dentro del marco de los requerimientos de los productos a ser manufacturados utilizando estos equipos o sistemas.

8.4.3 Las pruebas de CD se basarán en los requerimientos de proceso para cada equipo a ser monitoreado. Para el Sistema de Agua se efectuarán pruebas para los atributos de calidad establecidos en el protocolo, para un mínimo de 4 semanas de todos los puntos de muestreo del sistema (puntos de muestreo de pre-tratamiento y puntos de uso). Una vez concluidas las pruebas de CD para los Servicios Críticos cada sistema será liberado, para posteriormente efectuar sobre una base menos frecuente, un programa de pruebas reducidas para cada sistema dentro de los sistemas de operación del laboratorio.

## 8.5 VALIDACION DE PROCESO (VP)

8.5.1 Se preparará un protocolo por separado para la CD para aquellos sistemas o equipos que requieran este nivel de calificación.

8.5.2 La VP consiste en tres lotes fabricados empleando la Orden e Instrucciones de Fabricación vigentes aprobadas (los principios activos y sus formas farmacéuticas se muestran en la tabla 9).

8.5.3 Se toman muestras en las distintas etapas del proceso y se analizan para las características específicas de calidad del producto. En base a un plan de muestreo de validación que es mas riguroso que los planes desarrollados para el monitoreo rutinario de la calidad. El Protocolo de Validación de Proceso hará referencia entre otros aspectos, a lo siguiente:

8.5.3.1 Diagrama de proceso.

8.5.3.2 El orden de adición de los ingredientes.

8.5.3.3 Todos los pasos del proceso a ser monitoreados.

8.5.3.4 Parámetros críticos de proceso a ser monitoreados y sus límites.

8.5.3.5 El plan de muestreo y su programa.

8.5.3.6 Las herramientas de evaluación estadística a ser empleadas para el análisis de los datos.

8.5.3.7 Las especificaciones del producto y sus límites como criterios de aceptación.

8.5.3.8 Evaluación de la estabilidad del producto.

## **8.6 VALIDACION DE LIMPIEZA (VL)**

8.6.1 El enfoque de VL se establece basado en los procedimientos de limpieza de equipo y/o mecanismos de limpieza. Los procedimientos refieren la tecnología utilizada para la limpieza y cualquier equipo mecánico que se requiera por la tecnología. La inspección visual del equipo después de la aplicación del procedimiento de limpieza también es requerida como parte de las revisiones a los PNOs. Cada equipo de proceso tendrá un PNO de limpieza, el cual hará referencia a todos los aspectos de limpieza del equipo así como sea aplicable para cada familia de productos (ver tabla 10).

8.6.2 Los protocolos de validación de limpieza deben ser desarrollados para mostrar que el PNO de limpieza establecido, limpiará de manera efectiva y consistente la unidad para la cual está diseñado.

8.6.3 El protocolo de validación de limpieza tendrá como uno de sus objetivos demostrar que el procedimiento puede retirar el nivel predefinido como aceptable de acarreamiento de principio activo de un producto que pueda ser acarreado al siguiente producto a ser procesado en ese mismo equipo mediante las determinaciones de principio activo residual correspondiente.

Se debe establecer el máximo nivel de acarreamiento en el criterio de aceptación, antes de que sea ejecutada la validación de limpieza.

8.6.4 Un segundo objetivo será demostrar que el procedimiento de limpieza aprobado pueda retirar cualquier residuo de detergente mediante las determinaciones de detergente residual correspondientes, donde aplique.

8.6.5 El criterio de aceptación para establecer el nivel predefinido como aceptable de acarreamiento de principio activo de un producto y/o de detergente que pueda ser acarreado se debe establecer basado en la actividad farmacológica, toxicidad, teratogenicidad y/o cualquier otra característica aplicable al producto a al detergente.

8.6.6 Una vez realizada la limpieza con el acarreamiento respectivo de los residuos químicos y físicos que corresponden a partículas no viables, se debe verificar que las superficies quedan con el nivel predefinido como aceptable de reducción o eliminación de partículas viables. Por lo que una vez aplicados los agentes sanitizantes se deberá verificar mediante una evaluación microbiológica que se cumple el criterio de cuenta viable preestablecida.

8.6.7 Los PNOs de limpieza deben hacer referencia con suficiente grado de detalle a los siguientes aspectos:

8.6.7.1 Programa de limpieza.

8.6.7.2 Procedimiento a ser usado.

8.6.7.3 Detergentes de limpieza, sus características y para qué productos o familia de productos será aplicable el detergente.

8.6.7.4 Eliminación de identificaciones de lotes previos.

8.6.7.5 Tipo y calidad del agua que será utilizada durante la limpieza.

8.6.7.6 Qué partes del equipo serán retiradas, reemplazadas o limpiadas siguiendo procedimientos específicos.

8.6.7.7 Los procedimientos adicionales o relacionados deben ser identificados.

8.6.7.8 Las áreas del equipo las cuales son más difíciles de limpiar.

8.6.7.9 Procedimiento de liberación de equipo para uso, incluyendo áreas y condiciones de almacenamiento según aplique.

- 8.6.7.10 Periodos máximos de tiempo entre la limpieza y el uso del equipo y entre el uso y la limpieza del equipo.
- 8.6.7.11 Descripción de la protección del equipo limpio antes de su uso.
- 8.6.7.12 El procedimiento debe reflejar la práctica actual.
- 8.6.7.13 Se debe de establecer la asignación de responsabilidades para las actividades de limpieza.

8.6.8 Los protocolos de validación de limpieza se prepararán en función de representar un desafío para los procedimientos de limpieza. La prueba de reto debe de desarrollarse para probar el “peor caso”, tanto en condiciones de limpieza como de la familia de productos a ser limpiados.

8.6.8 El Peor Caso de producto a ser limpiado está definido como el producto más difícil de limpiar sobre la base de sus componentes activos e inactivos.

El Peor Caso de familia se define como la familia de productos para los cuales la potencia del ingrediente activo o la estructura y actividad del compuesto químico, que cuando se encuentra presente en concentraciones significativas, pueda afectar la efectividad de otros ingredientes activos

8.6.10 Los resultados de las pruebas de hisopeo y/o muestras de enjuague se correlacionarán de acuerdo a lo que aplique. La información de la solubilidad y de los resultados de las pruebas de recuperación de los detergentes y de producto, se tendrán disponibles para desarrollar criterios de aceptación específicos para las pruebas.

8.6.11 Para el equipo de proceso de productos existentes, cada prueba se realizará por un mínimo de tres ocasiones y con tres diferentes operadores, con el fin de establecer la repetibilidad empleando lotes de producto y siguiendo el programa de producción establecido.

8.6.12 El programa de muestreo deberá estar basado en el equipo de proceso a ser validado, las áreas de ese equipo más difíciles de ser limpiadas en forma manual o automática (cuando aplique) y cuántas muestras se requerirán para ejecutar una comparación entre resultados de muestras de enjuague para detergente y resultados de muestras para retirar producto.

8.6.13 Se pueden emplear dos métodos de muestreo para la calificación; enjuague con solvente y el hisopeo de áreas de superficie específicas. El método de enjuague con solvente se puede emplear para muestrear todos aquellos sitios que no sea posible muestrear siguiendo el método de hisopeo.

Los resultados de ambos métodos de muestreo se compararán (donde aplique), con el fin de evaluar la efectividad del procedimiento de limpieza. Las muestras tomadas del enjuague final serán analizadas para la presencia de activo, detergente y/o agentes de limpieza químicos. Una muestra de hisopeo final se tomará después que la inspección visual haya quedado documentada, con el fin de verificar los resultados.

## **8.7 VALIDACION DE METODOS ANALITICOS (VM)**

8.7.1 Un método aceptable se debe basar en principios científicos apropiados, validados para el propósito intencionado y revalidado si es que las condiciones cambiaron de manera significativa. El trabajo de validación se debe realizar de acuerdo a los requerimientos de Buenas Prácticas de Fabricación.

8.7.2 Definiciones

8.7.2.1 Validación de Método Analítico:

Es la evidencia documentada que verifica y muestra que el método consistentemente es adecuado para su uso intencionado.

8.7.2.2 Método Compendial:

Es un método que se encuentra descrito en alguna farmacopea nacional como la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP) o la Farmacopea Británica (BP), etc. y/o publicaciones reconocidas internacionalmente como los Métodos Oficiales de Análisis publicados por la Asociación de Químicos Analíticos Oficiales (AOAC).

