



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**DOCUMENTACIÓN REQUERIDA PARA LA
VALIDACIÓN DE PROCESOS
FARMACÉUTICOS.**

TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTINÚA

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGA**

PRESENTA

TALAVERA BARRÓN VERÓNICA



MÉXICO, D.F.

2006



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE **PROF. MARIA LUISA GARCIA PADILLA.**
VOCAL **PROF. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS.**
SECRETARIO **PROF. RAÚL LUGO VILLEGAS**
1^{ER} SUPLENTE **PROF. EFREN HERNÁNDEZ BALTAZAR**
2^O SUPLENTE **PROF. ZOILA NIETO VILLALOBOS**

M. en C. RAÚL LUGO VILLEGAS

ASESOR

VERÓNICA TALAVERA BARRÓN

SUSTENTANTE

AGRADECIMIENTOS

A MI MAMA HIGINIA Y MI PAPA SAMUEL:

**QUE ME APOYARON Y ME SIGUEN APOYANDO EN TODOS MIS PROYECTOS
INCONDICIONALMENTE Y QUE ME ENSEÑARON QUE NADA ES IMPOSIBLE SI UNO
PERSISTE HASTA LOGRAR SUS SUEÑOS.**

GRACIAS.

DOCUMENTACIÓN REQUERIDA PARA LA VALIDACIÓN DE PROCESOS FARMACÉUTICOS

Índice

	Pág.
1. Introducción	1
2. Objetivo	2
3. ¿Por qué validar?	3
4. Definición y tipos de validación	3
5. Etapas de la validación y documentación requerida en cada una.	5
5.1 Primera etapa del proceso de validación: la calificación	5
6. Documentos requeridos en validación de procesos farmacéuticos	7
6.1 Plan Maestro de validación	7
6.2 Protocolo de validación o calificación	9
6.3 Informe de validación o calificación	10
6.4 Procedimientos Normalizados de Operación.	11
6.4.1 Formatos de registro	12
6.5 Control de cambios	12
7. Conclusiones.	14
8. Referencias bibliográficas	15

1. Introducción

Desde el punto de vista regulatorio y en consecuencia con una amplia difusión, el concepto de validación surge en la década de los 70's en los Estados Unidos de Norteamérica, partiendo de la necesidad de verificar con documentos, la confiabilidad de los procesos farmacéuticos. La FDA decidió establecer una serie de directrices e informaciones para orientar acerca de la validación de los procesos farmacéuticos, con un carácter más generalizado. En la década de los 80's la citada administración considera que ".....todo proceso que no esté validado, está fuera de control.....".

En nuestro país en la NOM-059-SSA1-1993 así como en el anteproyecto PROY-NOM-059-2003 , "Buenas practicas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos" define *Validación, como la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico, se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas y Validación de procesos como: la evidencia documentada de que el proceso, operado dentro de los parámetros establecidos, puede rendir efectiva y reproduciblemente para producir un producto medico que satisfaga sus especificaciones determinadas y atributos de calidad.*

Por lo tanto validación es el establecimiento de las pruebas documentadas de que un sistema hace lo que se espera de él. La validación aplica a varios aspectos de la fabricación por ejemplo el desarrollo de procesos, los materiales, el personal y el equipo.

La validación se lleva a cabo contra un conjunto de criterios que se definen con antelación.

El presente trabajo tiene la finalidad dar a conocer los documentos que se requieren en la validación de procesos farmacéuticos en todas sus etapas.

2. Objetivo:

- Dar a conocer la documentación mínima requerida en la validación de procesos farmacéuticos en todas sus etapas.

3. ¿Por qué validar?

El principal objetivo de una planta farmacéutica, es fabricar productos con los suficientes requisitos de calidad a bajo costo. La validación, permite asegurar de manera consistente la calidad de los productos obtenidos. Un proceso validado es un proceso consistente el cual funciona dentro de ciertos límites (mínimo y máximo) estos son establecidos durante la validación. En el trabajo de rutina, deben ser cumplidos para asegurar que el proceso se desarrolla conforme a lo establecido y de esta forma, se logra la calidad definida del producto. Por lo anterior, el proceso debe estar bajo un estricto control.

