

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**DESARROLLO DE UN PLAN DE CALIDAD PARA EL
PROCESO DE CALIFICACIÓN DE UN SISTEMA DE
HPLC**

*TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN
CONTINUA*

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

JOEL ESPINOSA CONTRERAS



MÉXICO, D.F.

2008



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: *Olga del Carmen Velázquez Madrazo*

VOCAL: *Federico Galdeano Bienzobas*

SECRETARIO: *Fabiola González Olguín*

1er SUPLENTE: *Margarita Rosa Garfias Vázquez*

2do SUPLENTE: *Jorge Rafael Martínez Peniche*

FACULTAD DE QUIMICA

Asesor: *Fabiola González Olguín*

Sustentante: *Joel Espinosa Contreras*

| | | |
|--|------------|-----------------------------------|
| Servicio | | |
| Código: PLN-CLFO-CLAR-01 | Versión: 1 | Fecha de revisión. 25/Mar/2008 |
| Plan de calidad para el proceso de Calificación de Operación de un sistema de HPLC | | |

Desarrollo de un Plan de Calidad para el proceso de Calificación de Operación de un Sistema de HPLC.

| | | |
|---|---|------------------------------------|
| Elaborado por: | Revisado por: | Autorizado por: |
| Nombre y firma del Ing. de Servicio que elaboró | Nombre y firma del Jefe de Servicio y Gerente de Aseguramiento de Calidad | Nombre y firma del Gerente General |

ÍNDICE

| | Página |
|---|---------------|
| <i>i.</i> Introducción | 3 |
| <i>ii.</i> Términos y definiciones | 4 |
| 1.0 Generalidades | 5 |
| 2.0 Objetivos | 7 |
| 3.0 Alcance | 7 |
| 4.0 Elementos de entrada | 8 |
| 5.0 Responsabilidades | 9 |
| 6.0 Control de documentos y datos | 10 |
| 7.0 Control de registros | 11 |
| 8.0 Recursos | 12 |
| 9.0 Requisitos | 14 |
| 10.0 Comunicación con el cliente | 14 |
| 11.0 Diseño y desarrollo | 14 |
| 12.0 Compras | 14 |
| 13.0 Prestación del servicio | 15 |
| 14.0 Identificación y trazabilidad | 15 |
| 15.0 Propiedad del cliente | 16 |
| 16.0 Preservación del producto | 16 |
| 17.0 Control de producto no conforme | 16 |
| 18.0 Seguimiento y medición | 16 |
| 19.0 Auditoria | 17 |
| Discusión | 17 |
| Conclusiones | 18 |
| Bibliografía | 19 |
| Glosario | 20 |
| Anexo 1. Procedimiento de calificación de operación de un sistema de CLAR (P-CLFO-CLAR-01) | 23 |

Desarrollo de un Plan de Calidad para el proceso de Calificación de Operación de un Sistema de HPLC (Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución, CLAR).

INTRODUCCIÓN

La cromatografía engloba a un conjunto de técnicas basadas en el principio de adsorción selectiva cuyo objetivo es separar los distintos componentes de una mezcla y una vez separados también es posible identificar a los componentes si es que no se conoce la composición de la mezcla. Hay diversas opciones para la identificación y en los aparatos modernos suele haber algún tipo de detector acoplado al sistema, de manera que en un solo aparato y un solo proceso se logra separar e identificar a los componentes en la mezcla.

Las técnicas cromatográficas son muy variadas, pero en todas ellas hay una fase móvil que consiste en un fluido (gas, líquido) que arrastra a la muestra a través de una fase estacionaria que es un sólido o un líquido fijado en un sólido.

Los componentes de la mezcla interactúan en distinta forma con la fase estacionaria y con la fase móvil. De este modo, los componentes atraviesan la fase estacionaria a distintas velocidades y se van separando. Después de haber eluido mediante la fase móvil a los componentes, a través de la fase estacionaria y de que se ha separado pasan por un detector que genera una señal que puede depender de la concentración y del tipo de compuesto.