8.7.2.3 Exactitud:

Se define como la cercanía a la que se encuentra el resultado encontrado de coincidir en comparación con el valor que es el aceptado, ya sea como valor de referencia convencional o verdadero.

8.7.2.4 Precisión:

Es la medida del grado de repetibilidad de un método analítico bajo condiciones normales de operación.

8.7.2.5 Especificidad en Prueba de Identificación:

Es la capacidad de discriminar entre compuestos con estructuras cercanamente relacionadas.

8.7.2.6 Especificidad en Prueba de Ensayo de Impurezas:

Es el grado de resolución de los dos compuestos eluidos más cercanos.

8.7.2.7 Límite de Detección:

Es la concentración más baja de análisis que puede ser detectada pero no cuantificada en una muestra.

8.7.2.8 Límite de Cuantificación:

Es la concentración más baja de análisis que puede ser determinada o cuantificada en una muestra con precisión y exactitud aceptables, bajo las condiciones operacionales establecidas por el método.

8.7.2.9 Rango:

Es el intervalo entre los niveles inferior y superior de análisis que han sido demostrados que fueron determinados con precisión, exactitud y linealidad empleando el método como se encuentra escrito.

8.7.2.10 Linealidad del Método:

Es la capacidad de alcanzar resultados de prueba que son proporcionales de manera directa o a través del uso de una transformación matemática bien definida, o la concentración a analizar en una muestra dentro de un rango dado.

8.7.2.11 Robustez:

Es la capacidad del método para permanecer sin ser afectado en sus parámetros, debido a variaciones deliberadas pequeñas.

8.7.2.12 Repetibilidad:

Es el grado de reproducibilidad de los resultados de prueba obtenidos por el análisis de las mismas muestras bajo una variedad de condiciones consideradas como normales.

8.7.3 Alcance

Se provee de la siguiente guía general para definir cuándo se requiere de validación o revalidación de métodos:

8.7.3.1 Los nuevos métodos requieren de validación completa.

8.7.3.2 Los métodos compendiales requieren de comprobación analítica.

8.7.3.3 Los métodos Indicadores de Estabilidad requieren validación completa.

8.7.3.4 Cuando menos se requiere una revalidación parcial cuando se efectúe cualquier cambio significativo, ya sea en el método mismo o en el material a ser analizado, el cual podría razonablemente



esperarse que afectara los resultados obtenidos (por ejemplo cambios equipo o en proveedores de artículos críticos).

#### 8.7.4 Métodos Químicos

8.7.4.1 La validación del método de prueba se debe realizar donde el método será desempeñado de manera rutinaria. Los protocolos de validación de los métodos de prueba deben contener criterios de aceptación para el estudio. Estos criterios de aceptación deben estar basados en los datos de desarrollo analítico del método de prueba, si es que se tienen disponibles.

8.7.4.2 Previamente a la validación del método analítico, la calificación de instalación y la calificación de operación del equipo correspondiente, deben estar completadas de manera satisfactoria.

8.7.4.3 El tipo de método y su uso intencionado define cuáles parámetros necesitan ser investigados para una validación completa, de acuerdo a lo establecido en la Tabla 11

**Tabla 11. EVALUACION DE PARAMETROS EN VALIDACION DE METODOS ANALITICOS**

Parámetro de Desempeño Analítico	Categoría I	Categoría II		Categoría III	Categoría IV
	Cuantificación de Componentes Principales e Ingredientes Activos	Cuantificación de Impurezas y de Productos de Degradación	Pruebas de Límite de Impurezas y de Productos de Degradación	Método para determinación de Características de Desempeño	Pruebas de Identificación
Exactitud	Si	Si	*	*	No
Precisión	Si	Si	No	Si	No
Especificidad	Si	Si	Si	*	Si
Límite de Detección	No	No	Si	*	No
Límite de Cuantificación	No	Si	No	*	No
Linealidad	Si	Si	No	*	No
Rango	Si	Si	*	*	No
Robustez	Si	Si	Si	*	No
Repetibilidad	Si	Si	Si	*	No

\* Puede requerirse dependiendo de la naturaleza del método específico.

#### 8.7.5 Pruebas Microbiológicas

8.7.5.1 Sería prácticamente imposible validar de forma completa los procedimientos de prueba para cada microorganismo que pudiera ser objetable, por lo cual no es práctico validar las pruebas microbiológicas. Sin embargo, es recomendable asegurar que en las muestras sean neutralizadas las sustancias inhibitorias del crecimiento microbiano o sistema de conservadores.

8.7.5.2 Una muestra, la cual haya sido probada en el pasado reciente puede ser usada como un segundo control, especialmente si la composición de la preparación de referencia es diferente de aquella de la forma de dosificación.

#### 8.7.6 Revalidación y Control de Cambios

La revalidación por cambios puede aplicar a cambios en la materia prima que llega, en la fórmula de fabricación o en el método analítico. Ver sección para lineamientos generales de revalidación (Sección 8.6.6).

### **8.8 REVALIDACION (RV)**

8.8.1 La sección de revalidación de un Programa de Validación hace referencia a las guías a ser establecidas destacando los requerimientos para la revalidación de cualquier sistema calificado, equipo, proceso, procedimiento o método analítico. Las guías se dividen en las siguientes áreas principales:

- 8.8.1.1 Servicios Críticos.
- 8.8.1.2 Equipo (Servicios, Laboratorio, Proceso).
- 8.8.1.3 Procedimientos de Limpieza.
- 8.8.1.4 Métodos Analíticos.
- 8.8.1.5 Procesos de Fabricación.

8.8.2 Las siguientes son las guías para revalidación:

8.8.2.1 No existirá el requisito de revalidación de manera rutinaria para servicios críticos, equipo de laboratorio y métodos analíticos.

8.8.2.2 Se va a programar la revalidación para el proceso de esterilización.

8.8.2.3 Los servicios críticos y el equipo (de fabricación y de laboratorio) serán sometidos a revalidación solamente cuando los cambios en la operación tengan un impacto directo en la calidad del producto, cuando se realice un cambio mayor o cuando se efectúe una cantidad específica de cambios menores en los sistemas o equipos mencionados.

8.8.2.4 Los procedimientos de limpieza deben ser revalidados bajo un programa desarrollado para asegurar que la operación de limpieza se efectúa de manera consistente y repetible a lo largo de la vida del equipo.

8.8.2.5 El proceso de fabricación se revalidará cuando ocurran cambios en la formulación, cambios en proveedores de materiales y/o en parámetros críticos de control de proceso que impacten al proceso.

8.8.2.6 El programa de revalidación debe establecer que la ejecución del proceso será consistente e independiente del operador que desempeñe el trabajo. El programa incluirá lo siguiente:

- 8.8.2.6.1 El formato estándar de protocolo y contenido.
- 8.8.2.6.2 La frecuencia de revalidación.
- 8.8.2.6.3 Los requerimientos de formas y de documentación para realizar una revalidación completa.
- 8.8.2.6.4 El procedimiento que indique qué pasos se deben de seguir en caso de que se tengan problemas, tales como desviaciones a los criterios de aceptación del protocolo y cambios en los PNOs.

8.8.2.7 Adicionalmente al programa de revalidación, después de que se haya validado un proceso, cualquier modificación o cambio al equipo, sistema, procedimiento o proceso, el cambio debe ser documentado de acuerdo al Procedimiento de Control de Cambios aplicable.

8.8.2.8 Se debe efectuar una evaluación antes de realizar algún cambio o modificación al sistema, para determinar si es que se va a requerir una revalidación y la profundidad del esfuerzo de revalidación se debe determinar de acuerdo con la naturaleza del cambio. Todas las solicitudes de Control de Cambios para el sistema o proceso deberán ser archivadas y el expediente deberá ser revisado anualmente para evaluar la necesidad de revalidación.

8.8.2.9 La revalidación normalmente requiere de una evaluación menos rigurosa que la validación original. En el caso de una revalidación que de origen a resultados desfavorables, se debe efectuar una investigación y su documentación con el propósito de encontrar la causa de la falla y se debe de implementar un esquema completo de validación para confirmar el apego a los criterios de validación originales.

## **9 CRITERIOS DE ACEPTACION**

### **9.1 CRITERIOS DE ACEPTACION GENERALES**

#### **9.1.1 Calificación de Instalación.**

9.1.1.1 La Calificación de Instalación documenta que los sistemas como se encuentran instalados cumplen los requerimientos de los planos de diseño, las especificaciones y/o requisitos del usuario / recomendaciones del fabricante.