La validación es ya un requisito regulatorio, está implícito en la Norma Oficial Mexicana - 059 (NOM-059) y en Good Manufacturing Practices (GMP) y estas tienen un carácter legal. Cuando una empresa es auditada es común encontrar que el auditor pregunte ¿está calificado este equipo?, ¿hay evidencia documentada de este proceso?, ¿este proceso está validado?. Toda empresa farmacéutica debe, por obligación y convicción, aplicar adecuadamente las BPF o GMP's según sea el caso.

La validación es también una forma de abatir costos ya que si un proceso está validado es más eficiente y se producen menos rechazos, menos retrabajos, menos pérdidas. En consecuencia, las operaciones de la planta se realizan con un abatimiento sustancial de los costos de producción, haciendo que las empresas se vuelvan cada vez más rentables y competitivas.

4. Definición y tipos de validación

La validación es una parte esencial de las Buenas Prácticas de Fabricación. Como ya se indicó hay dos principales fuentes de referencia la cGMP y PROY-NOM-059-SSA1-2003.

- De acuerdo con cGMP, **validación** es *establecer la evidencia documentada necesaria para proporcionar un alto grado de aseguramiento de que un proceso específico consistentemente, dará un producto el cual cumplirá con las especificaciones y calidad requeridas¹.*

- La NOM-059 nos menciona que **validación**: *es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico, se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas.*²

La validación puede hacerse de diferentes maneras, por medio de una revisión histórica de los documentos y datos existentes (validación retrospectiva), durante el desarrollo de un nuevo medicamento antes de salir al mercado (validación prospectiva) o establecer la evidencia documentada basada en la información generada durante la implementación real (física) de un proceso que se produce pocas veces al año (validación concurrente) y la revalidación la cual se puede dividir en revalidación después de un cambio en el proceso/equipo/materia prima y revalidación periódica.

- *Validación retrospectiva*, se basa en una revisión y análisis de información histórica, puede ser usada en aquellos casos donde las operaciones han venido realizándose, sin cambios, por un periodo de tiempo y existen datos y documentación suficiente, adecuada y disponible para hacer las evaluaciones correspondientes.

Por lo general se seleccionan de 20-30 lotes que sean representativos en un lapso de tiempo (12 meses), en el cual no se hayan hecho cambios en su proceso, aunque puede variar el número de lotes, lo importante es obtener el número suficiente de datos para demostrar estadísticamente que el proceso es estable.³

- *Validación prospectiva*, es establecer la evidencia documentada antes de que el recurso, sistema o proceso sea implementado a efecto de demostrar, que antes de producir rutinariamente un producto nuevo no existan cambios que pudieran afectar su calidad.
- *Validación concurrente*, se aplica exclusivamente a procesos de fabricación de productos que se elaboran muy esporádicamente y en los que puede afirmarse que están “bajo control” gracias al análisis de muestras representativas de distintas etapas del proceso.

Pueden ser particularmente muy útiles las validaciones de proceso concurrentes y retrospectivas en procesos no estériles.

- a) Procesos ya establecidos en los que no se dispone de los datos originales de desarrollo que permitan apoyar los parámetros de control actuales.
- b) Nuevos procesos, para los cuales esta limitada la historia.

- *Revalidación*, es la repetición de la validación (validación prospectiva), puede ser periódica para confirmar que ésta sigue vigente y efectiva o cuando haya cambios en el proceso, equipo, materia prima o cambios y reparaciones de áreas.

Se emplea un sistema de Control de Cambios en el cual se evalúa el impacto potencial que este pudiera tener sobre el status de la validación, antes de aprobar formalmente el cambio. Este mecanismo hace posible tomar una acción inmediata, de manera prospectiva, que hace innecesario revalidar el sistema completo.

5. Etapas de la validación y documentación requerida en cada una

5.1 Primera etapa del proceso de validación: La calificación

La calificación forma parte de la validación de procesos, ya que el validar implica el control de todas las variables que tienen influencia en el recurso o en la actividad involucrada. La calibración controla las variables exactitud y precisión que se determinan en un instrumento de medición por lo tanto también es otra parte de la validación.

