



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**SISTEMA DE CONTROL DE CAMBIOS COMO
SOPORTE DE UN PROCESO VALIDADO**

TRABAJO ESCRITO VÍA CURSO DE EDUCACIÓN CONTINUA

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO DE ALIMENTOS**

PRESENTA

ERICK GREGORIO BARBARÁ AGUILAR



MÉXICO, D.F.

2007



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: GEORGINA MARGARITA MAYA RUIZ

VOCAL: PEDRO SALVADOR VALADEZ ESLAVA

SECRETARIO: RAÚL LUGO VILLEGAS

1^{er} SUPLENTE: RICARDO MEZA PÉREZ

2^o SUPLENTE: ZOILA NIETO VILLALOBOS

LUGAR EN DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

RAÚL LUGO VILLEGAS
ASESOR DEL TEMA

ERICK G. BARBARÁ AGUILAR
SUSTENTANTE

AGRADECIMIENTOS

A DIOS PORQUE ME HAS PERMITIDO DISFRUTAR LA MARAVILLA DE TU CREACION Y LLEGAR A ESTE PUNTO QUE ES LA CONCLUSION Y EL INICIO DE UNA MEJOR ETAPA.

A MI AMADA MADRE GELATINA, PORQUE ME DISTE LA VIDA Y LA OPORTUNIDAD DE CONOCER LA MARAVILLOSA EXPERIENCIA DE VIVIR; PORQUE TODO LO QUE SOY ES GRACIAS A TI, POR TU APOYO INCONDICIONAL, POR TUS DESVELO, TUS ESFUERZOS, TU EJEMPLAR VIDA Y POR TODO EL AMOR QUE ME DEMUESTRAS CADA DIA.

A MI HERMANO LUIS ANGEL POR TODO TU APOYO, POR ACOMPAÑARME EN ESTE CAMINO, POR TODA TU ENTREGA, AMOR Y ENSEÑANZAS.

A MI TIA HALEN QUIEN HA SIDO UNA MADRE Y UN EJEMPLO, POR CREER EN MI Y POR QUE HOY EN DIA Y SIEMPRE SERÁS UN PILAR FUNDAMENTAL DE MI VIDA, QUE NO BASTA PARA RETRIBUIR TODO LO QUE ME HAS ENSEÑADO. TE ADORO TIA MUCHAS GRACIAS.

A LA MEJOR UNIVERSIDAD, LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO POR TODA LA LABOR QUE SE REALIZA AL ENGRANDECIMIENTO DE MI PAIS A TRAVÉS DE MILES DE PERSONAS Y EN ESPECIAL DE LA MIA.

AL DEPARTAMENTO DE ALIMENTOS DE LA FACULTAD DE QUÍMICA.

AL MAESTRO RAUL LUGO POR DARMER LA CONFIANZA Y MOTIVACIÓN PARA CONCLUIR ESTA ETAPA.

A MIS PROFESORES DEL DIPLOMADO, QUIENES COMPARTIERON SU VALIOSA EXPERIENCIA Y TIEMPO PARA EL DESARROLLO DEL CURSO.

A TODO MI COMITÉ DE TESIS, QUIENES HAN DEDICADO SU TIEMPO Y SABIDURÍA PARA REVISAR Y PERFECCIONAR ESTE TRABAJO.

A MI QUERIDA MAESTRA ZOILA NIETO VILLALOBOS, QUIEN EN TODO MOMENTO, NO SOLO COMO SU ALUMNO SINO COMO PROFESIONISTA ME HA APOYADO E INSPIRADO A SEGUIR ADELANTE.

A TODOS MIS MAESTROS Y PROFESORES QUE ME DEDICARON Y COMPARTIERON TODO SU CONOCIMIENTO, EXPERIENCIA Y SABIDURIA PARA SER MENOS BURRO.

A MIS COMPAÑEROS DEL LABORATORIO 114 (SIEMPRE QUISE PONERLO) EN ESPECIAL AL DOCTOR JORGE VÁZQUEZ RAMOS, PORQUE ME DISTE LA OPORTUNIDAD DE VIVIR Y EXPERIMENTAR TODA LA MAGIA DE LA CIENCIA Y PORQUE SIEMPRE SERÁS UN PILAR Y EJEMPLO COMO PERSONA, GRACIAS POR EL NIÑO DEL TAMBOR, Y PORQUE HOY DEJO SE SER UN MOCOSITO.

A MIS QUERIDOS PROFESORES DEL COLEGIO LA SALLE, QUIENES ME GUIARON Y ME FORMARON NO SOLO COMO ESTUDIANTE SINO COMO PERSONA E HIJO.

A TODAS LAS PERSONAS QUE SE HAN CRUZADO EN MI VIDA Y HAN PUESTO UN GRANITO DE ARENA PARA CONCLUIR ESTA IMPORTANTE ETAPA DE MI VIDA PROFESIONAL, MUY EN ESPECIAL A MI MECENAS (PERSONA QUE PATROCINA LAS LETRAS Y LAS ARTES), Y A SU FAMILIA PUES ERES Y SERAS LO MAS CERCANO A UN PADRE, POR TODO EL CARIÑO, APOYO Y TODOS LOS MOMENTOS QUE COMPARTIMOS, GRACIAS DON JOSE TINAJERO ROJAS, DOÑA MARY Y JOY, SIN USTEDES NO LO HUBIERA LOGRADO.

A MI QUERIDO JEFE JUAN SILVA TRISTE, PORQUE ME INSPIRASTE Y ME ENSEÑASTE TODO LO QUE SE SOBRE VALIDACION.

A TODOS MIS CHAVIRUS (MIGUEL, JOSÉ, VIOLETA, ERNESTO, DEISY, CHUCHIN, MINERVA, GABY Y ADRIANA TOWI Y LOS CHAVIRUS MÁS LEJANOS JEJEJE), QUIENES ME IMPULSARON PARA CONCLUIR ESTA ETAPA, POR CREER EN MI Y PORQUE SIEMPRE SERÁN PARTE DE MI VIDA.

POR LOS AYERES EN QUE NUESTRAS VIDAS SE CRUZARON, ESTOS DÍAS EN LOS QUE COMPARTIMOS LOS INICIOS Y LOS PRIMEROS FRUTOS DE NUESTRO ESFUERZO Y POR TODOS LOS QUE VENDRÁN Y SEGUIREMOS JUNTOS POR ESTE SENDERO LLAMADO VIDA, GRACIAS AMIGOS LOS QUIERO MUCHO.

A JOANNA Y A SU FAMILIA, PUES SIEMPRE ESTAS EN LOS MOMENTOS DIFICILES Y AL IGUAL QUE TU FAMILIA DE FORMA INCONDICIONAL ME HAN TENDIDO LA MANO, GRACIAS AMIGUITA SIN TU AYUDA NO LO HUBIERA LOGRADO.

A TI... PORQUE TUVISTE EL ATINO DE HABLARME DE LO QUE YA NO SERÍA... Y EN OCASIONES SE NECESITA DE PICAR EL ORGULLO PARA IMPULSAR A LAS PERSONAS COMO YO Y PORQUE AUNQUE PERDI EL POEMA QUE DICE ALGO ASI COMO: SI A TUS PLANTAS RUEDO COMO UN ...FUE MUY GRATO ARRANCARTE EL CORAZÓN PARA COMERMELO A BESOS. TE QUIERO MUCHO AL IGUAL QUE A HECTOR Y A TU MAMI.

A MIS AMIGOS DE TODA LA VIDA.... CECILIA MARTINEZ, ALESSIO GUTIERREZ, ROBERTO DOMINGUEZ, ROBERTO TORRES, TANIA BERNAL Y LOURDES TEHERAN..... A NELSON, LOCO, LUIS GERARDO, LUISA, CANO, JAIME Y TODOS LOS LA SALLISTOS QUE ME FALTARON.

A MIS AMIGOS DEL TRABAJO CON QUIENES COMPARTI MOMENTOS INOLVIDABLES Y DE QUIENES APRENDI LECCIONES IMPORTANTES: LUCIO MI HERMANO POR TU CALIDAD COMO SER HUMANO..., A LOS AMIGOS DE XOCHIMILCO (SCHERING Y BI) A CELIA Y CHIO POR LA OPORTUNIDAD, A MI MEJOR JEFE Y AMIGO MARTIN MENDEZ POR TODO TU APOYO Y SABIDURIA ASÍ COMO CALIDAD DE PERSONA... A GUSTAVO QUE ME DISTE LA OPORTUNIDAD Y NO LES FALLARÉ.

A TI... PUES CUANDO ABRAS ESTAS PÁGINAS Y LEAS ESTE ENSAYO ESTARÁS RENOVANDO LA FELICIDAD DE MUCHAS PERSONAS Y DE CORAZÓN TE COMPARTIRÉ UN POQUITO DE MI EXPERIENCIA.

DEDICATORIAS

Hoy me Levanté con una extraña sensación de tranquilidad....
Extraña porque si alguna vez la sentí antes, ya no lo recuerdo.
Desperté con la tranquilidad que me da la certeza de saber que soy alguien....

No, no alguien... Soy lo más valioso que pueda existir.
Soy, y como soy me acepto, con todo lo bueno, con todo lo oscuro que habita dentro de mí.
Ser porque ser no es nada... y yo soy tanto que aún no sé todo lo que verdaderamente soy,
Todo lo que llegaré a ser.

Porque soy, seré capaz de crear un mundo...No sé si un mundo colosal y envidiable,
Pero un mundo mío, un mundo real. Un mundo que me haga feliz...
Un mundo que borre esta melancolía que todavía me sorprende a veces.
Un mundo que será para mí, que soy existo y tengo un lugar:.... Mi Lugar.

A TI GOYITO PORQUE SIN DUDA ESTO TE ACERCARÁ MÁS A TU SUEÑO EN LA LUNA...

A MI AMADO ABUELITO ROBERTO EN DONDE QUIERA QUE TE ENCUENTRES A PARTE DE MI CORAZÓN... PORQUE UN DIA CUANDO NIÑO... SENTADO A TU LADO ME HABLASTE SOBRE ESTE DIA Y MUCHOS QUE VENDRÁN, PORQUE COMO SI SUPIERAS LO QUE PASARÍA ME DISTE UNA DE LAS LECCIONES MAS IMPORTANTES DE MI VIDA, Y ES EL DIA QUE LLEVO EN MI MENTE Y EN MI CORAZÓN TUS PALABRAS, PUES AUNQUE NO LO PUEDES DISFRUTAR EN VIDA.... MI VIDA LA DISFRUTARÉ SIEMPRE CONTIGO.

GRACIAS ABUELITO SIEMPRE ESTAS EN MI CORAZÓN. PERDON POR TARDARME TANTO. ESTE LOGRO TAMBIÉN ES TUYO.

A MI MAMITA, ANGELES AGUILAR, PUES CON ESTO ESPERO RECOMPENSAR UN POQUITO DE TODO LO QUE ME HAS DADO, Y PORQUE NO HABRÁ PERSONA MÁS MARAVILLOSA Y SABIA QUE TU. TE AMO MAMA.

A MI CHINO QUERIDO... PORQUE SE QUE MUY EN EL FONDO DE TU CORAZÓN, ME RECUERDAS, ACOMPAÑAS Y ME AMAS TANTO COMO YO... GRACIAS PAPA POR DARMELA VIDA.