Es de suma importancia contar con equipos analíticos que proporcionen suficiente confianza en las mediciones que realizan; la calificación de operación surge como una medida para garantizar el buen funcionamiento; sin embargo, llevar a cabo este proceso puede resultar tardado por diversas razones:

a) Inherentes al cliente: si no tiene condiciones ambiente controladas en el laboratorio donde se encuentre el CLAR, si no provee de soluciones de fase móvil correctamente filtradas y desgasificadas grado CLAR cuando se soliciten, si el equipo no está conectado a un UPS.

b) Inherentes a la organización: si la organización no mantiene un control de registros y documentos, si no proporciona los recursos económicos, materiales e instrumentos calibrados, un medio de transporte eficiente, o simplemente si no se planean las actividades que comprende una calificación de operación mediante una capacitación.

Los planes de calidad proporcionan un medio de relacionar requisitos específicos de un proceso para la realización de un producto o un servicio, y uno de sus beneficios es el incremento en la confianza de que los requisitos serán cumplidos, un mayor aseguramiento de que los procesos están en control y la motivación de que esto puede dar a los involucrados; también permite identificar las oportunidades de mejora.¹

TÉRMINOS Y DEFINICIONES

a) Calibración: conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia.²

b) Calificación de operación: verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipo, instalados o modificados, rinden como se esperaba durante los rangos de operación anticipados.⁵

c) Cliente: persona o empresa que compra los servicios de un profesional o de otra empresa, que para este caso se refiere a quien a adquirido el servicio de calificación de operación de un sistema CLAR.

d) Carpeta de calificación de operación: documento que incluye el procedimiento de realización de las pruebas de la calificación, los resultados generados de dichas pruebas, certificados de calibración de los instrumentos utilizados durante la calificación y los certificados de los materiales de referencia.

e) Ejecutivo de ventas: personal de la organización encargado de persuadir al cliente para que compre los productos o servicios de la organización.

f) Organización: compañía, corporación, firma, empresa, autoridad o institución, o parte o combinación de ellas, sean o no sociedades, pública o privada, que tiene sus propias funciones y administración, que para fines de este Plan de Calidad se refiere a la organización prestadora del servicio de calificación de operación de un sistema CLAR.³

g) Procedimiento normalizado de operación: documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.⁶

1.0 GENERALIDADES

La calificación de un equipo no sólo es la evaluación de las características de los elementos del proceso, si no la evaluación de un conjunto de procesos continuos e independientes. Para mejor comprensión se agrupan en cuatro etapas:

- Calificación de Diseño
- Calificación de Instalación
- Calificación de Operación
- Calificación de Desempeño

Calificación de Diseño (DQ por sus siglas en ingles): estas actividades corresponden a la verificación documentada de que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipo es conveniente para el propósito proyectado.

Calificación de Instalación (IQ por sus siglas en ingles): 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.

Calificación de Operación (OQ por sus siglas en ingles): La Calificación de Operación de un Instrumento es la evidencia documentada de que el instrumento cumple adecuadamente con la función para la que fue diseñado y que se mantiene calibrado. El uso de un equipo calificado en el análisis contribuye a la confianza en la veracidad de los resultados generados.

La Calificación de Operación de un instrumento ayuda a justificar la continuación del uso de equipo, pero por sí sola no garantiza la calidad de los datos. La Calificación de Operación de un instrumento es uno de los cuatro componentes críticos de la calidad de los datos. La figura 1 muestra estos componentes como actividades dentro del triángulo de la Calidad.