- *Calificación*, es la recopilación/generación de evidencia documentada que demuestra que un equipo, área, instalación y/o servicio opera y funciona adecuadamente de acuerdo con los requerimientos que le aplican. La calificación se divide en cuatro etapas: diseño, instalación, operación y funcionamiento.
- *Calificación del diseño*, es la verificación documentada de que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipo es conveniente para el propósito proyectado.²

Requerimientos y documentación mínima deseada:

- ✓ Requerimientos del cliente
 - ✓ Especificaciones
 - ✓ Cumplimiento de estándares
 - ✓ Planos
- *Calificación de la instalación*, es la verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipo instalados o modificados, cumplen con el diseño aprobado y con las recomendaciones del fabricante.²

Requerimientos y documentación mínima deseada:

- ✓ Manuales
- ✓ Instalación de acuerdo con el manual
- ✓ Instalación de servicios
- ✓ Lista de partes mecánicas y eléctricas
- ✓ Lista de refacciones

- ✓ Diagramas eléctricos
 - ✓ Diagramas mecánicos
 - ✓ Diagrama de instalación del área
 - ✓ Diagrama del flujo de operación
 - ✓ Certificados de calibración (interna o externa)
 - ✓ Acabados y materiales conforme al diseño
 - ✓ Sistemas de seguridad física
- *Calificación operacional*, es la verificación documentada de que las instalaciones, sistema y equipo instalados o modificados, rinden como se esperaba durante los rangos de operación anticipados.²

Requerimientos y documentación mínima

- ✓ Procedimientos de operación
 - ✓ Procedimientos de mantenimiento
 - ✓ Verificación de la secuencia de la operación y de los procedimientos
 - ✓ Referencia a programas y registros de mantenimiento
 - ✓ Operación individual de cada unidad crítica del equipo
 - ✓ Operación del equipo incluyendo reto
 - ✓ Alarmas
 - ✓ Ajustes de parámetros
 - ✓ Operación de servicios.
- *Calificación de la ejecución o desempeño*, es la verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipo, conectados juntos, pueden rendir efectiva y reproduciblemente, basados en el método del proceso y la especificación del producto aprobados.²

Requerimientos y documentación mínima requerida

- ✓ Dar seguimiento, como mínimo a 3 lotes.
- ✓ Presentar pruebas que incluyan una condición o conjunto de condiciones que abarquen límites superiores e inferiores o las condiciones del “peor caso”.
- ✓ En el caso de 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.²

6. Documentos requeridos en el proceso de validación.

6.1 Plan Maestro de validación

Es muy importante tener un documento en el cual se encuentren descritas todas las actividades a realizar para llevar al cabo la validación y calificación de instalaciones, sistemas, procesos y equipos de una compañía, el sumario de todas estas actividades lo podemos encontrar en el Plan Maestro de Validación definido en la PROY-NOM-059-2003 como:

“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”.²

La estructura de un Plan maestro de validación es bien documentado en la PIC/S documento PI 006 “*Recommendation on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-sterile process Validation and Cleaning Validation*” este documento se basa en el anexo 15 de la Guía de *Good Manufacturing Practices for medical products*, se define de igual manera que en la NOM -059-2003.³

Estructura de un Plan Maestro de Validación de acuerdo con la guía de GMP.

Introducción	Definir la política de validación de la empresa, una descripción general
Estructura organizacional	Descripción de la responsabilidad del personal para todas las actividades llevadas al cabo en la validación.
Descripción de la planta, procesos y productos	Realizar breves descripciones de la planta, (áreas en que se divide: sólidos, semisólidos, inyectables, polvos orales) procesos y de los productos o hacer referencia a documentos.
Consideraciones especiales de especificaciones de procesos.	Las características de la planta de los procesos etc.. que se encuentran fuera de especificaciones , son críticos para el rendimiento y calidad del producto y necesitan una atención extra.
Lista de productos, procesos y sistemas a ser validados	Todas las actividades que se llevaron al cabo para validar y calificar deben ser recopiladas en un formato matriz.
Criterios claves de aceptación	Tener un informe general sobre los criterios de aceptación para todos los sistemas listados en la matriz de validación .También se debe incluir la capacitación de personal.