A MI HERMANO LUIS ANGEL PORQUE MEJOR REGALO NO PUDE TENER.... Y TAMBIEN PORQUE MEJOR COMPAÑÍA NO HAY...
QUE ESTO SEA UNA MOTIVACIÓN MÁS EN TU VIDA PARA QUE LOGRES TODAS TUS METAS, SIEMPRE TE AMARÉ Y CONTARÁS CONMIGO HERMANITO.

A MI TIA HALEN Y A LILI QUIENES ME APOYAN Y ME INSPIRAN CON SU EJEMPLO, PORQUE SI LLEGO A SER LA MITAD DE GRANDE DE LO QUE SON... HABRE CUMPLIDO MI TAREA EN ESTE MUNDO.

A LA PERSONA MÁS AMOROSA Y TRABAJADORA QUE HE CONOCIDO... MI ABUELITA LILIA PUES SIN TI NO LO HUBIERA LOGRADO. GRACIAS ABUELITA.

A TODOS MIS TIOS Y TIAS (MIGUEL, GREG, JORGE, BETO, BASI, PILO, HANNER, LILI, MAGO, LULU, ETC..ETC. QUIENES ME HAN GUIADO COMO UN FARO.LOS QUIERO MUCHO.

A MIS CINCUENTA Y TANTOS PRIMOS A LOS CUALES ADORO Y ADMIRO.

A MIGUEL MARTINEZ UC GRACIAS, POR QUE SIEMPRE HACE FALTA UN HERMANO MAYOR QUE TE CUIDE Y ENSEÑE DESDE ANDAR EN BICI HASTA LO MARAVILLOSA QUE PUEDE SER LA VIDA SI TE LO PROPONES Y ESFUERZAS.

A UNA PERSONITA QUE NO POR SER LA ULTIMA DEJA DE SER IMPORTANTE Y FUENTE DE INSPIRACIÓN ASÍ COMO FUNDAMENTAL EN MI VIDA.... GRACIAS MI PUERKIS HERMOSA PORQUE DIA A DIA CON TU AMOR Y EJEMPLO ME IMPULSAS A SER UN MEJOR SER HUMANO... PORQUE LLENAS DE MAGIA MI VIDA... ERES MI PIEDRA.... Y POR ESO TE AMO KARLITA.

SISTEMA DE CONTROL DE CAMBIOS COMO SOPORTE DE UN PROCESO VALIDADO

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	2
2. OBJETIVOS	3
3. ANTECEDENTES	4
3.1 MARCO REGULATORIO	4
3.1.1 REGULACIÓN NACIONAL	4
3.1.2 REGULACIÓN INTERNACIONAL	6
3.2 VALIDACIÓN	6
3.2.1 TIPOS DE VALIDACIÓN	7
3.2.2 COMPONENTES DE UN PROCESO	8
3.2.3 CICLO DE LA VALIDACIÓN	9
3.2.4 CALIFICACIÓN DE DISEÑO	12
3.2.5 CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	13
3.2.6 CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN	13
3.2.7 CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO	14
3.2.8 VALIDACIÓN DE PROCESO	14
3.2.9 MANTENIMIENTO DEL ESTADO VALIDADO	16
3.3 SISTEMA DE CONTROLES DE CAMBIO	17
3.3.1 DEFINICIÓN, OBJETIVO Y FUNCIONALIDAD DEL SISTEMA DE CONTROLES DE CAMBIO	17
3.3.2 ETAPAS DEL PROCESO DE CONTROLES DE CAMBIO	19
3.3.3 CONTROLES DE CAMBIO Y REVALIDACIÓN	20
3.3.4 FORMATO DE CONTROLES DE CAMBIO	21
4. DISCUSIÓN	29
5. CONCLUSIONES	32
6. REFERENCIAS	33
7. APÉNDICE 1 NOM-059-SSA-1993	34
8. APÉNDICE 2 PROY-NOM-059-SSA-2004	35
9. APÉNDICE 3 FORMATO DE CONTROLES DE CAMBIO	37

EL SISTEMA DE CONTROLES DE CAMBIO COMO SOPORTE DE UN PROCESO VALIDADO.

1. INTRODUCCIÓN

Uno de los objetivos de cualquier industria, consiste en la fabricación reproducible de productos de calidad al menor costo posible ⁽¹⁾ y hoy en día este concepto adquiere mayor validez al llevar a cabo las actividades dentro de un marco de cumplimiento y convicción de calidad total.

La implantación de sistemas de gestión de la calidad, que permitan un mayor control en todos los niveles de la compañía es una tendencia común de la mayoría de las empresas, con el devenir del tiempo, se han desarrollado recomendaciones e incorporando requerimientos que han evolucionado a tal grado que muchos de estos sistemas forman parte del marco regulatorio o de certificación nacional e internacional.

Tal es el caso de la validación, una herramienta diseñada con dos perspectivas principales, una de ellas se refiere a la normativa y la otra a la de calidad, en cuya vertiente se define como una actividad basada en la prevención que asegure la integridad del producto y del proceso. ⁽²⁾

La validación consiste en la aplicación del estudio científico a una actividad ⁽¹⁾, sin embargo la definición más aceptada y conocida sobre validación es la propuesta por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food & Drug Administration FDA, por sus siglas en inglés), la cual la define como el **“Establecimiento de la evidencia documental que provee un alto grado de seguridad en el cual un proceso, método o sistema genera de manera consistente una respuesta de forma que cumpla con las especificaciones y atributos de calidad previamente establecidos”** ⁽³⁾

La optimización de procesos para maximizar la eficiencia manteniendo los estándares de calidad es una consecuencia natural de la aplicación del estudio científico a las variables del proceso y su control ⁽¹⁾.

El proceso de validación en la industria farmacéutica tendrá por objetivo, asegurar que los medicamentos fabricados y comercializados cuenten con cualidades de uso (identidad, concentración, potencia, pureza e inocuidad) para lo cual fueron creados; dichas cualidades de uso están inmersas en la definición misma de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF's o GMP's por sus siglas en inglés) ⁽⁴⁾ por lo que la validación y las BPF's van de la mano.

El estado de control logrado a través del proceso de validación está sujeto a cambios que pueden alterarlo y por tanto impactar en alguna de las cualidades de los productos, el estado validado se mantendrá a través de otros sistemas como el de controles de cambio cuyo objetivo es el estudio prospectivo y documentado del impacto hacia las cualidades de uso de los medicamentos fabricados.

2. OBJETIVOS

De acuerdo a lo planteado anteriormente, los objetivos principales en este trabajo son los siguientes:

- Presentar un panorama general de la validación de procesos.
- Definir los tipos de validación, las etapas de la validación y el ciclo de la validación a través de un modelo.
- Analizar y clasificar de acuerdo al proyecto de norma PROY-NOM-059-SSA1-2004 los puntos relacionados con la validación, etapas de calificación, controles de cambio y herramientas para el mantenimiento del estado validado.
- Establecer la utilidad del sistema de controles cambio como herramienta y requerimiento regulatorio para el mantenimiento del estado validado.
- Describir la forma y la funcionalidad en la que opera el sistema de controles de cambio.
- Resaltar las tendencias actuales de manejo del sistema de controles de cambio.
- Integrar al ciclo de la validación de los procesos farmacéuticos el sistema de controles de cambio.
- Proponer un formato de controles de cambio.

3. ANTECEDENTES

3.1 MARCO REGULATORIO

Actualmente la industria farmacéutica, se rige a través de diferentes instancias normativas tanto nacionales como internacionales y está considerada como una de las más desarrolladas y estrictas en la industria.

3.1.1 REGULACIÓN NACIONAL

La salud es un factor de suma importancia para el bienestar y desarrollo social de la comunidad, por lo que corresponde a la Secretaría de Salud vigilar el cumplimiento de la Ley General de Salud, sus reglamentos y demás disposiciones aplicables a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), quien regula, controla y fomenta en materia sanitaria por medio de las Normas Oficiales Mexicanas (NOM's), estableciendo los lineamientos y requisitos a cumplir durante la fabricación, almacenamiento, y venta de medicamentos que garantice la calidad y eficacia de los mismos.⁽⁴⁾

NOM'S RELACIONADAS CON LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA		
Clave de la Norma	Título de la Norma	Fecha de publicación en el DOF
NOM-059-SSA1-1993	Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico-farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos	31 jul 1998
NOM-073-SSA1-2005	Estabilidad de fármacos y medicamentos	4 ene 2006
NOM-164-SSA1-1998	Buenas prácticas de fabricación para fármacos	15 nov 2000
NOM-176-SSA1-1998	Requisitos sanitarios que deben cumplir los fabricantes, distribuidores y proveedores de fármacos utilizados en la elaboración de medicamentos de uso humano	17 dic 2001
NOM-001-SSA1-1993	Que instituye el procedimiento por el cual se revisará, actualizará y editará la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	17 jun 1994
NOM-177-SSA1-1998	Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas	7 may 1999
NOM-220-SSA1-2002	Instalación y operación de la farmacovigilancia	15 nov 2004
NOM-072-SSA1-1993	Etiquetado de medicamentos	10 abr 2000

- NOM-059-SSA1-1993

La Secretaría de Salud ejerce el control sanitario de los establecimientos, empleando como marco de referencia la presente Norma Oficial Mexicana ⁽⁴⁾; esta norma contiene puntos específicos sobre validación y el sistema de controles de cambio, constituyendo la principal regulación en la industria farmacéutica mexicana. Los puntos relacionados sobre validación y los controles de cambio se observan en el apéndice 1 de este documento.

- PROY-NOM-059-SSA1-2004

En el año 2003 se lanzó el 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, la cual modificó a la publicada el 31 de julio de 1998. Este documento establece los requisitos mínimos necesarios para el proceso de los medicamentos y/o productos biológicos comercializados en el país, con el objeto de proporcionar medicamentos de calidad al consumidor y es de observancia obligatoria en el territorio nacional, para todos los establecimientos dedicados al proceso de los medicamentos y/o productos biológicos comercializados en el país. ⁽¹²⁾

Este documento ratifica la importancia tanto de la validación como del sistema de controles de cambios en la industria farmacéutica a nivel nacional ya que como observa en el apéndice 2, se incluyen, definen y extienden los puntos relacionados con ambos sistemas de calidad.

Como parte de los objetivos del presente documento resulta de suma importancia identificar y relacionar aquellos puntos de este proyecto de norma tanto para validación (VAL) resaltando las etapas de calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ) y calificación de desempeño (DQ), como para los controles de cambio (CC) y otros sistemas de soporte o herramientas (H) para el mantenimiento del sistema validado como son: sistema de calibración, sistema de mantenimiento preventivo, sistema de calificación de personal, sistema de auditorías técnicas y sistema de desviaciones (ver apéndice 2).

3.1.2 REGULACIÓN INTERNACIONAL

La Organización Mundial de la Salud (OMS), es la agencia especializada de las Naciones Unidas para la salud; establecida el 7 de abril de 1948, tiene por objetivo que todos los pueblos puedan gozar del máximo grado de salud como un estado integral físico y mental. Este organismo cuenta con diferentes guías enfocadas a validación y a los aspectos relacionados con los controles de cambio.