9.1.1.2 Con el fin de iniciar la Calificación de Instalación para un sistema o equipo, se deben establecer los Criterios de Aceptación Generales. La siguiente es una lista de Criterios de Aceptación Generales que se emplearán para calificar los sistemas o equipos.

9.1.1.2.1 El sistema debe de instalarse en cumplimiento con planos de ingeniería aprobados, especificaciones y/o manuales.

9.1.1.2.2 La documentación de Calificación de Instalación que debe de ser provista por el contratista de instalación será identificada en el protocolo aplicable y revisado para su corrección y completado durante la fase de Calificación de Instalación del proyecto.

9.1.1.2.3 Se debe describir claramente el equipo y su instrumentación así como el número de identificación del equipo, proveedor, modelo, capacidad, material y cualquier otra información relevante.

9.1.1.2.4 La instalación eléctrica y el cableado deben completarse de acuerdo con las especificaciones de diseño y el código de regulaciones nacional.

9.1.1.2.5 Los instrumentos deben estar calibrados de acuerdo a procedimientos aprobados y trazables a guías técnicas. También los instrumentos se deben clasificar como críticos y no críticos.

9.1.1.2.6 Los motores, agitadores y las bombas deben ser verificadas para una operación apropiada bajo condiciones de “no-carga”.

9.1.1.2.7 Las conexiones de tubería y equipo sometido a presión deben ser probados y certificados. Se requiere un equivalente al código ASME en tanques cuya presión de operación sea de 15PSIG o mayor, según aplique.

9.1.1.2.8 Las válvulas identificadas de acuerdo a los planos de instalación de tuberías y cualquier otra instrumentación debe ser identificada adecuadamente. Verificar que estas identificaciones hayan sido transferidas a su localización de campo apropiada.

9.1.1.2.9 El sistema de distribución de tuberías debe limpiarse, pasivarse y sanitizarse según aplique, de acuerdo a procedimientos aprobados. Estas operaciones deben ser documentadas para su evaluación de instalación.

9.1.1.2.10 Todas las áreas, equipo e instrumentos deben ser identificados apropiadamente y de acuerdo con la descripción y la identificación definida en los planos y especificaciones apropiados.

9.1.1.2.11 Los materiales de construcción deben cumplir con especificaciones.

9.1.1.2.12 Toda la documentación identificada como se requiere en el protocolo aprobado se debe obtener y archivar como se indica en el sistema de expedientes de CI/CO/CD que haya sido establecido para el proyecto.

9.1.1.2.13 El equipo y/o sistemas los cuales hayan sido calificados previamente (por ejemplo servicios de contratistas) solamente requieren una auditoria de la instalación.

Se deben identificar las refacciones recomendadas por el proveedor, documentar su localización y mantener listados para cada equipo y sistema.

9.1.1.2.14 Cada servicio, equipo o sistema debe tener un procedimiento de mantenimiento preventivo actualizado.

9.1.1.2.15 Todos los servicios críticos requeridos para este equipo están instalados de acuerdo a las especificaciones del fabricante del equipo y a los requerimientos del laboratorio.

9.1.1.2.16 Se debe de establecer un Control de Cambios en todo el equipo y sistemas en la planta desde el inicio de la Calificación de Instalación para cada artículo. Cualquier cambio hecho subsecuentemente al inicio de la Calificación de Instalación, se debe efectuar de acuerdo con el procedimiento de Control de Cambios del laboratorio.

## 9.1.2 Calificación de Operación.

9.1.2.1 Las pruebas de Calificación de Operación están diseñadas para demostrar que las unidades o sistemas operan como está especificado para cumplir con los requerimientos de diseño para los parámetros de operación y de control.

9.1.2.2 Estas pruebas se desempeñan antes de que el producto se procese en el equipo o sistema. En el caso de las etapas de proceso, se puede llegar a utilizar un placebo adecuado o agua durante las pruebas.

9.1.2.3 Las pruebas de Calificación de Operación no necesariamente pueden seguir las etapas de proceso. En lugar de esto, se establece una línea base de desempeño para proporcionar el aseguramiento de que el sistema puede operar como se espera que lo haga. En el caso de servicios críticos, las pruebas deben efectuarse para determinar que el sistema se debe completar antes de la Calificación de Desempeño o de Proceso.

9.1.2.4 La Calificación de Operación debe demostrar que los sistemas o el equipo opera consistentemente como está especificado, por medio del cumplimiento de los requisitos de diseño para parámetros tanto de operación como de control. Se utilizarán los siguientes Criterios de Aceptación Generales para probar la Calificación de Operación de cada sistema o equipo.

9.1.2.4.1 Todas las pruebas requeridas se deben realizar de acuerdo a protocolos o procedimientos aplicables.

9.1.2.4.2 Las condiciones ambientales provistas por medio de equipos automatizados, se deben de mantener dentro de los límites recomendados por el proveedor.

9.1.2.4.3 La instrumentación indicadora y de registro empleada para obtener los datos de prueba requeridos por el protocolo, debe estar calibrada de acuerdo a procedimientos aprobados y trazables a estándares o su equivalente.

9.1.2.4.4 Se deben desarrollar PNOs para asegurar una operación consistente dentro de los límites de los parámetros validados.

9.1.2.4.5 Todas las secuencias automatizadas, interlocks, alarmas, medidores de tiempo, instrumentos y controles deben de funcionar repetidamente de acuerdo al diseño del sistema.

9.1.2.4.6 Para sistemas controlados por un controlador lógico programable (o PLC), no se deben observar otros estados diferentes a aquéllos definidos por el programa.

### 9.1.3 Calificación de Desempeño.

9.1.3.1 La Calificación de Desempeño se lleva a cabo a sistemas y servicios críticos para asegurar la consistencia y/o efectividad de la operación.

9.1.3.2 La Calificación de Desempeño debe demostrar que la combinación de equipos y la ejecución del proceso produce consistentemente un producto que cumple con todos los atributos de calidad predeterminados. La duración del periodo de validación dependerá del sistema a ser validado, de su prioridad y de los recursos asignados.

9.1.3.3 Los siguientes Criterios de Aceptación Generales se emplearán para aprobar la Calificación de Desempeño de cada sistema o equipo de proceso o servicio crítico.

9.1.3.3.1 Todas las pruebas requeridas por protocolos aprobados se realizarán de acuerdo a ellos o a los procedimientos aplicables.

9.1.3.3.2 La instrumentación indicadora y de registro utilizada para obtener datos de prueba requeridos por los protocolos, deben estar calibrados de acuerdo a procedimientos aprobados.

9.1.3.3.3 Los parámetros de operación críticos (por ejemplo temperatura, presión, concentración, volúmenes, etc.) se deben mantener dentro de los límites establecidos por el laboratorio y los requerimientos definidos por la operación del proceso.

9.1.3.3.4 El producto final obtenido durante el periodo de validación debe cumplir todas las especificaciones de calidad del laboratorio.

### 9.1.4 Validación de Proceso.

9.1.4.1 La Validación de Proceso se realiza para las etapas de proceso críticas y para el equipo asociado. Se evaluarán un mínimo de tres lotes aceptables consecutivos de producto, para obtener el aseguramiento de la validación de proceso.

9.1.4.2 La Validación de Proceso debe demostrar que la combinación de equipos y la ejecución del proceso produce consistentemente un producto que cumple con todos los atributos de calidad predeterminados.

9.1.4.3 Los Criterios de Aceptación Generales que se emplearán para aprobar la Validación de Proceso de fabricación del producto, a continuación son los siguientes.

9.1.4.3.1 Todas las pruebas requeridas por protocolos aprobados se realizarán de acuerdo a ellos o a los procedimientos aplicables.

9.1.4.3.2 La instrumentación indicadora y de registro utilizada para obtener datos de prueba requeridos por los protocolos, deben estar calibrados de acuerdo a procedimientos aprobados.

9.1.4.3.3 Para procesos de fabricación, se efectuarán un mínimo de tres corridas de producción. La efectividad de las etapas de proceso será monitoreada y los datos obtenidos se revisarán y compararán con parámetros especificados. Los datos de estas corridas serán evaluados para asegurar un desempeño apropiado tanto del equipo como del proceso.

9.1.4.3.4 Los parámetros de operación críticos (por ejemplo temperatura, presión, concentración, volúmenes, etc.) se deben mantener dentro de los límites establecidos por el laboratorio y los requerimientos definidos por la operación del proceso.

9.1.4.3.5 Los parámetros de operación adicionales que deben ser monitoreados incluyen, pero no están limitados a los siguientes: velocidad de agitación y tiempo, tiempos de cada etapa, orden de adición y velocidades, rpm, temperatura de cada etapa y cualquier otro parámetro de proceso relevante, como sea apropiado.