Formatos de documentación	Los formatos usados para protocolos y reportes se deben describir en el protocolo de validación.
Procedimientos normalizados de operación (PNO)	Tener una lista de los PNO que se van a requerir en la validación.
Planeación y programa	Describir los recursos estimados, personal, equipo, otras especificaciones y requerimientos, incluyendo el tiempo en planta de cada proyecto.
Control de cambios	Incluir una descripción o referir sobre el control de cambios críticos en materiales, equipo o procesos.

Estructura del PMV de acuerdo con NOM-059-2003 , debe incluir como mínimo:

- ✓ Procesos de producción
- ✓ Procesos de empaque primario
- ✓ Procesos o métodos de limpieza
- ✓ Equipo productivo y de acondicionamiento
- ✓ Métodos analíticos
- ✓ Programas o aplicaciones computacionales que impactan a la calidad del producto
- ✓ Sistema críticos
- ✓ Proveedores

La estructura del PMV debe contener al menos los siguientes datos

- ✓ Política de validación
- ✓ Estructura organizacional para las actividades de validación
- ✓ Resumen de las instalaciones, sistemas, equipo y procesos a validar o calificar (critico).
- ✓ Formato a usarse para protocolos y reporte
- ✓ Planeación y programación
- ✓ Control de cambios
- ✓ Referencia a documentos existentes.

También se debe indicar la vigencia, el alcance, los objetivos y el mantenimiento del proceso validado (revalidación).

Si los proyectos son grandes, se pueden crear planes maestros de validación o calificación separados.

6.2 Protocolo de validación o calificación.

Es un plan escrito de cómo la validación o calificación será realizada. El protocolo debe especificar los pasos críticos, la candelarización y los criterios de aceptación. Antes de su ejecución, el protocolo debe ser revisado por los responsables del proceso, del sistema, de las instalaciones o equipo y aprobado finalmente por el responsable de la unidad de calidad y el responsable sanitario. También debe estipularse el tipo de validación y tiempo/frecuencia.

La estructura del protocolo debe contener al menos los siguientes datos:

- ✓ Título
- ✓ Indicar quien lo elaboró, revisó y aprobó.
- ✓ Objetivo general
- ✓ Alcance
- ✓ Responsabilidades
- ✓ Equipo y materiales que se ocuparán en proceso de validación o calificación.
- ✓ Desarrollo del procedimiento.
- ✓ Criterios de aceptación
- ✓ Vigencia de la validación o calificación
- ✓ Anexos

6.3 Informe de validación o calificación

Debe prepararse un reporte que haga referencia cruzada al protocolo de validación o calificación, que reúna los resultados obtenidos, que comente acerca de cualquier desviación observada y mencione las conclusiones incluyendo los cambios necesarios recomendados para corregir las deficiencias, estos reportes también deben ser aprobados por los responsables del proceso del sistema, del equipo e instalación y por el responsable de la unidad de calidad.¹

La estructura del reporte debe contener como mínimo los siguientes datos:

- ✓ Objetivo
- ✓ Alcance

- ✓ Antecedentes del reporte
- ✓ Documentos de referencia o hacer referencia a ellos
- ✓ Resultados
- ✓ Conclusiones
- ✓ Fecha de próxima validación o calificación
- ✓ Recomendaciones
- ✓ Acciones correctivas
- ✓ Anexos.

6.4 Procedimientos Normalizados de Operación.

Documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.² Describen un camino estándar aprobado el cual es rutinariamente realizado. Se pueden utilizar diagramas de flujo y escritos o una combinación de estos dependiendo de la cultura de la empresa.

La estructura del procedimiento debe contener al menos los siguientes datos:

- ✓ Título
- ✓ Carátula (se debe indicar tipo de documento, clave o identificación, paginación, fecha de emisión y/o vigencia, identificación de la versión, nombre ,firma y posición de los que elaboraron, revisaron y autorizaron el PNO)
- ✓ Objetivo
- ✓ Alcance
- ✓ Responsabilidades
- ✓ Definiciones
- ✓ Referencias
- ✓ Material y equipo
- ✓ Desarrollo (debe ser claro y conciso, las instrucciones deben darse paso a paso para realizar el procedimiento, pasos preliminares, consideraciones de seguridad, explicaciones de cálculos y ejemplos e indicar donde registrar los resultados).