Para la FDA los controles de cambio no se encuentran necesariamente como parte de su regulación en el título 21 del Código de Regulación Federal (CFR por sus siglas en inglés) parte 210 y 211, sin embargo, constituyen una parte importante de las GMP's o BPF's.

Algunos de los documentos en donde se mencionan aspectos relacionados con la validación y el sistema de controles de cambio son la "Guía general de principios de validación de procesos" (Guideline on general principles of process validation) ⁽⁸⁾, "Guidance for Industry Changes to an Approved NDA or ANDA" ⁽¹⁰⁾ y la Guía "Sólidos orales de liberación inmediata" ("Immediate Release Solid Oral Dosage Forms"). ⁽¹³⁾

En el caso de Canadá, el ministerio de salud a través de "The Health Products and Food Branch Inspectorate" emite la guía referente a validación y controles de cambio (Validation Guidelines for Pharmaceutical Dosage Forms GUIDE-0029), la cual tiene carácter de obligatoria ⁽⁹⁾.

3.2 VALIDACIÓN

La Validación se introdujo por primera vez en la industria farmacéutica por Theodore E. Byers y Bernard T. Loftus a mediados de la década de los 70's, con el estudio y establecimiento de la validación de los procesos farmacéuticos. Un proceso estaba definido como la transformación de insumos mediante una serie de operaciones y/o acciones usadas para producir un resultado deseado que al combinar materias primas, maquinaria, metodologías, mano de obra, medio ambiente y mantenimiento daban como resultado un producto.⁽⁵⁾ Su meta inicial estaba encaminada a mejorar la calidad de los productos farmacéuticos fabricados, sin embargo reconocieron la necesidad de la validación, como el resultado de los problemas de calidad y la forma de prevenirlos ⁽⁵⁾

3.2.1 TIPOS DE VALIDACIÓN

Existen 3 tipos de Validación:

- *Validación Prospectiva:* estudio previo a la comercialización del producto que demuestra y establece la evidencia documentada de que un proceso hace lo que está previsto, se basa en un protocolo planificado en el que se debe conjuntar el conocimiento total del proceso como resultado del desarrollo o de la transferencia de un producto, empleando lotes placebo o pilotos. La validación prospectiva es la comprobación de que el proceso predeterminado genera productos con la calidad diseñada. Un programa efectivo de validación prospectiva deberá estar apoyado por una documentación extensa generada desde el desarrollo del producto hasta la producción industrial; la documentación maestra estará compuesta por reportes, procedimientos, protocolos, especificaciones, métodos analíticos, formulación, entre otros para fundamentar el proceso.
- *Validación Retrospectiva:* es un estudio constituido por la evidencia documentada basada en los datos acumulados de producción, análisis y control de un producto ya en distribución que está siendo fabricado con efectividad; el proceso sujeto a este estudio hace lo que estaba previsto, sobre la base de una revisión y análisis de información estadística e histórica. Es importante que se compruebe la estabilidad del proceso, y que el procedimiento de manufactura permanezca constante; el criterio de revisión de los lotes es variable sin embargo se recomienda un total de siete. (tesis Validación de procesos sólidos Alicia Rosas Morales, 1989).
- *Validación Concurrente:* estudio que se realiza exclusivamente en producto y procesos que se fabrican esporádicamente en los que se puede decidir si está bajo control por medio del análisis de muestras representativas de distintas etapas del proceso, la validación concurrente demuestra y establece la evidencia documentada de que un proceso hace lo que debe hacer basado en información generada durante el desarrollo real del proceso.

La revalidación es un tipo de validación prospectiva la cual se desarrolla cada vez que existen cambios que puedan afectar al producto, tales como la formulación, equipo o proceso, cambios de proveedores de materias primas, cambios de formulación por sustitución o adición de excipientes ⁽⁶⁾ para productos de reciente inclusión en el mercado, para transferencias, para evidenciar o eliminar una fuente de variación, cuando es resultado de un proceso de optimización y es necesario asegurar los atributos de calidad.

Se deberán de practicar revalidaciones periódicas aunque no cambie un proceso significativamente para buscar desviaciones imprevistas o bien para generar datos que revelen ciertas tendencias en los procesos.

3.2.2 COMPONENTES DE UN PROCESO

Los componentes de un proceso son: **el diseño, las materias primas, el material de empaque, el proceso analítico** (en el cual se determina la potencia de los ingredientes activos, los niveles de impureza, la degradación del producto, etc.), **Las instalaciones** diseñadas, construidas, verificadas y mantenidas de acuerdo a los requerimientos de proceso, **los sistemas críticos** los cuales consisten en aquellos sistemas que la planta requiere en su operación diaria y en los niveles adecuados para mantener los requerimientos de calidad del producto terminado, estos sistemas son: el sistema de calentamiento, ventilación y aire acondicionado (HVAC por sus siglas en inglés), el sistema de agua purificada, agua para inyectable, agua potable, sistema de vapor, sistema de aire comprimido, sistema de nitrógeno, entre otros; **el equipo**, término definido como un dispositivo empleado directamente en alguna etapa de transformación o inspección, el cual opera de forma específica, probada y documentada con características de acuerdo a las necesidades del proceso, **las etapas de manufactura** referidas a cada una de las operaciones unitarias o actividades durante la transformación de la materia prima para la obtención del producto, éstas son: la preparación, acondicionado, verificación, etc. **Los operadores** los cuales son uno de los elementos más importantes de un proceso, **la instrumentación y calibración** como elemento de medición y dispositivos de control a través del proceso.⁽⁵⁾

La validación de un proceso farmacéutico, requiere de la calificación de los elementos de proceso, cuya importancia varía dependiendo de su naturaleza.



3.2.3 CICLO DE LA VALIDACIÓN

Se han propuesto 3 etapas para lograr un sistema validado.

- *La primera fase* abarca desde la conceptualización-diseño hasta la etapa de las calificaciones, las cuales conllevan a la antesala de la validación de proceso, pasando por la investigación y desarrollo, la formulación, los estudios con lotes pilotos, el proceso de escalamiento, la transferencia de tecnología a escala comercial, los estudios de estabilidad, el almacenamiento y el manejo del producto.
- *La segunda fase* está diseñada para verificar que todos los límites establecidos de los parámetros críticos de proceso se cumplan a pesar de condiciones adversas o que aún en el peor de los casos se obtengan productos satisfactorios.
- *La tercera fase* consiste en la fase del mantenimiento, la cual incluye la verificación y el análisis documental de los reportes de validación para asegurar que no se hayan presentado cambios, desviaciones, fallas, modificaciones y que todos los procedimientos normalizados de operación concuerden con las actividades realizadas.

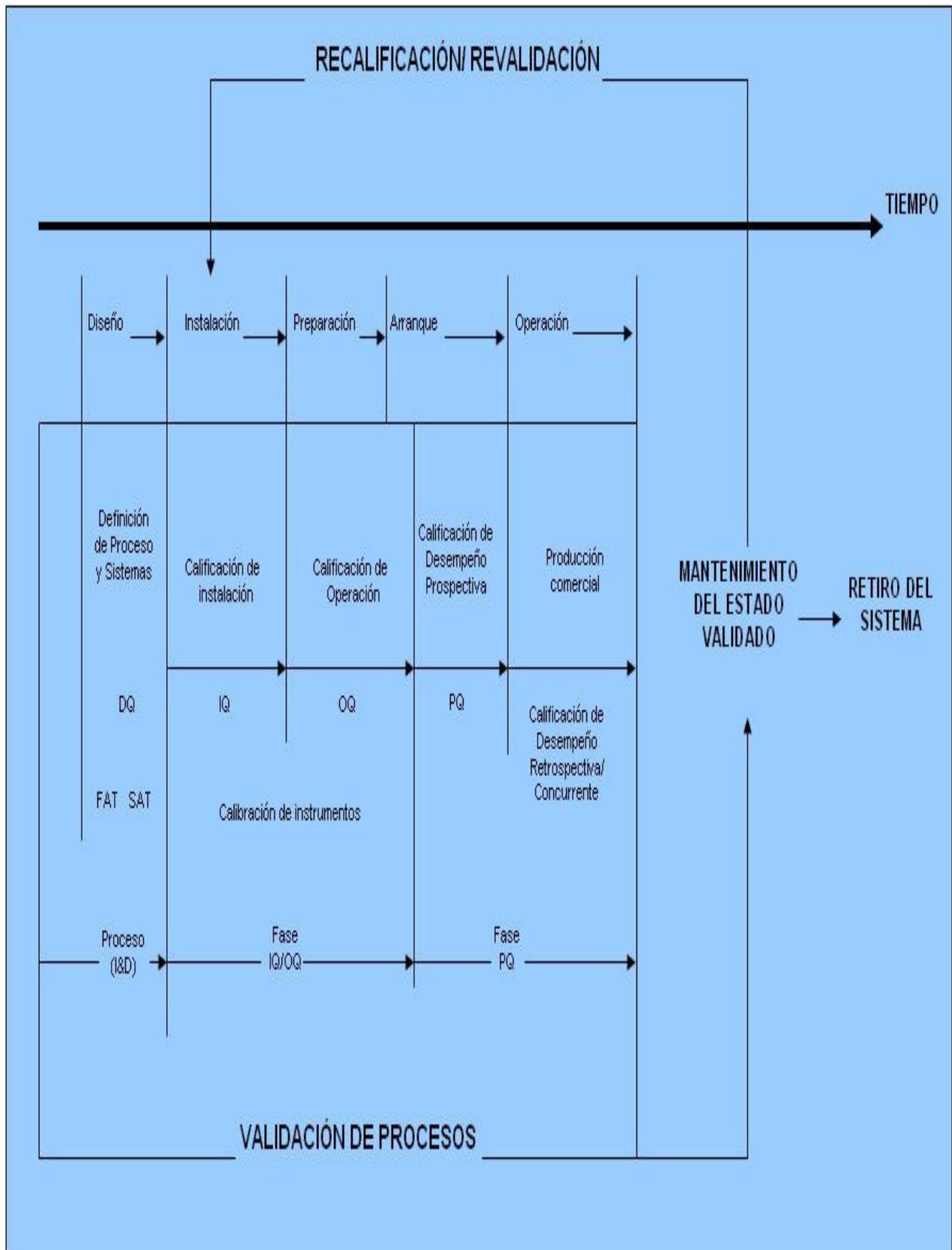
Para un mayor entendimiento de las fases o pasos de la validación, Chapman (2003) propone el siguiente listado sobre el ciclo de la validación de procesos ⁽⁷⁾:

PASOS EN EL CICLO DE LA VALIDACIÓN DE PROCESOS

- 1.- Definir los flujos del proceso (paso de fabricación, unidad, operación).
- 2.- Definir las especificaciones críticas del producto.
- 3.- Definir los parámetros críticos de operación en el proceso.
- 4.- Desarrollar los rangos críticos de operación en los parámetros de proceso establecidos; basándose inicialmente en los estudios de laboratorio sobre los comportamientos de los materiales bajo condiciones normales y adversas y posteriormente en los resultados obtenidos sobre los productos obtenidos variando las condiciones de proceso.
- 5.- Definir los posibles eventos adversos al exceder los rangos críticos de operación en los parámetros de proceso establecidos (en ambas direcciones).
- 6.- Implementar procedimientos entendibles sobre los controles de cambio y la revalidación.
- 7.- Calificar el equipo (Calificación de instalación, Calificación de operación).
- 8.- Capacitar y calificar a los operadores, personal de planta, supervisores y personal de laboratorio en los principios específicos de validación.
- 9.- Asegurarse que los sistemas interrelacionados (sistemas críticos, sistemas computarizados, LIMS, instalaciones, áreas, etc.) se encuentren validados.
- 10.- Calificación de desempeño.
- 11.- Recopilar la evidencia documental sobre la validación de proceso, la reproducibilidad y robustez del proceso.
- 12.- Retener y archivar los documentos y soporte de la validación en base a la última fecha de caducidad de los lotes en cuestión.