9.1.4.3.6 El producto final fabricado durante las tres corridas del producto de validación, deben cumplir con todas las especificaciones de Control de Calidad del laboratorio.

9.1.4.3.7 Todas las materias primas y los componentes de empaque utilizados durante el estudio de validación, deben cumplir con las especificaciones de Calidad del laboratorio y deben ser aprobadas antes de su uso. Adicionalmente, estas materias primas serán identificadas en los protocolos de validación de proceso individuales.

#### 9.1.5 Validación de Limpieza.

9.1.5.1 La ejecución del procedimiento de Limpieza debe ser consistente con el procedimiento definido en un PNO escrito y aprobado.

9.1.5.2 Después de la ejecución del procedimiento de Limpieza, la inspección visual debe revelar que no existe ningún tipo de residuo de lotes previos.

9.1.5.3 La mayoría de los residuos de producto tienen un límite en donde no se observa ningún efecto. El criterio seleccionado para determinar los límites dependerá de la toxicidad, potencia y reactividad del residuo específico.

9.1.5.4 Los niveles aceptables de residuo para agentes de limpieza y sanitizantes debe ser de menor o igual a 1/1000 de la dosis tóxica o no más de 5ppm en la superficie total del equipo.

9.1.5.5 Los límites de residuos del principio activo están basados en el peor caso y debe estar fundamentado en lo siguiente: el ingrediente activo con la menor solubilidad en agua, el activo empleado en mayor concentración, el que sea más difícil de limpiar debido a su formulación o una combinación de estas características. Esta evaluación será hecha para cada producto incluido en el Programa de Validación.

9.1.5.6 Para productos semisólidos el límite establecido es de no más de 10mg/kg o 10ppm.

9.1.5.7 Para productos líquidos el límite es 1/1000 de la dosis terapéutica normal (máximo de 0.1% de la dosis mas pequeña del producto previo).

9.1.5.8 La fórmula específica para el cálculo de los residuos de producto será ilustrada en los protocolos individuales.

9.1.5.9 La absorbancia del agua del último enjuague contra el blanco debe ser de menor a igual de 0.03 a 210nm – 360nm.

9.1.5.10 La validación del proceso de limpieza se logra cuando se han efectuado tres pruebas consecutivas con resultados aceptables.

9.1.5.11 Los límites microbiológicos se presentan en la Tabla 12.

**TABLA 12. LIMITES MICROBIOLÓGICOS**

<b>TIPO DE MUESTRA</b>	<b>CUENTA BACTERIANA TOTAL</b>	<b>HONGOS Y LEVADURAS TOTALES</b>
Hisopos	50 UFC/25cm <sup>2</sup>	25 UFC/25cm <sup>2</sup>
Enjuague para Producto	5 UFC/mL	N/A
Enjuague para <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausentes en 50 mL	N/A
Enjuague para Coliformes Totales	Ausentes en 100 mL	N/A

## **9.2 CRITERIOS DE ACEPTACION ESPECIFICOS**

9.2.1 Los Criterios de Aceptación Específicos serán definidos en cada protocolo en particular.



## **10 REQUERIMIENTOS DE DOCUMENTACION**

### **10.1 PROCEDIMIENTOS GENERALES**

10.1.1 Todos los estudios de validación se realizarán de acuerdo a protocolos aprobados, los protocolos definirán el objetivo del estudio, el grupo responsable de efectuar cada aspecto del estudio, las pruebas funcionales, los procedimientos que deben de seguirse, los criterios para la aceptación de la de un sistema o proceso para su evaluación y la documentación requerida para dar soporte a la validación.

10.1.2 El protocolo de validación deberá ser firmado por el responsable de la validación, quien preparará el documento y con las aprobaciones del Comité de Validación.

10.1.3 Todo el trabajo de validación se desarrollará según se defina en protocolos aprobados y toda la documentación completada al mismo tiempo que se realiza el trabajo de campo. Todos los datos requeridos a ser registrados deben estar completos durante los trabajos de CDi, CI, CO, y CD y se deben de tomar las muestras según aplique, durante la ejecución de cada prueba.

10.1.4 Cualquier desviación o anomalía observada durante la ejecución del protocolo debe ser investigada y documentada.

10.1.5 Toda la documentación requerida (protocolos, hojas de registro de datos, copias de ordenes de compra, reportes de laboratorio, gráficas, etc.) deben ser archivadas en el expediente del Proyecto de Validación según se vayan generando durante las actividades de validación.

10.1.6 Todos los registros se deben efectuar con tinta negra permanente. El cambio en un dato o registro debe hacerse cruzando con una diagonal el dato y poniendo las iniciales de quien corrige y la fecha.

10.1.7 Los cambios en los valores de los resultados deben incluir una explicación del cambio. Se debe incluir en el protocolo una lista oficial de firmas de todas las personas autorizadas para registrar datos o información de validación. Todos los datos crudos originales se deben de mantener, incluyendo notas, datos de las libretas de laboratorio, capacitación en el uso de equipos y los registros de datos. La documentación que se haya generado durante los estudios que no sea válida por alguna razón, se debe mantener en el expediente.

10.1.8 Los estudios fallidos deben ser investigados y documentados y se les debe encontrar la causa raíz. Se requiere contar con la trazabilidad requerida para los estándares de calibración para todo el equipo utilizado.

10.1.9 Una vez terminado y aprobado el trabajo de campo, se deberá preparar un reporte que documente los resultados de los estudios de Calificación y Validación para el sistema. Esto incluirá la información y los datos de Calificación de Instalación, los datos y el análisis de la Calificación de Operación y de la Calificación de Desempeño del proceso, según sea requerido por cada protocolo. El reporte deberá ser revisado y aprobado por los miembros del Comité de Validación, quienes inicialmente aprobaron el protocolo.

### **10.2 FORMATO DE PROTOCOLOS DE CALIFICACION Y VALIDACION**

10.2.1 Los protocolos serán desarrollados de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Operación para la Preparación de Protocolos. El protocolo debe contener las siguientes secciones como mínimo:

10.2.1.1 Identificación. Debe contener número de protocolo, título, número de revisión y fecha de revisión.

10.2.1.2 Aprobación. Debe incluir el nombre, departamento, posición, firma y fechas del personal que aprueba el documento.

10.2.1.3 Índice. Indica las secciones principales incluidas en el documento y su localización (# Pág.).

10.2.1.4 Objetivo. Se define el propósito del estudio.

10.2.1.5 Responsabilidades. Define quienes se harán cargo de actividades específicas, ya sea a nivel individual o a nivel departamental del laboratorio para la ejecución, documentación y aprobación del estudio de validación.

10.2.1.6 Materiales y Equipo. Se describen los materiales y el equipo que serán utilizados durante las actividades de validación.

10.2.1.7 Referencias. Se mencionan los documentos, normas, procedimientos e información de referencia utilizados para la elaboración del protocolo de validación.

10.2.1.8 Descripción. Hace referencia al equipo, sistema, procedimiento o método que va a ser calificado, de acuerdo a manuales, procedimientos, especificaciones y planos. Esta sección puede incluir diagramas y tablas.

10.2.1.9 Plan de Muestreo y Pruebas. En esta sección se describen los muestreos, pruebas o verificaciones necesarias de acuerdo al propósito de lo que va a ser validado.

El plan de muestreo y pruebas debe considerar el procedimiento y los criterios de aceptación. El procedimiento debe describir los pasos a ser llevados a cabo para la ejecución del protocolo de validación.

En esta sección se describen los procedimientos a seguirse y los requerimientos durante las Calificaciones de Instalación, Operación y Desempeño y las Validaciones de Proceso, de Métodos Analíticos y de Limpieza.

Esto incluirá la compilación y documentación de diseño, la verificación de la instalación y las pruebas funcionales requeridas para demostrar que el sistema cumple con los criterios de aceptación pretendidos. Asimismo, todos los requerimientos de muestreo y pruebas se definirán en esta sección.

10.2.1.10 Investigación y Documentación de Desviaciones. Se debe de incluir un formato para la investigación y documentación de desviaciones, con el fin de documentar las desviaciones al protocolo. Estas actividades se realizarán de acuerdo con el PNO establecido vigente para este propósito.

10.2.1.11 Declaración sobre Modificaciones / Control de Cambios / Revalidación. Se presentará una breve discusión en torno a los requerimientos para la aprobación y revalidación debido a cambios realizados al sistema. De la misma forma se incluirá una declaración en esta sección, la cual mencione la frecuencia de revalidación rutinaria.