6.4.1 Formatos para registro

Son esenciales para obtener la información necesaria, pueden ser parte de un PNO o un documento por separado y deben contener al menos:

- ✓ Título
- ✓ Numero de revisión
- ✓ Numero del formato
- ✓ Numero del PNO si aplica
- ✓ Numero de páginas
- ✓ Firmas del operador y de quién verificó
- ✓ Se debe incluir una breve instrucción, correspondiente al PNO
- ✓ Debe diseñarse para que permita registrar todos los datos requeridos en el orden que son tomados.

La versión original del PNO debe estar en un archivo central y deben distribuirse copias a los involucrados con el procedimiento.

6.5 Control de cambios

Proceso para realizar cambios que tengan un potencial impacto en la calidad del producto y desempeño de la formulación. Los cambios deben ser evaluados por un comité de calidad que dictamine si dicho cambio afecta de manera importante el status de validación o la calificación vigente.

Se pueden presentar cambios en procedimientos, en registros maestros, en formulaciones, en métodos de prueba, en especificaciones (materia prima, material de acondicionamiento, procesos), en frecuencia de calibración, en sistemas de computo, en métodos de limpieza, en métodos analíticos, en áreas de manufactura, en sistemas críticos (aire, agua) o cualquier otra cosa que pueda afectar la calidad.

Es importante implementar un sistema de cambios que sea eficiente y rápido y categorizar los cambios en menores o mayores para agilizar el proceso de evaluación.³

La estructura del formato de control de cambio debe contener al menos los siguientes datos:

- ✓ Numero de identificación
- ✓ Tipo de cambio
- ✓ Titulo
- ✓ En que consiste el cambio
- ✓ Situación actual
- ✓ Justificación
- ✓ Nombre de quien lo solicita
- ✓ Nombre de quien autoriza la solicitud de cambio
- ✓ Decisión del comité
- ✓ Acciones a realizar
- ✓ Aprobación de aseguramiento de la calidad.

7. Conclusiones.

En la definición de validación se menciona: "es la evidencia documentada", por lo tanto es importante y crítico si no se cuenta con los documentos que demuestren que el proceso fue validado o calificado. En este trabajo se presentaron las etapas de la validación de procesos farmacéuticos y documentos mínimos para planear, realizar y registrar las actividades que conlleva el proceso de validación. La validación que se realiza en nuestro país es la prospectiva y en casos especiales la concurrente, ya que es la mejor manera de demostrar que está bajo control el proceso de fabricación de un producto, desde su desarrollo. Muchas de las plantas farmacéuticas nacionales sólo ven la validación como un requisito regulatorio, y no como una herramienta que ayudara a mejorar y hacer más eficientes los procesos de producción (se minimizan los rechazos, retrabajos y las discrepancias relacionadas a fallas del proceso) y de esta manera se disminuyen tiempos y costos.

Por este motivo la implementación de una política de validación es vaga y superficial y por lo tanto no se llevan a cabo todos los estudios que requiere el proceso de validación y no se genera toda la documentación que evidencia estos estudios o todo lo contrario.

Posiblemente el invertir inicialmente dinero (personal, equipo, tiempo) sea una de las trabas que muchas empresas no están dispuestas a superar o existen otras que hacen la inversión a medias pero la cultura de trabajo imposibilita ver los beneficios que se lograrán con la validación.

"si no esta escrito, no se ha hecho"

8. Referencias bibliográficas

8.1 U.S . FDA Current Good Manufacturing Practices

8.2 PROY-NOM-059-SSA1-2003 Buenas practicas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

8.3 Nash R., Pharmaceutical process validation , 3ª ed. Marcel Dekker Inc Nueva York 1994 pp 1-30.

8.4 Carleton J. Frederick, Validation of pharmaceutical process, 2ª ed.Marcel Dekker Inc. Nueva York 1999 pp 353-525.