Para dar mayor entendimiento a los pasos propuestos, se desarrolla un modelo que de forma esquemática simplifique los pasos y elementos importantes durante el proceso de la validación; así mismo este modelo servirá como guía para el desarrollo de cada uno de los elementos de la validación de los siguientes apartados del presente documento.

Modelo sobre el ciclo de la validación:



3.2.4 CALIFICACIÓN DE DISEÑO

La calificación de diseño no se considera a nivel internacional de carácter regulatorio, sin embargo diferentes entidades regulatorias como la Secretaría de Salud han mostrado un interés marcado en la promoción de este estudio, a tal grado que en el proyecto de Norma (PROY-NOM-059-SSA1-2004), ya se tiene contemplado este punto adquiriendo carácter de obligatoriedad en nuestro país.

Esta etapa es un elemento de ingeniería y de calidad, en donde las especificaciones de requerimientos del usuario (ERU) y su cumplimiento constituyen la porción medular de esta calificación.

La calificación de diseño (DQ por sus siglas en inglés), está definida como *“La verificación documentada de que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipos es conveniente para el propósito proyectado”*.⁽¹²⁾

Las ERU definen las funciones que deben de realizar los sistemas antes de su adquisición, construcción, remodelación y puesta en funcionamiento. Las especificaciones estarán basadas en las necesidades del usuario y la naturaleza del proceso, con la finalidad de obtener el mayor beneficio y rendimiento posible.

La revisión de la documentación como la ingeniería conceptual, la preliminar y la de detalle asegurarán el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF's), por otra parte la integración de los planos y diagramas aprobados tanto para la construcción como para el montaje, las memorias de cálculo y la base del diseño son actividades que el proveedor y el líder del proyecto desarrollan en conjunto y éstos se documentan en el reporte correspondiente.

Una de las pruebas importantes son las pruebas de aceptación en fábrica y las prueba de aceptación en sitio (FAT y SAT por sus siglas en inglés), en donde junto con los proveedores se verifica la funcionalidad de los sistemas basándose en las ERU tanto en el sitio de origen en donde se fabrica el equipo o el sistema, como en la planta en donde se requiere.

En la calificación de diseño es recomendable incluir la copia del contrato de compra-venta, la cual deberá ir aprobada por los responsables del proyecto.

Otra de las actividad que puede ser incluida en esta etapa es el análisis de riesgo o también conocida como el análisis de modos de falla y sus efectos (FMEA), herramienta cuyo propósito es identificar los posibles modos de falla de los componentes de un sistema, evaluar su influencia durante

el desempeño así como en el comportamiento del sistema para proponer las contramedidas apropiadas para suprimirlos ⁽⁵⁾.

La recopilación de toda esta información quedará en el reporte de la calificación de diseño y esta deberá ser revisada y autorizada por los responsables de los departamentos involucrados.

3.2.5 CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

El protocolo de la Calificación de Instalación (IQ) consiste en el plan documentado en donde se detallan las pruebas empleadas para demostrar que el sistema o equipo está instalado de modo confiable y estable dentro de las especificaciones de diseño y las recomendaciones del proveedor. En la etapa de instalación, interviene la descripción y documentación del sistema o equipo, instrumentos, sistemas auxiliares, componentes y sus pruebas.

Dentro de la documentación se incluyen los planos de ubicación, los manuales de instalación, operación y mantenimiento preventivo-correctivo, los diagramas de tubería e instrumentación, planos neumáticos, eléctricos y mecánicos, certificados de calibración de los instrumentos, el listado de refacciones, listado de lubricantes, los procedimientos normalizados de operación y de limpieza, así como los certificados de capacitación del personal involucrado.

3.2.6 CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN

La calificación de operación (OQ por sus siglas en inglés), es la verificación documentada de que las instalaciones, sistema y equipos instalados o modificados, rinden como se esperaba durante los rangos de operación anticipados. ⁽¹²⁾ El protocolo de calificación de operación es el plan documentado en donde se detallan las pruebas empleadas para demostrar que el sistema o equipo opera de manera confiable y estable dentro de las especificaciones de diseño. Esta etapa va de la mano con la calificación de instalación, se prueba que los instrumentos de referencia cuenten con calibración vigente y que ésta sea trazable a organismos regulatorios nacionales e internacionales; que todos los sensores y dispositivos visuales de operación, alerta y control operen con base a las especificaciones de diseño o con base a las recomendaciones del proveedor.

Las pruebas típicas que se realizan en esta etapa son la prueba de alarmas, la interfase con el operador en donde se incluyen las pruebas de los interruptores, los indicadores, los sistemas de seguridad incluyendo las guardas y paros de emergencia que componen el sistema, el comportamiento de sistema

ante fallas en el suministro eléctrico, los parámetros de operación propios del sistema como pueden ser temperaturas, tiempos, velocidades, presión, flujo. En el reporte de la calificación se anexan también las referencias, se comprueba la trazabilidad de los procedimientos normalizados de operación, la capacitación del personal involucrado, la inclusión de las metodologías de prueba y los criterios de aceptación son primordiales en todos los protocolos de calificación.

3.2.7 CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO

La calificación de desempeño (PQ por sus siglas en inglés) consiste en la verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos pueden rendir efectiva y reproduciblemente, basados en el método del proceso y las especificaciones aprobadas del producto. ⁽¹²⁾

Es un plan experimental prospectivo lo más apegado a un proceso normal y comercial que al ejecutarse proporciona la evidencia documental de que el sistema trabajó conforme a lo planeado. El protocolo de la calificación de desempeño, incluye una definición explícita del todo el proceso a calificar incluyendo las variables de operación y los parámetros de control en proceso esperados, así como las especificaciones del producto terminado, también incluye el grado de reproducibilidad considerando aspectos estadísticos.

El PQ en ocasiones forma parte de la Validación de proceso ya que en esta etapa se recopilan datos complementarios de gran ayuda para la validación y, las pruebas que se realizan son lo más apegadas a proceso, en estos casos se pueden emplear lotes placebos o lotes de prueba, mientras que en la validación de proceso se pueden emplear lotes comerciales ya que el proceso estará sujeto a las BPF's y a los estándares normales de proceso y el estudio se realiza normalmente por triplicado; la FDA anuncio en 1990 que requieren de la evidencia de tres lotes comerciales consecutivos y exitosos para considerarlo como validado.⁽⁵⁾ En otras ocasiones la calificación de desempeño se realiza, a la par de la validación del proceso.

3.2.8 VALIDACIÓN DE PROCESO

La validación de los procesos deberán estar contenidos en el Plan Maestro de Validación (PMV), que es un documento en donde se especifica la información para la validación.

En este documento se definen los detalles y escalas de tiempo para cada proyecto de validación a realizar; las responsabilidades asociadas con dicho plan estarán establecidas ⁽⁴⁾ al igual que las frecuencias y los programas de recalificación y revalidación.

El seguimiento a los requerimientos previos a la validación, así como a la elaboración y aprobación de los protocolos con base en procedimientos de manufactura vigentes, son actividades importantes de definir. Los reportes y documentos producidos deberán ser revisados y autorizados por los departamentos y autoridades competentes y las desviaciones o cambios durante la ejecución de los protocolos deberán de informarse y corregirse.

Para la validación de un proceso se elabora el protocolo correspondiente en el cual se describen:

- El historial del producto.- se señala el histórico sobre la fabricación en la compañía, una descripción general del medicamento, en ocasiones el propósito y la descripción del uso.
- Las características del producto.- basado en las especificaciones y atributos físicos como material extraño, peso, espesor, forma, color; químicos como la pureza, la potencia, los productos de degradación, la uniformidad de contenido; biológicos como la cuenta microbiana.
- Aceptación del producto.- basado en la uniformidad y consistencia de los atributos del proceso, sistemas sobre bases estadísticas durante el desarrollo inicial y la fase de fabricación.
- Pasos de Fabricación.- se describe de forma general cada una de las etapas de fabricación.
- Equipo empleado.- en donde se adjunta y revisa que el equipo este previamente calificado y cuente con los reportes de IQ, OQ y PQ autorizados.
- Calibración del equipo e instrumental.- se verifica que los equipos de proceso y los sistemas auxiliares sean capaces de operar consistentemente en los límites y tolerancias establecidas, a través de la plena identificación y trazabilidad de las calibraciones.
- Documentación.- se verifica que se cuente con el procedimiento de fabricación actualizado, vigente y aprobado, así como la revisión de las órdenes de fabricación, la liberación de las materias primas, etc.
- Seguimiento de la Fabricación.- basado en el procedimiento de fabricación se da seguimiento a cada una de las etapas en donde se corroborarán los datos obtenidos durante las transferencias de tecnología y a los límites especificación en el procedimiento de fabricación.

- Muestreo y análisis de las etapas críticas del proceso.- en esta actividad en base a un plan de muestreo especificado se tomarán diferentes muestras para revisar la reproducibilidad y las características del producto durante el proceso de transformación.
- Seguimiento a las desviaciones.- en caso de que durante alguna etapa del proceso se llegara a encontrar alguna desviación del procedimiento o del protocolo de validación se deberá de documentar, investigar y corregir para poder considerar que el producto elaborado cumple con las especificaciones requeridas.
- Reporte de la validación.- en donde se resume y conjunta la información reportada junto con los resultados de los análisis elaborados para concluir la estabilidad del proceso, en esta etapa se concluye basado en los resultados del seguimiento de por lo menos tres fabricaciones sin desviaciones.⁽¹⁴⁾

3.2.9 MANTENIMIENTO DEL ESTADO VALIDADO

Como se observa en el modelo propuesto (apartado 3.2.3), la validación no representa una actividad puntual en el continuo de la fabricación; por el contrario es un sistema dinámico que se regenera a través de soportes, programas y sistemas auxiliares entre los cuales encontramos el programa de recalificación y revalidación, el programa de capacitación, los monitoreos de rutina, el programa de mantenimiento preventivo, los programas de calibración, el sistema de acciones correctivas y preventivas (CAPA por sus siglas en inglés), el programa de auditorias y el sistema de controles de cambio, del cual trataremos a continuación.