10.2.1.12 Anexos. Los anexos deben ser apropiadamente diseñados con el fin de que sean completados en su información con facilidad. Estos documentos deben incluir una identificación (trazable al protocolo), las pruebas a ser realizadas, los espacios para los registros de los resultados de las pruebas, los criterios de aceptación, la disposición, firma de las personas quienes realizaron y revisaron el documento.

### **10.3 FORMATO DEL INFORME DE CALIFICACION Y VALIDACION**

10.3.1 Una vez concluidos los requerimientos de los protocolos de calificación y de validación, se prepararán reportes de información resumida describiendo los resultados de cada fase del plan de pruebas. Los reportes deberán desarrollarse de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Operación para la Preparación de Reportes. El reporte debe contener las siguientes secciones como mínimo:

10.3.1.1 Carátula. La carátula debe contener título, número de reporte, número de revisión y fecha.

10.3.1.2 Aprobación. Debe incluir el nombre, departamento, posición, firma y fechas del personal que aprueba el documento.

10.3.1.3 Índice. Indica las secciones principales incluidas en el documento y su localización (# Pág.).

10.3.1.4 Introducción. Esta sección describe los antecedentes y explica la razón de la validación.

10.3.1.5 Descripción. El equipo, sistema, procedimiento o método que haya sido calificado será descrito como está después de que el estudio de calificación se haya realizado. Esta descripción debe incluir las desviaciones o discrepancias encontradas durante el estudio de calificación.

10.3.1.6 Análisis de Resultados. Se describe de manera breve el procedimiento seguido para validar el sistema o proceso y se presentan los resultados obtenidos. Cualquier desviación en términos del procedimiento o de los resultados en relación a lo que originalmente estaba definido en el protocolo es documentado y discutido, así como el impacto ocasionado en el estudio de validación.

10.3.1.7 Conclusión. Con base en los resultados que se hayan obtenido del estudio de validación, se establecen recomendaciones con respecto a la aceptabilidad del sistema, en relación a su uso intencionado.

### **10.4 SISTEMA DE NUMERACION DE DOCUMENTACION**

10.4.1 A cada protocolo le será asignado un número de protocolo único, tal como sea designado por PNO de Sistema de Numeración de Documentación del laboratorio.

10.4.2 Le será asignado un número de revisión de cero a todos los documentos nuevos. El número de revisión de cero permanecerá hasta que el documento haya sido aprobado. Cualquier revisión hecha a los documentos en borrador será vuelto a someter a aprobación enteramente con una nueva fecha de liberación para uso. Se le asignará un nuevo número de revisión cuando el protocolo haya sido aprobado, pero aún no haya sido ejecutado. Si ya se inició la ejecución del protocolo la revisión se debe efectuar por medio de un anexo al protocolo.

### **10.5 SISTEMA DE ARCHIVO DE LA DOCUMENTACION**

10.5.1 Se debe establecer un archivo para el Proyecto de Validación, el cual sea utilizado para almacenar todas las especificaciones, planos, literatura del fabricante y la documentación de soporte para las pruebas de validación. A la terminación del proyecto el archivo debe ser enviado al departamento a cargo de la documentación de validación. El archivo debe estar basado en el sistema de numeración de protocolos establecido.

## 11 PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACION

11.1 Es necesario elaborar, revisar y aprobar todos los procedimientos normalizados de operación involucrados en el proceso. En las Tablas 13 y 14 se presentan los PNOs de sistemas críticos y los de Programas de Soporte, respectivamente.

**Tabla 13. PNOs DE LOS SISTEMAS CRITICOS**

SISTEMA	OPERACIÓN	LIMPIEZA	SANITIZACION	MANTE-NIMIENTO PREVENTIVO
Sistema de Agua Potable	X	X	X	X
Sistema de Agua Purificada	X	X	X	X
Sistema de Vapor	X	X	X	X
Sistema de Inyección de Aire	X	X		X
Sistema de Extracción de Aire	X	X		X
Sistema de Aire Comprimido	X	X		X

**TABLA 14. PNOs DE LOS PROGRAMAS DE APOYO AL SISTEMA DE CALIDAD**

PROGRAMA	OPERACIÓN	LIMPIEZA	SANITIZACION
Programa de Mantenimiento Preventivo	X		
Programa de Calibración	X		
Programa de Monitoreo Ambiental	X	X	X
Programa de Capacitación	X		
Programa de Control de Cambios	X		
Programa de Revisión Anual de Producto	X		
Programa de Investigación y Documentación de Desviaciones	X		
Programa de Calificación de Proveedores	X		

## **12 PROGRAMA Y RECURSOS**

### **12.1 PROGRAMA**

12.1.1 El proyecto debe ser definido en un mayor detalle, incluyendo las prioridades establecidas por los requerimientos de producción. Este Plan Maestro y su programa deben ser revisados con el fin de incorporarles a estos documentos el detalle adicional que sea necesario.

12.1.2 El alcance global de las actividades de validación ha sido establecido por medio del presente Plan Maestro, la elaboración de los protocolos se coordinará y se llevará a cabo de acuerdo a lo dispuesto por el Comité de Validación del laboratorio.

12.1.3 Se estima que los protocolos de validación estarán concluidos de acuerdo a lo programado. Los borradores de los protocolos serán revisados por el Comité de Validación, se incorporarán los comentarios pertinentes y el documento final será circulado para la aprobación del Comité de Validación o a quienes el comité designe. El protocolo original aprobado será archivado en el Archivo del Proyecto y se emitirá una copia oficial autorizada para ser empleada como documento de trabajo.

12.1.4 Las actividades de campo deben empezar inmediatamente con la ejecución de la CI después de que el protocolo haya sido aprobado. La ejecución de la CO dará inicio una vez que las fases de CDi y CI hayan sido completadas, y la CD una vez que la fase de CO haya terminado.

12.1.5 Se elaborarán los informes de calificación al término de las actividades de la CDi CI, CO y la CD. Todos los informes de calificación serán revisados por el Comité de Validación o a quienes el comité designe.

12.1.6 Todas las desviaciones o discrepancias serán investigadas, resueltas y documentadas bajo el sistema establecido para Desviaciones tal como se indica en el protocolo respectivo de calificación / validación.

### **12.2 RECURSOS**

12.2.1 El enfoque para la ejecución del Plan Maestro para este proyecto está basado en el trabajo de equipo del Comité de Validación y los demás departamentos. El personal requerido para el desarrollo de las diferentes tareas será provisto por el laboratorio y por los servicios de contratistas externos.

12.2.2 Las actividades de campo darán inicio con un Responsable de Validación y un Líder del Proyecto de Validación conduciendo el trabajo del grupo de ejecución. El grupo de ejecución estará integrado de acuerdo con el programa y el número de sistemas en el cual trabajar.

12.2.3 El Responsable de Validación y el Líder del Proyecto de Validación se desempeñarán como coordinadores de todas las actividades de campo de CDi, CI, CO, CD, VP, VL y de VM. Una vez que se programen para iniciar las actividades de CO, el personal de operación empezará a involucrarse en el trabajo de validación.

## VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS

### 1. Introducción

Cumpliendo con las Buenas Prácticas de Documentación el Plan Maestro de Validación muestra un encabezado que indica el nombre de la compañía y el título del documento, presente en todas las páginas del original. Asimismo el documento cuenta con un número (que corresponde a un número de registro de documento interno), número de revisión, fecha de emisión y fecha de aprobación, distribuidos en el pie de página.

Todas las páginas del documento se encuentran numeradas, además de que cada una tiene impreso su número y la extensión total del mismo, con el propósito de tener un control y orden y de esta manera prevenir posibles confusiones o extravío.

En la primera parte del documento se especifica la participación de cada jefe de área, especificando tanto al personal encargado de elaborar el documento, como a los responsables de revisar y aprobar la edición en vigencia del mismo de tal forma que cada elemento de la organización se encuentre enterado de las actividades correspondientes y el resto del personal involucrado sepa quién realiza cada una de ellas.

El alcance y los objetivos como elementos esenciales del PMV son requeridos por la regulación sanitaria, de la misma forma sirven para definir el rumbo que seguirá el Programa de Validación, razón por la que se mencionan para su posterior evaluación con base en la prioridad del área de servicio.

El objetivo del PMV pone de manifiesto la filosofía, así como los lineamientos y la estrategia que la empresa hace suyos para llevar a cabo con éxito la implementación y seguimiento de las actividades planteadas en el documento. Estos elementos fueron creados y adecuados a los intereses de la empresa por el personal directivo de la Compañía.