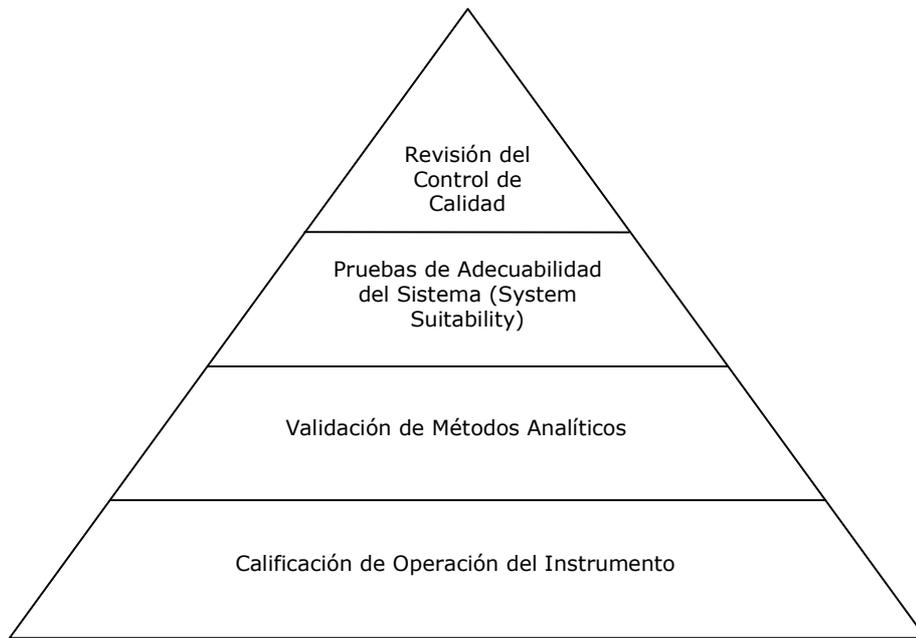


Figura 1. Componentes del triángulo de calidad para la generación de datos analíticos.

Cada nivel añade valor a la calidad total. La Calificación de Operación es la base para lograr la calidad de los datos. Los otros componentes esenciales para la generación de datos de la calidad son: validación de métodos analíticos, pruebas de adecuabilidad del sistema (System Suitability), y revisión del control de calidad.

La mayoría de los análisis se realizan con una referencia o un estándar de calibración mediante un análisis de un solo punto o varios puntos relacionados con la cantidad del analito. Los estándares son preparados a partir de materiales certificados. En los análisis químicos es además indispensable aplicar las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPLs). En resumen la Calificación de Operación y la validación de un método analítico, aseguran la calidad de los análisis antes de realizar las pruebas.

Calificación de Desempeño (PQ por sus siglas en ingles): Es la verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipo, conectados juntos, pueden funcionar efectiva y reproduciblemente, basados en el método y las especificaciones aprobadas.⁶

2.0 OBJETIVOS

2.1 Identificar oportunidades de mejora en la práctica del proceso de Calificación de Operación de un CLAR (véase el procedimiento P-CLFO-CLAR-01, anexo 1).

2.2 Terminar en un máximo de 4 horas todo el proceso de calificación de la operación, incluida la entrega de los resultados al cliente.

2.3 Aumentar la satisfacción del cliente.

| Proceso | Meta | Indicador |
|---|---|--|
| 1. Identificar oportunidades de mejora. | Optimizar el proceso de calificación. | Tiempo necesario para llevarse a cabo no mayor a 4 horas, cubriendo todas las pruebas. |
| 2. Calificación de Operación. | Realizar el proceso en un máximo de 4 horas para cada sistema cromatográfico. | Tiempo necesario para llevarse a cabo no mayor a 4 horas. |
| 3. Satisfacción del Cliente. | Disminuir a cero los errores durante el proceso de calificación. | Numero de quejas presentadas por el cliente. |

3.0 ALCANCE

3.1 El propósito de la implementación de este Plan de Calidad es la mejora continua del proceso de calificación así como la optimización del tiempo en el que ésta se realiza, para un equipo de amplio uso y aplicación en los laboratorios de la Industria Farmacéutica como herramienta para la separación, identificación y valoración de fármacos utilizados en la formulación de medicamentos.