3.3 SISTEMA DE CONTROLES DE CAMBIO

3.3.1 DEFINICIÓN, OBJETIVO Y FUNCIONALIDAD DEL SISTEMA DE CONTROLES DE CAMBIO

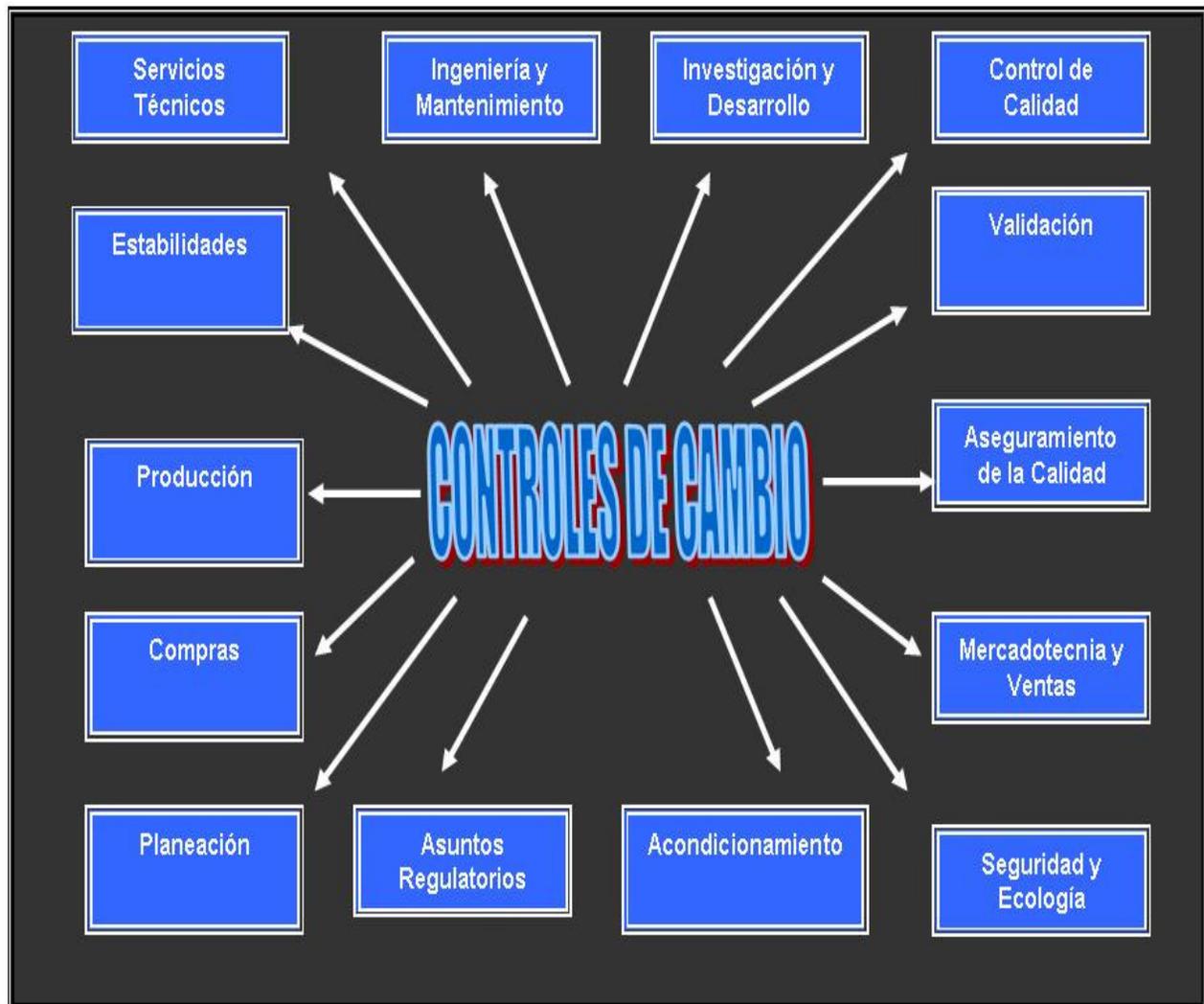
Un cambio consiste en toda modificación a algún aspecto relacionado con: sitios de producción-instalaciones, materias primas, material de empaque, equipos, parámetros de proceso, formulación, identificación, sistemas computarizados, métodos de prueba, especificaciones de producto, sistemas críticos y aspectos de documentación que puede o no impactar la seguridad, calidad, pureza, potencia o concentración de un producto al momento de ser fabricado o durante su vida de anaquel, pudiendo ser esta modificación de carácter temporal o permanente ⁽³⁾.

En el sistema de controles de cambio se realiza un análisis prospectivo del impacto que pudiera tener la modificación propuesta a través de la documentación.

Dicho análisis lo realiza un grupo multidisciplinario conocido como el comité de controles de cambio constituido por representantes permanentes de diferentes áreas con el objetivo de revisar, justificar y autorizar los cambios propuestos los cuales pueden ser permanentes o temporales.

Generalmente la persona responsable de la elaboración, desarrollo e implementación del cambio recibe el término de originador o emisor del cambio, mientras que el administrador del sistema es aquel que se encarga de recibir, evaluar y codificar la totalidad de solicitudes de cambio, determinar las que deben ser evaluadas por el comité de cambios con base al alcance del cambio propuesto, coordinar las actividades con el comité de controles de cambio así como del mantenimiento, seguimiento y administración de los documentos generados por éste sistema.

Los grupos o departamentos involucrados con el sistema son prácticamente todos los que comúnmente existen en la mayoría de las industrias farmacéuticas los cuales están representados en el siguiente modelo.



El sistema de controles asegura el mantenimiento de la calidad, mediante el análisis del impacto de todos los grupos involucrados, asegurando la evaluación apropiada a través de la continuidad del cambio por todos los departamentos, sistemas, procedimientos y documentos para el producto donde quiera que sea fabricado. ⁽¹¹⁾

Tanto el sistema ISO como el de Seis Sigma y el de Manufactura esbelta son ejemplos de sistemas de calidad de vanguardia cuyas propuestas enfocadas a las mejoras de negocios, promueven el sistema de controles de cambio para mantener la consistencia del proceso. ⁽¹¹⁾

La meta del sistema de controles de cambio es lograr un *proceso sistemático*, en donde cualquier cambio *sea evaluado* de forma apropiada por el personal calificado, para el mantenimiento de las cualidades de uso de los productos *antes de su implementación*. ⁽¹¹⁾

3.3.2 ETAPAS DEL PROCESO DE CONTROLES DE CAMBIOS

- **Apertura-Evaluación** una vez detectado o identificado la necesidad de un cambio, el originador deberá realizar la solicitud del cambio de acuerdo a los procedimientos previamente especificados y los formatos correspondientes, además clasificará el cambio dependiendo del impacto (menor o mayor); por otra parte definirá si el cambio propuesto impacta a nivel de regulación, con el apoyo del departamento correspondiente, en caso de que el cambio esté relacionado a productos de exportación, el cambio no podrá efectuarse sin previa consulta y aprobación de las autoridades gubernamentales correspondientes. Por otra parte es recomendable que en el formato correspondiente se presente una tabla comparativa con la información del proceso actual, después de la propuesta del cambio y la justificación del mismo. Un ejemplo del mismo se encuentra descrito en el punto 3.3.4 y el formato correspondiente se observa en el apéndice 3. Finalmente el administrador codificará la solicitud de cambio de acuerdo al procedimiento actual.
- **Autorización** es la etapa en la que el comité de controles de cambio se reúne para revisar las propuestas planteadas con base al impacto técnico, al de las BPF's, al de seguridad y al normativo.

Durante la junta de autorización se realiza el análisis de las actividades generadas, el cronograma y las responsabilidades de cada departamento, por lo que es importante que el formato de controles de cambio contenga un apartado para que las recomendaciones y comentarios del comité sean tomados en cuenta por el originador.

Se deberá contar con un procedimiento de controles de cambio en donde se especificará que ninguna actividad de la solicitud de cambio se iniciará hasta no tener la revisión y autorización del comité de controles de cambio, además en este procedimiento se definirán las rutas a seguir de acuerdo al dictamen del comité a la propuesta del cambio.
- **Seguimiento** etapa en la que el administrador del sistema de controles informa al originador y a los involucrados, la respuesta del comité de controles de cambio sobre el estatus de la propuesta para que en caso de ser aprobado, se inicien las actividades y estas sean trazadas y documentadas de acuerdo a las fechas propuestas en el cronograma de actividades. Esta etapa es una de las más importantes como parte del sistema pues su éxito y cumplimiento dependerá del

compromiso y de que las políticas corporativas sean lo suficientemente robustas y rígidas para su cumplimiento. El sistema deberá de permitir la inclusión de anexos a este documento en caso de que se requiera tomando en cuenta que la aprobación del comité será necesaria.

- **Cierre** es la última etapa en donde la implementación, se realiza sólo después de completar y aprobar todas las actividades definidas, y cualquier documentación o actividad que emitida-realizada antes de la autorización de implementación tendrá carácter de transitoria respecto del cambio.

3.3.3 CONTROLES DE CAMBIO Y REVALIDACIÓN

Mientras que un proceso, mantenga todas sus condiciones y parámetros de control sin cambios, y los resultados estén históricamente dentro de especificaciones y sin tendencias, el sistema se considera en estado validado. En otro caso se deberá de revalidar, proceso definido como la verificación de la validación del proceso para proveer un aseguramiento de que cambios en el proceso/equipo introducidos de acuerdo a los procedimientos de control de cambios no afecten adversamente las características del proceso y la calidad del producto. ⁽¹²⁾

Una forma de determinar el tipo de cambios que pueda requerir una revalidación es el uso de pruebas y métodos de análisis los cuales sean capaces de medir las características que pueden variar; tales pruebas y métodos generalmente determinan la variación en las especificaciones del producto y en el proceso, determinando si este se encuentra fuera de control. Dentro del sistema de controles de cambio es recomendable conocer el diagrama de flujo para verificar el posible impacto en cada una de las etapas.

El alcance de una revalidación dependerá de la naturaleza del cambio y como ello impacta sobre las cualidades de uso del producto. No necesariamente un proceso tiene que ser revalidado por completo, únicamente la parte afectada, esto dependerá de las circunstancias bajo las cuales tenga lugar el cambio, es recomendable que el plan maestro de validación (PMV) cuente con los criterios para revalidación, en el caso de equipos el cambio igual por igual es un término que se refiere a que los cambios de refacciones con la mismas especificaciones técnicas, modelo y marca estarán exentas de ser revalidadas y estas características deberán de estar especificadas en el PMV.

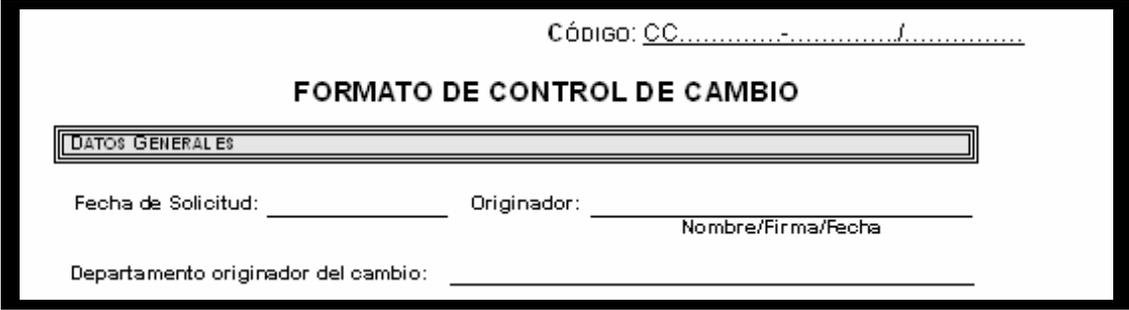
3.3.4 FORMATO DE CONTROLES DE CAMBIO

Para un mejor entendimiento de la funcionalidad del sistema de controles de cambio, se propone el formato en el apéndice 3.