El alcance del PMV indica claramente que deben cumplirse con los requisitos de Buenas Prácticas de Fabricación para calificación y validación, así como una lista de la calificación de las diferentes áreas de fabricación de la planta de acuerdo a su diseño. El nivel que debe lograr el alcance del documento es el cumplimiento de la normatividad nacional para poder comercializar sus productos dentro del territorio nacional.

## 2. Descripción de la planta

Debido a que el proyecto del PMV involucra el mismo nivel de compromiso de todas las áreas de la Compañía es necesario hacer una descripción de las instalaciones desde dos puntos de vista según convenga a cada área: naturaleza del principio activo y tipo de proceso que se efectúe.

La descripción de los accesos, áreas para llevar a cabo las diversas operaciones, así como las señalizaciones proporcionan la primera barrera para el control de acceso a cada área.

Los sistemas críticos representan la fase medular del proyecto, debido a que todos ellos tienen contacto directo con el producto durante sus fases de fabricación, por lo mismo inciden de manera directa en la calidad del mismo.

El flujo de personal y visitantes debe ser explicado y señalizado. En el caso de visitantes les será proporcionada una indumentaria a la entrada, consistente en bata desechable, zapatones y cofia, que deberán ponerse antes de ingresar a la planta, para evitar contaminación en la misma. Referente al personal, éste deberá ingresar a los vestidores y cambiar su atuendo antes de acceder a la planta.

De la misma forma el flujo de materias primas, producto en proceso y producto terminado debe documentarse en su totalidad. Las materias primas se reciben, almacenan, muestrean y son colocadas en cuarentena hasta su aceptación. Del almacén son transportadas al área de surtido, en la que se lleva a cabo la verificación del peso, que se documenta en su orden de fabricación, posteriormente son transportadas al área de proceso. Los pasos del flujo del proceso deben ser seguidos según la línea de producción. El flujo de los materiales en proceso debe seguirse de acuerdo a su segmentación en tres áreas operativas: formulación, llenado y empaque secundario.

El flujo de equipo se basa en su clasificación de estacionario y móvil. Para el primer caso, el equipo debe limpiarse y repararse en su lugar, porque no puede moverse. El equipo móvil debe transportarse a un área especificada para su limpieza una vez que ha dejado de usarse. Con la finalidad de proteger al equipo móvil durante su transportación deben tomarse las medidas adecuadas.

La descripción del flujo de proceso incluye soluciones, suspensiones y ungüentos, todos ellos oftálmicos.

### 3. Organización y responsabilidades de validación

El Comité de Validación, integrado por personal clave dentro de la empresa, representa a todos los departamentos involucrados directa e indirectamente en el Programa de Validación y por ello también con la calidad del producto. Se especifica nombre y posición de cada miembro dentro de la empresa.

Los organigramas son mostrados para saber en que posición se ubica cada elemento, así como indicar las líneas de mando y subordinación.

Las responsabilidades de cada jefe de área, así como las actividades que deben realizar están claramente especificadas para evitar problemas de deslinde de acciones. Al mismo tiempo se indica la participación de cada uno en el PMV para implementar el Programa de Validación.

Tomando las medidas indicadas anteriormente se tiene mayor certeza de que el personal que labora en la Compañía se integrará gradualmente al Programa de Validación en forma de cascada de acuerdo a los organigramas.

### 4. Filosofía de validación

La filosofía del Programa de Validación de la Compañía incluye la identificación del estado actual de las fases del proceso que determinan la calidad del producto, así como el control de los efectos que actúan sobre ellas, lo que incrementará la probabilidad de que el producto cumpla de manera satisfactoria con las especificaciones determinadas.

Esta parte del documento se centra en la relación entre los conocimientos que se tienen de la situación actual en la Empresa y las acciones involucradas para llevar a cabo los objetivos planteados por el Programa de Validación.

### 5. Enfoque de validación

El enfoque del Programa de Validación y por lo tanto del PMV se dirige a su implementación en todas las áreas que afectan la calidad del producto, por lo que son incluidos sistemas críticos, áreas, equipo de proceso y laboratorio, métodos analíticos, procedimientos de limpieza y procesos de fabricación.



De tal suerte, se adoptará la validación concurrente para productos existentes porque no se habrán concluido las actividades de validación antes de su distribución en el mercado; y la prospectiva para nuevos productos, ya que se realiza antes de que el producto salga a la venta.

La documentación requerida incluye la elaboración de protocolos de calificación de instalación, calificación de operación y calificación de desempeño, de validación de procesos, limpieza y métodos analíticos, según aplique, cumpliendo en todos con las Buenas Prácticas de Documentación.

## 6. Programas de apoyo al Sistema de Calidad

La implementación de estos programas se realizará con el objetivo de asegurar el éxito de las actividades de validación, razón por la que son la parte central de la misma.

La validación está soportada en la medición de parámetros como son la reproducibilidad, precisión y exactitud del equipo usado para medir los procesos, por lo que se integran los programas que garantizan el estado validado, si es que son tomados en cuenta y se siguen de manera correcta.

El programa de mantenimiento preventivo establece los lineamientos y requisitos para el mantenimiento continuo de los requisitos mecánicos en la operación continua de todas las instalaciones de fabricación farmacéutica, de acuerdo con las especificaciones del fabricante del equipo. Este programa incluye mantenimiento preventivo, servicios fuera de programación, mantenimiento de emergencia, requisitos de documentación, sistema de archivo y paro de actividades, así como procedimientos de sanitización para agua potable y desmineralizada.

El programa de calibración tiene como propósito asegurar que se cuente con procedimientos de calibración de los instrumentos críticos y no críticos asociados con la fabricación, áreas, sistemas críticos y laboratorio.

El programa de calibración está soportado por un Procedimiento Normalizado de Operación que describe las instrucciones para la administración del sistema de calibración, además de que incorpora un sistema de clasificación e identificación de los instrumentos como críticos (cuya medición está directamente relacionada con la calidad del producto en cualquier etapa del proceso), no críticos (no tienen efecto directo sobre el control o desempeño del equipo o sistema) y patrones de referencia (instrumentos o dispositivos usados para medir, probar, inspeccionar, certificar y/o examinar a los instrumentos críticos y no críticos).

Como parte de las actividades de instalación la calibración de los instrumentos debe realizarse antes de la puesta en marcha del sistema o equipo.

El programa de monitoreo ambiental se encarga de que todos los puntos críticos en superficies de equipos y áreas sean monitoreados microbiológicamente, para asegurar que el producto se fabricará y mantendrá estéril desde su estadía en la planta hasta llegar a su destino final. Este programa es aplicable a todos los procesos, equipo involucrado y funciones del sistema.

El programa de capacitación se encarga de que el personal se encuentre debidamente capacitado para llevar a cabo los Procedimientos Normalizados de Operación aplicables a procesos, equipo y funciones del sistema que les compete y de esta manera no se dé pie a confusiones y/o equivocaciones que demeriten la calidad final del producto.

El programa de control de cambios responde a la necesidad de documentar cualquier modificación a un sistema o proceso validado. Debe realizarse una evaluación antes de implementar el cambio para determinar su impacto sobre la validación y si aplica una revalidación a consecuencia del mismo.

La revisión anual de producto es un programa que tiene por objetivo monitorear el estado de calidad de cada producto fabricado con la compañía, a través de la administración, seguimiento y evaluación de los diferentes indicadores de calidad, actividades que forman parte de la historia del producto.

El programa de revisión anual de producto apoya al monitoreo del estado de validación sobre una base continua, eliminando la necesidad de revalidación periódica. Algunos indicadores de calidad tomados en cuenta para la revisión anual de producto son: quejas, resultados de control de calidad, historial de desviaciones, productos devueltos y recuperados, pruebas de estabilidad, validación-revalidación, etc., pudiendo incluir si se requiere, herramientas estadísticas para la evaluación de cada uno.

El programa de investigación y documentación de desviaciones tiene como propósito la investigación y documentación de situaciones fuera de cumplimiento durante y posterior a la ejecución de sus actividades de validación. Este programa también está soportado en un Procedimiento Normalizado de Operación que describe las situaciones a seguir cuando se presenten las desviaciones.

El programa de investigación y documentación incluye los elementos necesarios para la investigación y documentación de desviaciones desde la descripción de lo sucedido hasta el seguimiento de las acciones implementadas o sugeridas para resolver la situación, para que no vuelva a presentarse y en caso de sucediera de nueva cuenta se revise la documentación para saber como se resolvió.