3.2 El proceso antes mencionado se circunscribe a la calificación de operación del Cromatógrafo de Líquidos de Alta Resolución que opera dentro de las especificaciones establecidas por el fabricante, que se encuentra disponible para el cliente (usuario) y se cuenta con todos los recursos que debe proporcionar el cliente de acuerdo a lo establecido en el contrato de servicio respectivo.

3.3 Las condiciones son válidas únicamente para la configuración siguiente: equipo de CLAR con sistema de bombeo binario, sistema de inyección automático, columna de separación y sistema de detección al ultravioleta (UV).

4.0 ELEMENTOS DE ENTRADA

Para que este plan de calidad pueda realizarse con éxito es necesario cubrir lo siguiente:

4.1 Requisitos del Cliente:

- Garantía de la veracidad de los resultados reportados.
- Precio competitivo.
- Que su proveedor puede cumplir con lo propuesto en su cotización.

4.2 Requisitos Legales o Reglamentarios:

- Contar con instrumentos calibrados vigentes.
- Patrón de referencia certificado y vigente.
- Ingenieros de servicio capacitados
- Contar con un método de calificación de operación validado.

4.3 Requisitos adicionales propuestos por la organización:

- Tiempo de respuesta en los servicios solicitados de máximo 5 días hábiles (desde la orden de compra, programación, realización del servicio y entrega de resultados).
- Tiempo de realización del servicio y entrega de la documentación correspondiente en máximo 4 horas.

5.0 RESPONSABILIDADES

5.1 Gerente de General: Facilitar los recursos económicos y humanos para la realización de las actividades descritas en este plan. Capacitar al personal que llevará a cabo el proceso de calificación de la operación y cumplir con las condiciones y requisitos establecidos por el cliente en el contrato. Además el gerente general deberá revisar, aprobar y autorizar el presente plan de calidad.

La dirección general debe proporcionar evidencia de su compromiso con la implementación de este Plan de calidad, así como con la mejora continua de su eficacia, por medio de:

- a) La comunicación a la organización de la importancia de satisfacer tanto los requisitos del cliente, como los legales y reglamentarios, descritos en el Manual de Calidad de la Organización (MC);
- b) El establecimiento de una política de la calidad (descrita en el MC);
- c) La revisión de los resultados de las auditorias y evaluando su conveniencia y eficacia de este plan de calidad;
- d) Analizando y autorizando peticiones o sugerencias;
- e) Tomando acciones correctivas y preventivas sobre quejas y no conformidades.

5.2 Gerente de Aseguramiento de Calidad: revisar el presente documento, así como los Procedimientos que se generen de este Plan de Calidad.

5.3 Jefe del Departamento de Servicio: Revisar y actualizar, junto con el Ingeniero de Servicio a cargo los procedimientos relacionados con este Plan de Calidad para asegurar que este proceso sea reproducible.

5.4 Ejecutivos de ventas: comunicar al cliente los requisitos y condiciones para realizar la calificación de su sistema CLAR, de todo lo mencionado en este plan como

su responsabilidad, y transmitir las necesidades del cliente al responsable de la ejecución de este plan de calidad.

5.5 Ingeniero de Servicio: actualizar y llevar a cabo rigurosamente las actividades descritas en este plan de calidad.

6.0 CONTROL DE DOCUMENTOS Y DATOS

El control de los documentos y datos se realiza por medio de los códigos a continuación señalados, para asegurar que se identifican los cambios y el estado de revisión de los documentos del Sistema de gestión de la Calidad.³

Manual de Planes de Calidad

PLN-SRV-CLFO-CLAR-01

| | | | | | |
|-----|-----|------|------|----|--|
| PLN | | | | | Plan de Calidad |
| | SRV | | | | Área, departamento o proceso central, "Servicio". |
| | | CLFO | | | Procedimiento al que aplica, "Procedimiento de Calificación de Operación". |
| | | | CLAR | | Equipo al que aplica, "Cromatógrafo de Líquidos de Alta Resolución". |
| | | | | 01 | Configuración del sistema al que aplica, "bomba binaria, sistema de inyección automático, columna de separación y detección UV". |