Inicialmente se requiere contar con un procedimiento que describa la forma o los pasos a seguir para el llenado del formato y todo el personal encargado de un cambio deberá estar capacitado.

Una vez detectada la necesidad de un cambio se procede a llenar el formato el cual está subdividido para entender cada una de las etapas del proceso.

Primeramente se llenan los datos generales del mismo, es decir la fecha de solicitud, el nombre del originador etc.



CÓDIGO: CC.....-...../.....

FORMATO DE CONTROL DE CAMBIO

DATOS GENERALES

Fecha de Solicitud: _____ Originador: _____
Nombre/Firma/Fecha

Departamento originador del cambio: _____

Cabe señalar que el código será proporcionado por el administrador de los controles de cambio una vez revisado y autorizado, en este código se puede utilizar una nomenclatura distintiva referente al departamento, al tipo de cambio, al nombre del producto que afecta o simplemente un número consecutivo.

El código tendrá como finalidad la trazabilidad del documento así como el carácter de documento oficial, como lo es una política o un procedimiento, es importante contar con algún sistema electrónico para la documentación o en su defecto una base de datos protegida en donde únicamente tenga acceso el administrador del sistema para facilitar su localización así como su seguimiento.

En caso de contar con algún sistema documental de forma electrónica, es recomendable que permita dar seguimiento de las actividades especificadas en el mismo de forma automática para facilitar este proceso el cual es clave para la funcionalidad de la herramienta ya que requiere que se tenga actualizado y disponible en todo momento.

Posteriormente se requiere de la clasificación del mismo, para esto se propone en el formato un recuadro en donde se podrá marcar dependiendo del tipo de cambio:

Código: CC.....

FORMATO DE CONTROL DE CAMBIO

Fecha de Solicitud: _____ **Orignador:** _____
Nombre y Firma Fecha

Departamento originador del cambio: _____

Cambio que afecta:

Documentación	Equipos	Instalaciones	Sistemas	Procesos
Planos	Modificaciones <input type="checkbox"/>	Arquitectura <input type="checkbox"/>	HVAC <input type="checkbox"/>	Materia prima <input type="checkbox"/>
Procedimientos	Reparaciones <input type="checkbox"/>	Servicios <input type="checkbox"/>	Aire comprimido <input type="checkbox"/>	Material Acero <input type="checkbox"/>
Procedimientos	Reemplazo <input type="checkbox"/>	Tipo de mantenimiento <input type="checkbox"/>	Agua purificada <input type="checkbox"/>	Formulación <input type="checkbox"/>
Métodos	Transferencias <input type="checkbox"/>		Agua potable <input type="checkbox"/>	Capilaciones <input type="checkbox"/>
Ordenes de trabajo	Tipo de mantenimiento <input type="checkbox"/>		Sistema computarizado <input type="checkbox"/>	
Listas de proveedores	Insustitución <input type="checkbox"/>			
Planos Diagrama Equipos				

Cambio que aplica para: _____

Código: _____ **Fecha de Actividad:** _____

Tipo de Cambio:
 Temporal o Permanente: _____

Motivo del cambio:

ANEXO 4 DEL PNO 50.0-007-6 P 1 90

→ Código del Documento

→ Datos del Cambio

→ Clasificación del cambio

En el área en donde se especifica cambio que aplica para, la idea es ser más específico sobre el cambio, por ejemplo si se trata de un cambio de materia prima, se tendrá que especificar el nombre de la misma así como todos los productos en donde ésta se utiliza.

Es importante indicar si el cambio propuesto es permanente o temporal, regularmente los cambios propuestos son de forma permanente sin embargo puede darse el caso de que el cambio solo sea por cierto tiempo

En el espacio del motivo del cambio se deberá de describir la razón del mismo, en ocasiones el cambio propuesto puede estar vinculado a una desviación o como alguna acción correctiva, por lo que es importante especificar en este espacio la cronología, la historia o la justificación que lleva al cambio.

En el siguiente formato es importante incluir un comparativo entre lo actual y la propuesta del cambio, cuando se trate de procedimientos o cambios en documentos maestros como procedimientos de fabricación, procedimientos de operación, políticas de la compañía, es importante que se justifique cada uno de los puntos, así como hacer mención de los documentos relacionados con el mismo a través de la codificación.

El elaborador o la persona que emite el documento deberá firmar la propuesta del cambio y el administrador del sistema deberá de firmar el espacio de revisado.

The diagram shows a form for change requests. At the top, there is a header box. Below it, a line for 'Cambio que aplica para:'. Then, fields for 'Código:' and 'Fecha de Actividad:'. The main part of the form is a table with three columns: 'VERSION ACTUAL', 'PROPUESTA DE CAMBIO', and 'JUSTIFICACION'. Below the table are two signature lines: 'PROPUESTO POR:' and 'REVISADO POR:'. At the bottom left, it says 'ANEXO 4 DEL PNO 000-007-6' and at the bottom right, there is a small box with '00000000'.

Labels with arrows pointing to the form:

- Estado Actual (points to the first column of the table)
- Propuesta de cambio (points to the second column of the table)
- Justificación (points to the third column of the table)
- Firma de Emisor (points to the 'PROPUESTO POR:' line)
- Firma de Administrador (points to the 'REVISADO POR:' line)

Una vez revisado por el administrador, se le asignará la clave correspondiente y es en este paso en donde concluye la primera etapa de apertura, a continuación se describe la etapa de evaluación.

En el formato correspondiente en el punto III se describe con el responsable de cada área si el cambio propuesto tiene un impacto en alguno de sus departamentos ya sea en documentación, en procedimientos, en cronogramas, en actividades, etc.

En este punto comienza la evaluación del cambio, es importante que todas las áreas involucradas estén enteradas, de acuerdo con el cambio y cualquier observación sea puesta por escrito en este punto ya que se declara si el cambio tiene o no impacto en sus departamentos.

Es importante que el responsable del Departamento de Validación realice una revisión exhaustiva del cambio ya que en este punto es donde se especifica si el cambio requiere de la revalidación de algún proceso o el cambio implique la recalificación de algún equipo o sistema.

De la misma forma el Departamento de Asuntos Regulatorios (DRA) deberá evaluar si el cambio propuesto impacta a nivel de regulación y si es necesario informar a las autoridades sanitarias nacionales o internacionales del cambio propuesto.

Así mismo en el formato se incluye una clasificación de acuerdo al impacto del cambio, si el cambio afecta únicamente de forma interna a los procedimientos de la compañía se clasificará como A. en caso de que el cambio implique la autorización de la entidad sanitaria nacional, el cambio se clasificará como B; finalmente si el cambio por su naturaleza es mayor e implica un cambio completo en la formulación en el diseño del producto que involucre una modificación mayor tanto en documentos, pruebas políticas y procedimientos o bien requiera de la autorización de alguna entidad sanitaria internacional, el cambio será clasificando como C.

CONTROL DE CAMBIO

IMPACTO REGULADOR DEL CAMBIO

Área	Descripción del Impacto	Responsable (Fecha / Firma)
GAERANTIA DE CALIDAD		
Validación de Procesos		
Validación sistemas computacionales		
DRA		
DRA-Nacional		
DRA-Internacional		

IMPACTO TÉCNICO DEL CAMBIO

ÁREA	DESCRIPCIÓN DEL IMPACTO	RESPONSABLE (FECHA / FIRMA)
COMPRAS		
Materia Prima		
Materia de empaque		
ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD		
Planta		
Materia prima		
Materiales		
Administración de la documentación		
Laboratorio		
Mantenimiento Planta		
Mantenimiento Instalaciones		
Tecnología de la Producción / Empacadora		

Clasificación del cambio: A ___ B ___ C ___

Hoja de ___

Departamentos Involucrado

análisis del impacto realizado por revisor

Área de Firmas de responsables

Clasificación del cambio

Tanto el originador del control de cambios como los departamentos que en el apartado anterior declaran que existe algún impacto en sus áreas específicas, deberán de especificar las actividades que tendrá que realizar así como las fechas compromiso en el formato cuyo apartado se muestra a continuación:

The diagram shows a form with the following sections and fields:

- Originador:** A table with 3 columns: *Actividades*, *Responsable (Fecha / Firma)*, and *Fecha Compromiso*.
- Áreas involucradas:** A table with 3 columns: *Actividades*, *Responsable (Fecha / Firma)*, and *Fecha Compromiso*.
- Fecha propuesta del cambio:** A line with a blank space for the date.
- SE REQUIERE ANEXO: S/ No** and **REQUIERE EVALUACION POR EL COMITE: S/ No** (checkboxes).
- REALIZADO POR:** A line for the originator's name.
- AUTORIZADO POR:** A line for the authorized person's name.
- REPRESENTANTE DEL COMITE:** A line for the committee representative's name.

Arrows from the text labels point to the following elements in the form:

- Actividades del Originador:** Points to the first row of the 'Originador' table.
- Actividades del involucrado:** Points to the first row of the 'Áreas involucradas' table.
- Fecha compromiso:** Points to the 'Fecha Compromiso' column in both tables.
- Fecha propuesta del cambio:** Points to the 'Fecha propuesta del cambio' line.
- En caso de anexar un cambio al ya propuesto:** Points to the 'SE REQUIERE ANEXO' checkbox area.

Es importante que el originador del cambio tome en cuenta el tiempo que requiere la implementación, así como las fechas compromiso establecidas, para que de esta forma pueda establecer en el formato la fecha propuesta del cambio; una vez fijado los involucrados deberán de ajustarse en tiempo al cumplimiento de las actividades especificadas para no retrasar el proceso de implementación.

El originador deberá de anticiparse ya que en caso que el cambio no se lleve a cabo en tiempo, el administrador lo catalogará como extemporáneo y no podrá entrar en vigor el cambio propuesto, en caso de que se utilice un sistema documental electrónico es necesario que tanto a los involucrados, como al originador se les comunique vía correo electrónico del estatus y del seguimiento del mismo.

Durante la etapa del seguimiento el administrador del sistema verificará e informará a los involucrados sobre el seguimiento de la propuesta del cambio, así mismo evaluará si la documentación presentada como evidencia de la actividad está autorizada y vigente. Por ejemplo en caso de un cambio de formulación, es necesario verificar que el proceso esté previamente validado, así mismo se deberá de considerar si se requiere de la elaboración de un protocolo de validación o bien de revalidación de todo o de alguna parte del proceso.

En caso de que la fabricación sea esporádica, se deberá de considerar una validación concurrente para garantizar que el proceso continúa bajo control.

Es importante que esta herramienta para el mantenimiento del estado validado se le de la importancia debida no solo por la regulación, sino como una cultura laboral en donde de forma sistemática se realice el levantamiento de la documentación que avale que los procesos siguen bajo control.

El administrador del sistema de controles de cambio deberá de dar seguimiento al siguiente formato en el cual de acuerdo a las fechas compromisos del originador como de los involucrados para la elaboración de las actividades correspondientes, se realice el cierre de cada una.

NOA DE ...