El programa de calificación de proveedores responde a la necesidad de verificar que el proveedor sea capaz de cumplir con su compromiso de calidad, cantidad, servicio y precio, puesto que los insumos tienen un enorme impacto sobre la calidad del producto final. Para ello se cuenta con un Procedimiento Normalizado de Operación que describe las instrucciones a seguir para las actividades de calificación. De forma general se cuenta con una lista de 3 proveedores por materia prima y material de acondicionamiento, de los cuáles se seleccionarán a los candidatos para ser auditados como proveedores más importantes tomando en cuenta su comportamiento durante el último año.

## 7. Aspectos a ser validados/calificados

La calificación de los sistemas críticos, así como de áreas, de áreas de ambiente controlado, equipo de fabricación de productos oftálmicos, equipo de acondicionamiento, así como la validación de métodos analíticos, quedan establecidos por separado con las condiciones específicas que debe cumplir cada uno para asegurar el estado de validación como parte del Programa de Validación, en forma de tablas para su rápida comprensión.

## 8. Requisitos de calificación y validación

La calificación de diseño proporciona la evidencia documentada que demuestra que el equipo, sistema o instalación han sido diseñados de acuerdo con los requisitos funcionales del proceso, cumpliendo con las Buenas Prácticas de Fabricación. Está documentada en un protocolo formal e incluye una descripción detallada del sistema, requisitos el proceso, capacidades, materiales de construcción, etc.

La revalidación de las pruebas de calificación de operación están diseñadas para determinar que el equipo o sistema opera tal como se especifica y cumple los requerimientos de diseño para el control de los parámetro de operación cuando aún no se ha introducido producto al equipo o sistema.

El programa de calificación del desempeño determina que el sistema o equipo funciona tal como se especifica y cumple los requerimientos de diseño para el control de los parámetros de operación en periodos de monitoreo extensivo o dentro del marco de los requerimientos de los productos a ser manufacturados. Estas pruebas se realizan en base a los requerimientos de proceso para cada equipo o sistema.

La validación del proceso es incluida en un protocolo que consiste en la fabricación de 3 lotes (empleando la orden e instrucciones de fabricación vigentes aprobadas) de los cuáles se toman muestras en distintas etapas del proceso y se analizan para conocer las características específicas de calidad del producto.

La validación de limpieza incluye los procedimientos de limpieza de equipo y/o mecanismos de limpieza, en que la inspección visual del equipo después de la aplicación del procedimiento es requerida.

El protocolo de validación de limpieza tiene como finalidad demostrar que el procedimiento puede retirar un nivel aceptable de principio activo de un producto que pueda ser contaminante del siguiente producto a ser procesado en ese mismo equipo, así como demostrar que el procedimiento puede retirar cualquier residuo de detergente. Este protocolo es particularmente importante porque se trata de una planta dedicada a la fabricación de productos oftálmicos, para los que la esterilización representa el principal requisito y el método o métodos empleados dependen de los componentes activos y de la resistencia del producto al calor y al envasado.

El método de validación de métodos analíticos se basa en principios científicos apropiados, validados para el propósito intencionado y revalidado si es que las condiciones cambiaron de manera significativa. Se menciona la evaluación de parámetros en validación para métodos analíticos de acuerdo a una categoría.

La revalidación hace referencia a las guías a ser establecidas destacando los requerimientos para la revalidación de cualquier sistema calificado, equipo, proceso, procedimiento o método analítico, así como la documentación de cualquier cambio realizado.

## 9. Criterios de aceptación

Los criterios de aceptación generales para la calificación de sistemas y/o equipos son su instalación de acuerdo a planos de ingeniería aprobados, con especificaciones y/o manuales, la documentación de calificación de instalación provista por el contratista de instalación, descripción clara del equipo e instrumentación, así como identificación, proveedor, modelo, capacidad, material, etc., instalación eléctrica y cableado de acuerdo a especificaciones de diseño y código de regulaciones nacionales, instrumentos calibrados de acuerdo a procedimientos aprobados y trazables, motores, agitadores y bombas verificadas bajo condiciones de "no-carga", conexiones a tubería y equipo probado y certificado, válvulas identificadas, sistema de distribución de tuberías limpio y sanitizado, identificación apropiada y de acuerdo con la descripción, materiales de construcción, cumplimiento con especificaciones de documentación, recordando que cada servicio, equipo o sistema debe tener un procedimiento de mantenimiento preventivo actualizado, servicios críticos requeridos para el equipo instalado de acuerdo a especificaciones del fabricante y establecimiento de un control de cambios en todo el equipo y sistemas.

La calificación de operación demuestra que las unidades o sistemas operan como está especificado para cumplir con los requerimientos de diseño para los parámetros de operación y control, que los sistemas o equipo operan consistentemente como está especificado, por medio del cumplimiento de los requisitos de diseño para parámetros tanto de operación como de control.

Para la calificación de operación se utilizan los siguientes criterios de aceptación generales: realizar las pruebas requeridas de acuerdo a protocolos o procedimientos aplicables y mantener las condiciones ambientales dentro de los límites recomendados por el proveedor.

Los criterios de aceptación generales para la calificación de desempeño son: realizar las pruebas requeridas de acuerdo a procedimientos aplicables, mantener dentro de los límites los parámetros de operación críticos, así como los requerimientos definidos por la operación del proceso, el producto final obtenido durante el periodo de validación debe cumplir todas las especificaciones de calidad de la empresa.

La validación del proceso se realiza para las etapas de proceso críticas y para el equipo asociado. Los criterios de aceptación generales son: realización de todas las pruebas requeridas por protocolos adecuados según procedimientos aplicables, la instrumentación indicadora y de registro utilizada para obtener datos de prueba requeridos por los protocolos debe estar calibrada de acuerdo a procedimientos aprobados para procesos de fabricación, para procesos de fabricación se efectuarán mínimo 3 corridas de producción, monitoreando la efectividad de

las etapas del proceso y realizando su análisis para conocer las características específicas de calidad del producto, así como para asegurar un desempeño apropiado tanto del equipo como del proceso, deberá estar basado en un plan de muestro de validación más riguroso que los planes para el monitoreo rutinario de la calidad,

Los parámetros de operación críticos para la validación del proceso se deben mantener dentro de límites establecidos por la empresa, además de parámetros adicionales que deben ser monitoreados.

El producto final fabricado durante 3 corridas debe cumplir con todas las especificaciones de control de calidad, con lo que también se asegura un desempeño apropiado tanto del equipo como del proceso.

Validación de limpieza. Después de la ejecución del procedimiento de limpieza, la inspección visual debe revelar que no existe residuo alguno de lotes previos. El criterio seleccionado para determinar los límites dependerá de la toxicidad, potencia y reactividad del residuo específico. Los límites de residuos del principio activo están basados en el peor caso, que es el más difícil de limpiar debido a la formulación o combinación de las dos características siguientes: el ingrediente activo con la menor solubilidad en agua y el activo empleado en mayor concentración.

La validación del proceso de limpieza se logra cuando se han efectuado tres pruebas consecutivas con resultados aceptables, con límites microbiológicos establecidos en el PMV, especialmente porque el único factor característico dominante de todos los productos oftálmicos es la especificación de esterilidad.

## 10. Requerimientos de documentación

El protocolo de validación será elaborado por el responsable de validación, quien deberá firmar el documento, con aprobaciones del Comité de Validación.

Cualquier desviación o anomalía observada durante la ejecución del protocolo será investigada y documentada, para tomar las acciones necesarias y que ninguna de ellas se vuelva a presentar.

Se archivará toda la documentación requerida en el expediente del Programa de Validación según se vaya generando, para localizar fácil y rápidamente algún documento que se necesite al momento y tener control y acceso restringido a la historia del Programa de Validación.

Todos los requisitos se deben efectuar con tinta negra permanente. El cambio en un registro o dato debe hacerse cruzándolo con una línea diagonal, poniendo iniciales de quien corrige y la fecha. Estos son requerimientos de las Buenas Prácticas de Documentación.

Todos los datos crudos originales deben mantenerse. Investigar y documentar estudios fallidos y encontrar causa-raíz, para aprender de la historia y no cometer otra vez esos errores.

Una vez terminado y aprobado el trabajo de campo, se preparará un reporte que documente resultados de estudios de calificación y validación para el sistema, para conocer el avance gradual del Programa de Validación.

Los formatos de protocolos de calificación y validación serán desarrollados de acuerdo al PNO para preparación de protocolos.