Cuando sea necesario reestructurar cualquier documento o se realice un cambio importante, cambiara la versión y se deberá actualizar la información del siguiente recuadro que debe aparecer en el encabezado.⁷

| | | |
|----------------------|----------|--------------------|
| Área o departamento | | |
| Código: | Versión: | Fecha de revisión: |
| Nombre del documento | | |

Se debe describir la modificación en una hoja de Control de Cambios y anexar al documento.

| Versión | Fecha | Hoja(s) Modificada | Descripción de la Modificación |
|---------|-------|-----------------------|--------------------------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |

7.0 CONTROL DE LOS REGISTROS

Los registros como cromatogramas que se generan como resultado de las pruebas realizadas en el procedimiento P-CLFO-CLAR-01 son incluidos en la carpeta de Calificación de Operación y quedan totalmente bajo la responsabilidad del cliente, también una copia de los informes de calibración de los instrumentos y de los certificados del patrón de referencia y columna utilizados, para su trazabilidad. El cliente debe firmar de conformidad al recibir la Carpeta de Calificación de Operación en el reporte del servicio que se entrega al finalizar.³

Identificación: Los registros son fácilmente identificables, por medio de los códigos y formatos utilizados en donde se refleja con claridad el nivel documental, código, versión y fecha de revisión.³

Almacenamiento y protección:

Se tiene almacenado en carpetas plenamente identificadas, en un lugar seguro en el área de Servicio.

Recuperación:

Se establece que cada responsable administrativo, genera un respaldo en CD, de manera semestral de todos sus registros generados hasta ese momento, y de la misma manera con todos los documentos que mantiene en operación, para garantizar la recuperación de los mismos.

Estos respaldos son enviados al departamento de calidad para que ellos realicen el resguardo, los respaldos son realizados por medio de una carpeta comprimida (WIN

ZIP) de toda la documentación generada y mantenida en el Sistema de Gestión de calidad (SGC), y es enviada por correo electrónico a la Dirección de Calidad, manteniendo como registro de cumplimiento, el acuse de envío del correo electrónico (este se considera como registro de respaldo semestral y de envío). De esta manera, el departamento de calidad es el responsable de organizar las carpetas enviadas cada semestre.⁷

Tiempo de retención de registros y documentos:

| Código | Nombre del Documento | Tiempo de Retención |
|----------------|--|---------------------|
| DOC-INT-CONT | Contratos de Servicio | 3 años |
| P-CLFO-CLAR-01 | Procedimiento de Calificación de Operación | 3 años |
| DOC-EXT-CERT | Certificados de calibración de los instrumentos utilizados | 3 años |
| DOC-INT-RSER | Reportes de Servicio | 3 años |
| DOC-INT-SSER | Solicitud de Servicio | 3 años |
| DOC-INT-FQS | Formato para quejas y sugerencias | 3 años |

8.0 RECURSOS

8.1 Provisión de Recursos: Para la ejecución exitosa de este plan la dirección se ha de comprometer a proporcionar los recursos económicos para solventar todos los gastos que se generen, para refacciones, accesorios y/o papelería, equipo de seguridad (bata, goggles, guantes, zapatos de seguridad) para el ingeniero de servicio, y medios de transporte eficientes.

Y proporcionar la herramienta (desarmadores, juego de llaves allen, juego de llaves españolas, multímetro, accesorios de equipos de cromatografía de acuerdo al modelo a calificar) e instrumentos de referencia calibrados como son: cronómetro, matraz aforado de 10 mL, termómetro digital, termohigrómetro, columna (C18 125X5 mm. 5µm) cafeína certificada (véase kit de calificación en P-CLFO-CLAR-01).