Originador:

Actividades	Fecha Compromiso	Fecha de Realización

Áreas Involucradas:

Actividades	Fecha Compromiso	Fecha de Realización

Comentarios:

Área para seguimiento de los involucrados

Área para seguimiento del originador

Finalmente una vez que el administrador del sistema verifica que la totalidad de las actividades previas al cambio se han realizado y la documentación involucrada con el mismo soporta el cambio propuesto, se lleva a la junta del comité de controles de cambio para la etapa del cierre, en donde los expertos realizan una revisión del mismo para autorizar y firmar que el cambio que se llevará a cabo cumplirá con todas las políticas y procedimientos sin que se afecte el estado de control del mismo, garantizando que la calidad del producto cumple con las especificaciones establecidas, el formato propuesto consiste en un cuadro de firmas en donde se constata y aprueba que el cambio se realice así como la especificación de las fechas en las que entrará en vigor el mismo.

Fecha de implementación del cambio

Cuadro de autorización del comité

VIGENCIA DEL CAMBIO: _____ IMPLEMENTACIÓN DEL CAMBIO: _____ REQUIERE SEGUIMIENTO: SI _____ NO _____ JUSTIFICACIÓN: _____ _____ _____ _____		
RESPONSABLE	APROBADO	FIRMA / FECHA
Gerencia		
VALIACIÓN		
ACREDITACIÓN DE LA CALIDAD		
LICENCIADOS		
PROFESIONES		
INDUSTRIAL / MANTENIMIENTO		
GERENCIA TECNOLÓGICA		
CEA		
CONCEJOS		

El administrador resguardará toda la información contenida en el expediente del cambio y la base de datos se tendrá que ir actualizando conforme se avance en el proceso para que el seguimiento sea en tiempo y forma.

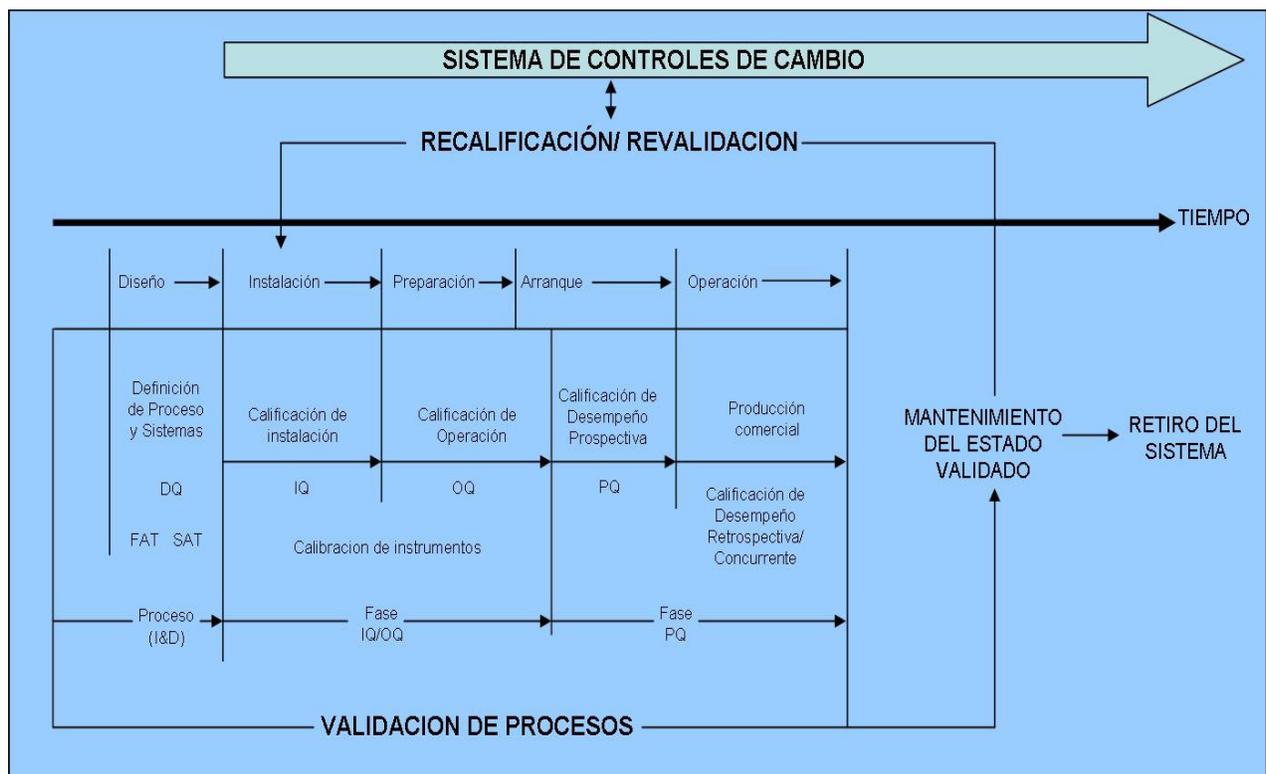
De esta forma la herramienta funciona para garantizar el estado validado del proceso cualquiera que sea.

4. DISCUSIÓN

El sistema de controles de cambio y la validación en la industria farmacéutica, forman parte de la normatividad nacional actual, por lo que el cumplimiento y la implementación de un sistema efectivo de cambios así como de políticas de validación, forman parte de las actividades cotidianas en la industria farmacéutica y éstas tomarán mayor importancia en los próximos años extendiéndose incluso a otras industrias como la de alimentos.

Mediante la revisión de las diferentes etapas del proceso de Validación, se genera un modelo en donde se muestran los objetivos, funciones y requisitos a cumplir, para lograr al estado de control de cada uno de los procesos involucrados; así mismo el modelo muestra que el proceso de validación es un proceso dinámico que se regenera a través de la revalidación y otras herramientas de soporte como es el sistema de controles de cambio, el cual constituye una herramienta poderosa para el mantenimiento del estado de control de los procesos, el cual puede ser aplicado una vez concluido el diseño del proyecto, o bien una vez que comienza la instalación de acuerdo al proceso de validación que se trate.

El modelo propuesto integrando el sistema de controles de cambio quedará como sigue:



Este sistema tiene la ventaja de contar con una fuente documental de los cambios generados durante alguna etapa o una vez alcanzado el estado de control, ya que de forma prospectiva y profunda se evalúan los posibles efectos o el impacto que conlleva una variación durante el proceso no solo de fabricación, sino de todas las actividades que llevan a la generación de medicamentos, evitando que las cualidades de uso y la calidad del producto se vea alterada.

El sistema de controles de cambio ofrece la alternativa de analizar si el proceso requiere de la revalidación, basado en la evaluación del impacto generado durante la etapa de autorización del cambio, partiendo de la premisa de que un proceso se mantendrá en estado validado si en este no se dan cambios significativos o de alto impacto que afecten las cualidades de uso preestablecidos de los productos fabricados.

El desarrollo de acuerdo a las cuatro etapas del sistema de controles de cambio (apertura-evaluación, autorización, seguimiento y cierre) deberán reflejarse en el formato de control de cambios correspondiente, el cual estará contenido en el Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) correspondiente o en algún documento oficial para facilitar la comprensión, la funcionalidad y la operación del sistema de controles de cambio.

El diseño pobre de un producto puede hacer imposible la validación y el control del proceso, por lo que las etapas del diseño y planeación durante la validación resultan de suma importancia y requieren de personal con la experiencia necesaria para anticiparse a los eventos posibles.

El establecimiento de un programa de revalidación de los sistemas críticos, procesos y equipos, es de suma importancia durante el desarrollo del Plan Maestro de Validación, en donde se indican los estudios que se requieran hacer (Calificaciones, Recalificaciones, Revalidaciones, Evaluaciones, etc.). En el caso de los cambios en equipos, se recomienda que sean igual por igual, para que no se afecte el control de los parámetros de operación especificados.

La revalidación deberá estar asociada con un programa efectivo de monitoreo y un sistema de controles de cambio; en esta etapa el departamento de auditorías y sistemas de calidad jugarán un papel primordial para el logro de los propósitos del sistema.

Para la recalificación/revalidación debe considerarse un sistema que garantice una evaluación periódica o bien a través del control de cambios con lo cual se integra la serie de sistemas y programas propuestos como los de mayor importancia para el mantenimiento del estado validado de un proceso.

Se deberá verificar el efecto acumulativo de cambios a los sistemas mediante el análisis de la información generada durante la validación, pues dependiendo de esta se define si se toma como un proceso nuevo o bien como una revalidación. Los cambios de emergencia son solo para salvaguardar el producto en proceso, en estos casos se recomienda colocar en cuarentena el producto pendiente a la evaluación del cambio, documentar el cambio formalmente, determinar la necesidad de validar el cambio, determinar si el cambio debe ser permanente, actualizar los diagramas y procedimientos según sea requerido; Los cambios que no sean permanentes tarde o temprano caen en la categoría de desviaciones y deberán de estar sujetas a un proceso de correcciones como el que se utiliza con el programa de acciones correctivas y preventivas en donde se analiza la causa raíz del problema.

Las ventajas principales de contar con procesos validados son la reducción de costos al evitar rechazos, reprocesos, retrabajos, desviaciones, recall (retiros de producto una vez comercializado), las no conformidades, la optimización de procesos y el aseguramiento de la calidad.

El establecimiento y seguimiento de una política de Validación propia de la compañía que vaya más allá del cumplimiento regulatorio es una necesidad para lograr los beneficios expuestos a través de este sistema.

Se requiere lograr el compromiso de los diferentes departamentos así como del apoyo de la dirección para dar fuerza al sistema de controles de cambio y que a su vez de soporte a los esfuerzos generados para el mantenimiento del sistema validado a través de los programas mencionados.

Conocer y cumplir las regulaciones aplicables, así como las tendencias con respecto a la optimización del sistema de controles de cambio (registros y firmas electrónicas para la administración, aprobación y manejo de la información del sistema) que además permita de forma automatizada el seguimiento a las actividades, es esencial para el éxito en el mantenimiento del estado de control.

En la medida en que se cuente y conozca de forma clara los procesos y se tengan bien establecidos los criterios de aceptación para cada etapa de la validación, se logrará alcanzar el estado validado y el mantenimiento a través del sistema de controles de cambio será más sencillo.

5. CONCLUSIONES

Actualmente tanto la validación como el sistema de controles de cambio forman parte del proceso regulatorio a nivel nacional; estos sistemas adquieren cada vez mayor importancia y son más estrictos de tal forma que el asegurar el estado de control en la fabricación de medicamentos y la calidad de los mismos forma parte de esta actividad.

La validación de los procesos farmacéuticos está conformada por varias etapas que van desde la planeación y el diseño, hasta la aplicación de diferentes pruebas documentadas a través de las calificaciones de diseño, instalación, operación y desempeño; las cuales en conjunto conllevan al inicio de la validación, proceso que puede resumirse como la conjunción de actividades individuales en donde se verifica que el sistema o proceso hace aquello para lo que fue diseñado de forma consistente y reproducible.

Dado que el proceso de validación, es un proceso dinámico en donde la modificación de estrategias que permitan la optimización es una constante, se requiere de un sistema de soporte en donde quede documentado la totalidad de los cambios realizados; además si previamente se realiza un análisis de los posibles impactos de estos cambios, el sistema no solo nos sirve como fuente documental sino como una herramienta para el mantenimiento del estado de control, tal es el caso del sistema de controles de cambio, por lo que se corrobora la utilidad de este sistema como fue planteado en el objetivo.