La investigación y documentación de desviaciones se incluye en un formato con el fin de documentar las desviaciones al protocolo.

Se realizará un formato de informe de calificación y validación resumido, describiendo resultados de cada fase del plan de pruebas, para hacer consultas rápidas.

El sistema de numeración de documentación señala que a cada protocolo le será asignado un número único.

El sistema de archivo de la documentación será usado para almacenar todas las especificaciones, planos, literatura del fabricante y la documentación de las pruebas de validación. Al término del proyecto el archivo debe ser enviado al departamento de la documentación de validación. Debe basarse en el sistema de numeración de protocolos establecido.

## 11. Procedimiento Normalizado de Operación

Los Procedimientos Normalizados de Operación contienen las instrucciones necesarias para llevar a cabo una actividad específica. Se emplean como apoyo a los programas de soporte del PMV.

Debido a su gran utilidad, es necesario elaborarlos, revisarlos para que las instrucciones que indican sean claras, estén escritas en lenguaje sencillo y tengan un orden secuencial, así como someterlos a aprobación para que sean implementados en las respectivas áreas de trabajo.

Todos los Procedimientos Normalizados de Operación deberán colocarse cerca del área de trabajo a la que están dedicados, en un lugar visible y al alcance en todo momento del personal que los empleará.

## 12. Programa y recursos

El Plan Maestro de Validación y su programa deben ser revisados con el fin de incorporarles el detalle adicional necesario o las correcciones pertinentes.

El alcance global de las actividades de validación ha sido establecido por medio del PMV, la elaboración de los protocolos se coordinará y llevará a cabo de acuerdo a lo decidido

por el Comité de Validación de la Compañía, para poner en marcha las primeras actividades encaminadas a cumplir los objetivos planteados.

Los borradores de los protocolos deben ser revisados por el Comité de Validación, incorporándoles los comentarios pertinentes y el documento final circularse para la aprobación del Comité de Validación o a quienes designe el Comité, para enviarse de inmediato a sus respectivos lugares de operación.

El protocolo original será archivado para formar parte de la historia del mismo, y emitida una copia oficial autorizada para ser empleada como documento de trabajo.

Todos los informes de calificación serán revisados por el Comité de Validación o a quienes designe, para llevar a cabo las medidas pertinentes según se presenten los informes.

Todas las desviaciones o discrepancias deberán investigarse, resolverse y documentarse bajo el sistema establecido para desviaciones, para que no ocurran de nueva cuenta.

El PMV está basado en el trabajo de equipo del Comité de Validación y los demás departamentos. El personal requerido para el desarrollo de las diferentes tareas será provisto por la Compañía y servicios de contratistas externos cuando sea necesario.

Las actividades de campo darán inicio con un Responsable de Validación y un Líder de Proyecto de Validación conduciendo el trabajo del grupo de ejecución, integrado de acuerdo al programa y número de sistemas en el cuál trabaja. La designación de estos dos puestos obedece al establecimiento de un compromiso de tiempo completo con el Programa de Validación para coordinar, cumplir y evaluar las actividades realizadas y así lograr los objetivos planteados.

## VIII. CONCLUSIONES

La actualización de la regulación nacional establece como uno de sus puntos centrales la Validación, en consecuencia fue necesario crear e implementar un Programa de Validación para lograr los objetivos propuestos por la misma, donde la herramienta esencial es el Plan Maestro de Validación.

Se elaboró el Plan Maestro de Validación de una planta farmacéutica de productos oftálmicos siguiendo los lineamientos, filosofía y estrategia que el laboratorio emplea para llevar a cabo su Programa de Validación.

Se establecieron los sistemas a validar, el programa de validación, las responsabilidades y criterios de aceptación. Las actividades de validación se realizaron de acuerdo a protocolos aprobados, que definen el objetivo de estudio, grupo responsable de efectuar cada aspecto de estudio, pruebas funcionales, procedimientos a seguirse, criterios de aceptación y la documentación requerida para dar soporte a la validación.

Se identificaron los formatos de procedimientos y documentación a ser empleados para cada parte del Plan Maestro de Validación, así como al personal encargado de elaborarlos, revisarlos, aprobarlos y archivarlos según sea el caso.



## IX. REFERENCIAS

1. Gennaro A. Remington Farmacia. T. I. 20 ed. Argentina: Médica Panamericana. 2003: Cap. 43 y 51.
2. Murray C S. Quality Control in the Pharmaceutical Industry. New York: Academic, 1999.
3. Willing S H. Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical: A Plan for Total Quality Control. 4<sup>th</sup> ed. New York, 1998.
4. Kenedy J. Pharmaceutical Project Management. New York: Marcel Dekker, 1998.
5. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 7<sup>a</sup> ed. S.S.A. México, 2000. 1025-1030.
6. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993. Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
7. Evans J, Linsay W. Administración y control de la calidad. Sistemas de Certificación de Proveedores. 4<sup>a</sup>. ed. México: Internacional Thomson Editores, 2000: 365-369.
8. Guía de Buenas Prácticas de Documentación. Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación. México: Tesiscentro, 1999.
9. Validation of Pharmaceutical processes. Sterile Products. Carleton F J, Agalloco J P. 2nd ed. USA: Marcel Dekker, 1999.
10. PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (modifica a la NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de julio de 1998).
11. Boletín Informativo de Metrología Noviembre. Centro Nacional de Metrología. México, 2004.
12. Ley General de Salud. Secretaría de Salud. México, 1994.
13. Reglamento de Insumos para la Salud. Secretaría de Salud. México, 1998.
14. Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998, Buenas Prácticas de Fabricación para fármacos. Diario Oficial. Octubre 4 de 2000.
15. Norma Oficial Mexicana NOM-176-SSA1-1998. Requisitos sanitarios que deben cumplir los fabricantes y proveedores de fármacos utilizados en la elaboración de medicamentos de uso humano. Diario Oficial. Diciembre 17 de 2001.

16. Code of Federal Regulations (CFR), FDA. USA, 1996. Capítulo 21, partes 110 y 111.
17. United States Pharmacopeia 28-NF 23, USA, 2005. 2748-2751, 2682-2688.
18. Guía Q2A: Validación de procedimientos Analíticos, ICH. USA: 1994.
19. Guía Q2B: Validación de procedimientos Analíticos: Metodología, ICH. USA: 1996.
20. Guía Q7A: Buenas Prácticas de Manufactura para principios activos farmacéuticos, ICH. USA: 1998.
21. Bolaños L. Cumplimiento de la NOM-176-SSA1-1998 desde el punto de vista de la Industria Farmacéutica. Certificación de Proveedores. México: Asociación Farmacéutica Mexicana, 2002: 25.
22. Obaya A. Los principios de la administración de la calidad. *Informacéutico* 2002; 9: 9-10.
23. Pérez C. Calidad en el desarrollo de medicamentos. *Informacéutico* 2001; 8:18-21.
24. Rivera E. Buenas prácticas de manufactura aplicadas a la producción de principios activos. *Informacéutico* 2001; 8:38-40.
25. NMX-CC-001: 1995 IMNC ISO 8402: 1994. Administración de la Calidad y Aseguramiento de la Calidad. Vocabulario.
26. NMX-CC-002/1: 1995 IMNC ISO 9000-1: 1994. Administración de la Calidad y Aseguramiento de la Calidad parte 1: Directrices de Selección y Uso.
27. NMX-CC-003: 1995 IMNC ISO 9001: 1994. Sistemas de Calidad - Modelo para el Aseguramiento de la Calidad en el Diseño, Desarrollo, Producción, Instalación y Servicio.
28. NMX-CC-004: 1995 IMNC ISO 9002: 1994. Sistemas de Calidad - Modelo para el Aseguramiento de la Calidad en Producción, Instalación y Servicio.
29. NMX-CC-005: 1995 IMNC ISO 9003: 1994. Sistemas de Calidad - Modelo para el Aseguramiento de la Calidad en Inspección y pruebas finales.
30. NMX-CC-006/1: 1995 IMNC ISO 9004-1: 1994. Administración de la Calidad y Elementos del Sistema de Calidad parte 1. Directrices.
31. NMX-CC-006/2: 1995 IMNC ISO 9002-2: 1994. Administración de la Calidad y Elementos del Sistema de Calidad parte 2. Directrices para Servicios.

32. NMX-CC-006/4: 1995 IMNC ISO 9004/4: 1994. Administración de la Calidad y Elementos del Sistema de Calidad parte 4. Directrices para el mejoramiento de la calidad.