Por otra parte se logró describir los componentes y la funcionalidad del sistema de controles de cambios reafirmando así la importancia de contar con un sistema de soporte para el mantenimiento del estado validado de los procesos farmacéuticos.

También se plantea a través de un modelo, la integración del sistema de controles de cambio al ciclo de la validación definiendo así que este opera en todo el ciclo de la validación una vez iniciado el proceso de la instalación.

Finalmente de acuerdo a lo descrito anteriormente se pudo concluir que:

La validación consiste en el verdadero aseguramiento de la calidad

6. REFERENCIAS

1. Validation of aseptic Pharmaceutical Process. Frederick Carleton and James Agalloco; Marcel Dekker inc. Cap.1, 1986.
2. A simple way to establish acceptance criteria for validation studies. Michael Ferrante Journal of Validation Technology, 2000. pp. 54-62
3. Change control: seven Pharmaceutical Manufacturers Share Their Experience. Nellie Waterland et al. Journal of Validation Technology Vol.4 No. 1, 2001
4. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
5. Pharmaceutical Process Validation. Robert Nash & Alfred Watcher In: J. Swabrick, J. C. Boylan, eds. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol. 129. New York; Marcel Dekker, third edition, 2003.
6. Tipos de Validación, información de CEDECAN (<http://www.cedecan.org.mx/>)
7. Terminology of Nonaseptic Process Validation Kenneth G. Chapman Chap. 23 Connecticut, U.S.A. 2003 pp. 805-855.
8. U.S. Food and Drug Administration. *Guideline on general principles of process validation*. Rockville, MD: Division of Manufacturing and Product Quality, center of Drugs and Biologics. 1987
9. "Validation Guidelines for Pharmaceutical Dosage Forms from the Health Products and Food Branch Inspectorate", Canadá, October 2004.
10. Guidance for Industry Changes to an Approved NDA or ANDA; Specifications – Use of Enforcement Discretion for Compendial Changes U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) November 2004.
11. Change Control and Scale Up and Post Approval Changes (SUPAC), Nellie Helen Waterland and Christopher C. Kowtna en: J. Swabrick, J. C. Boylan, eds. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol. 129. Capítulo 23, New York; Marcel Dekker, third edition, 2003.
12. 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.
13. Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), FDA, November 1995.
14. Tesis: Validación de procesos sólidos. Rosas, Morales, Alicia Rosas Facultad de Química, 1989. pp. 7-11.

7. APÉNDICE 1. NOM-059-SSA-1993

Apartado	Descripción	Calificación Validación	Controles de Cambios
3. Definiciones	3.13 Calificación. Evaluación de las características de los elementos del proceso.	√	
	3.49 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.	√	
5. Organización de un establecimiento	5.6.2 Que las áreas, equipos y sistemas críticos cumplan con lo indicado en la presente Norma.	√	
9. Control de la fabricación.	9.5.2.6.4 Después de sanitizar los sistemas de agua por medios químicos debe seguirse un procedimiento validado a fin de garantizar que el agente sanitizante ha sido eliminado.	√	
	9.5.3.5 Los procesos de esterilización deben estar validados.	√	
	9.5.3.11 El equipo, los sistemas de aire, agua y esterilización, deben ser objeto de mantenimiento y calificación de manera periódica y documentada.	√	
9.11. Validación	9.11.1 Los procesos de producción deben ser validados en base a protocolos que tomen en cuenta los aspectos de:	√	
	9.11.2 Personal, áreas, materias primas, equipo y sistemas generales. El grado y alcance del trabajo de validación dependerá de la naturaleza y complejidad del producto y proceso involucrado.	√	
	9.11.3 Los métodos analíticos deben ser validados, de acuerdo con lo establecido en el apartado 9.12 "control del laboratorio analítico".	√	
	9.11.4 Los sistemas críticos y equipos de producción y acondicionamiento deben ser calificados de acuerdo con protocolos que tomen en cuenta su diseño, construcción, instalación y operación.	√	
	9.11.5 La documentación relativa a los estudios de validación debe estar completa, ordenada y disponible.	√	
	9.11.6 Debe existir un sistema de control de cambios que regule las modificaciones que puedan afectar la calidad del producto y/o la reproducibilidad del proceso, método o sistema.		√
	9.11.7 Los procesos deben ser objeto de revalidación en base a políticas que establezca la empresa, para garantizar que siguen siendo capaces de proporcionar los resultados previstos.	√	
	9.12.3 Se debe contar con métodos de análisis validados para producto a granel, producto terminado y materia prima en caso de no aparecer en cualquier farmacopea internacional ni en la FEUM.	√	
10. Equipo de fabricación	10.3.6 El equipo debe estar calificado para el producto que se va a fabricar.	√	

1. APENDICE 2. PROY-NOM-059-SSA-2004

Descripción	Calificación				Val	CC
	DQ	IQ	OQ	PQ		
145 Validación de Procesos.						
145.1 La validación del proceso debe completarse normalmente antes de la distribución y venta del producto (validación prospectiva).					√	
145.2 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.					√	
145.3 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.					√	
145.4 Los parámetros críticos deben ser controlados y monitoreados durante los estudios de validación.					√	
145.5 Las instalaciones, sistemas y equipos a utilizar deben haber sido calificados y los métodos analíticos deben estar validados.					√	
145.6 El personal que participe en las actividades de validación debe haber sido capacitado y calificado de manera apropiada.					√	
146 Validación de la limpieza.						
146.1 La validación de la limpieza debe realizarse con el fin de confirmar la efectividad de un procedimiento o método de limpieza.					√	
146.2 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.					√	
146.4 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.					√	
146.5 Requieren ser validados los procedimientos de limpieza para superficies del equipo que tienen contacto con el producto, así como las áreas.					√	
146.6 Los intervalos entre el uso y la limpieza así como limpieza y reuso deben validarse. Los intervalos y métodos de limpieza deben determinarse.					√	
146.7 Deben realizarse tres corridas consecutivas del procedimiento de limpieza con resultados satisfactorios para demostrar que el método está validado.					√	
146.8 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.					√	
147 Métodos analíticos.						
147.1 Deben ser validados de acuerdo a un protocolo aprobado, los métodos analíticos usados para:					√	
147.1.1 Evaluación de materias primas					√	
147.1.2 Evaluación de producto a granel, en proceso y terminado					√	
147.1.3 Validaciones					√	
147.2 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.					√	
147.3 Cualquier cambio en un método analítico validado debe ser sometido al proceso de control de cambios.						√
147.4 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.						√
148 Sistemas computacionales						
148.1 Deben validarse los sistemas y aplicaciones computacionales relacionados con:					√	
148.1.1 Transferencias de materiales y producto					√	
148.1.2 Disposición de materiales y producto					√	
148.1.3 Control de procesos y análisis					√	
148.1.4 Control de sistemas críticos					√	
149 Sistemas críticos						
149.1 Deben validarse al menos los siguientes sistemas críticos:					√	
149.1.1 Agua	√	√	√	√	√	
149.1.2 Aire (comprimido y ambiental)	√	√	√	√	√	
149.1.3 Vapor limpio	√	√	√	√	√	
1410 Proveedores						
1410.1 Se consideran validados siempre y cuando:					√	
1410.1.1 Hayan sido aprobados de acuerdo a lo descrito en el numeral 9.2 de esta Norma.						

2. APENDICE 3. FORMATO DE CONTROL DE CAMBIO

CÓDIGO: CC.....-...../.....

FORMATO DE CONTROL DE CAMBIO

DATOS GENERALES

Fecha de Solicitud: _____ Originador: _____
Nombre/Firma/Fecha

Departamento originador del cambio: _____

I. PROPUESTA DEL CAMBIO

Cambio que afecta a:

Documentación

PNOs

Prescripciones

Procedimientos

Métodos

Ordenes de surtido

Lista de proveedores

Planos/Diagramas/Dibujos

Equipos

Modificaciones

Reparaciones

Reemplazo

Transferencias

Tipo de mantenimiento

Instrumentación

Instalaciones

Arquitectura

Servicios

Tipo de mantenimiento

OTRO

Sistemas

HVAC

Aire comprimido

Agua purificada

Agua potable

Sistema

computarizado

Procesos

Materias primas

Material Acondi.

Formulación

Especificaciones

Cambio que aplica para:

Código: _____ Fecha de Actividad: _____

Tipo de Cambio:

Temporal o
Permanente:

Motivo del cambio:

II. DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO

Cambio que aplica para: _____

Código: _____ Fecha de Actividad: _____

<i>Versión actual</i>	<i>Propuesta de cambio</i>	<i>Justificación</i>

PROPUESTO POR: _____
NOMBRE/FIRMA/FECHA

REVISADO POR: _____
NOMBRE/FIRMA/FECHA

CONTROL DE CAMBIO

III. EVALUACIÓN PROPUESTA DE CAMBIO

IMPACTO REGULATORIO DEL CAMBIO

<i>Área</i>	<i>Descripción del Impacto</i>	<i>Responsable (Fecha / Firma)</i>
GARANTÍA DE CALIDAD		
Validación de Procesos		
Validación sistemas computarizados		
DRA		
DRA-Nacional		
DRA-Internacional		

IMPACTO TÉCNICO DEL CAMBIO

ÁREA	DESCRIPCIÓN DEL IMPACTO	RESPONSABLE (FECHA / FIRMA)
COMPRAS		
MATERIAS PRIMAS		
MATERIAL DE EMPAQUE		
ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD		
PLANTA		
MATERIAS PRIMAS		
MATERIALES		
ADMINISTRACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN		
LABORATORIO		
MANTENIMIENTO PLANTA		
MANTENIMIENTO INSTALACIONES		
TECNOLOGÍA DE LA PRODUCCIÓN / EMPACOTÉCNIA		

Clasificación del cambio:

A ____ B ____ C ____

IV. ACTIVIDADES A REALIZAR**Originador:**

<i>Actividades</i>	<i>Responsable (Fecha / Firma)</i>	<i>Fecha Compromiso</i>

Áreas involucradas:

<i>Actividades</i>	<i>Responsable (Fecha / Firma)</i>	<i>Fecha Compromiso</i>

Fecha propuesta del cambio: _____

SE REQUIERE ANEXO: SI _____ No _____ REQUIERE EVALUACIÓN POR EL COMITÉ: SI _____ No _____

REALIZADO POR: _____

AUTORIZADO POR: _____

REPRESENTANTE DEL COMITÉ: _____

VI. SEGUIMIENTO DE ACTIVIDADES Y COMENTARIOS ADICIONALES

Originador:

<i>Actividades</i>	<i>Fecha Compromiso</i>	<i>Fecha de Realización</i>

Áreas involucradas:

<i>Actividades</i>	<i>Fecha Compromiso</i>	<i>Fecha de Realización</i>

Comentarios:

VII. CIERRE DEL CAMBIO

VIGENCIA DEL CAMBIO: _____

IMPLEMENTACIÓN DEL CAMBIO: _____

REQUIERE SEGUIMIENTO: SI _____

NO _____

Justificación:

REPOSABLE Gerencia	APROBADO	FIRMA / FECHA
VALIDACIÓN		
ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD LÍQUIDOS		
LABORATORIO		
PRODUCCIÓN		
INGENIERÍA/MANTENIMIENTO		
SEGURIDAD INDUSTRIAL		
DRA		
COMPRAS		