8.2 Materiales: Se debe tener la disponibilidad del cliente para proveer al momento de uso los reactivos necesarios para llevar a cabo la calificación del equipo, como son los solventes: acetonitrilo, metanol, agua grado CLAR, y acetona, filtrados a través de una membrana de 0.45 µm de PTFE y desgasificados por medio de la agitación y vacío que puede ser durante la filtración o mediante un baño ultrasónico; también debe proveer de la papelería para imprimir resultados.

8.3 Recursos Humanos: se debe contar con el personal directivo y técnico que tenga, independientemente de toda otra responsabilidad, la autoridad y los recursos necesarios para desempeñar sus tareas, incluida la implementación, el mantenimiento y la mejora de sistema de gestión. Se debe contar con personal calificado y competente para evaluar los resultados y firmar los informes de calificación de operación así como para identificar la ocurrencia de desvíos del sistema de gestión o del procedimiento de calificación de operación e iniciar acciones destinadas a prevenir o minimizar dichos desvíos.

8.4 Infraestructura y Ambiente de Trabajo: ubicación del equipo en el área de instrumentos, sin ventanas abiertas, retirado del sistema de inyección y extracción de aire, iluminada, y en condiciones ambientales controladas que deben encontrarse entre 20 y 25 °C y mantenerse constantes durante todo el proceso de Calificación de Operación, ya que de lo contrario hay derivas de la línea base y el equipo puede no llegar a estabilizarse. Dicha área debe poseer presión negativa respecto a las áreas de producción y empaque primario y presión positiva respecto al medio ambiente externo.⁶

Los cromatógrafos deben estar colocados sobre mesas libres de vibraciones y conectados a una línea de voltaje regulada a 120 Volts y con conexión a tierra física, se recomienda también que estén conectados a un UPS para evitar apagones del equipo.

9.0 REQUISITOS

Se debe revisar minuciosamente el contrato antes de comprometerse en la aceptación de la orden de compra del servicio de calificación, asegurándose de que están bien definidos los requisitos del cliente, resueltas las diferencias y que se tiene la capacidad de resolver lo ofrecido, (Véase apartado 4.0).

10.0 COMUNICACIÓN CON EL CLIENTE

El ejecutivo de ventas como primer intermediario en comunicación con el cliente e ingeniero de servicio se puede servir de medios como correo electrónico, teléfono para cualquier solicitud de servicio o duda técnica, queja, sugerencia o felicitación, cuando éstas existan respecto a la ejecución del procedimiento de calificación. De la misma manera se encargará de coordinar entre el cliente y el ingeniero de servicio para la ubicación y calendarización de los servicios.

Se debe mantener un registro escrito de cualquier convenio acordado con el cliente y debe ser recuperable, también se ha de generar un reporte de servicio, como un registro, al finalizar la calificación del equipo por parte del ingeniero de servicio y debe de ser firmado en común acuerdo con el cliente.

11.0 DISEÑO Y DESARROLLO

No aplica.

Justificación: No aplica porque no es una organización de manufactura, en este caso se provee de un servicio.

12.0 COMPRAS

Siendo una necesidad del ingeniero de servicio contar con los instrumentos calibrados, es su responsabilidad hacer la solicitud de compra del servicio de calibración de los instrumentos que utiliza durante la calificación, (véase 8.1), al departamento de Compras con tiempo de anticipación considerando el tiempo de entrega, solicitando se

haga con el proveedor que proporcione menor incertidumbre en las mediciones de calibración y que cumpla con los requisitos de trazabilidad hacia un patrón primario y de mayor exactitud, como es el Centro Nacional de Metrología (CENAM), y al Sistema Internacional de Unidades (SI) mediante una entidad acreditada para calibraciones metrológicas; para lo cual se debe contar con un programa de de calibración de dichos instrumentos. Puede crear una base de datos para dichos patrones como en el ejemplo:

| Patrón | Marca | Modelo | N/S | Identificación | Calibración | Vigencia | Proveedor |
|--------|-------|--------|-----|----------------|-------------|----------|-----------|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

La evaluación y selección de proveedores se realiza en el departamento de Compras; al departamento de Servicio sólo le corresponde proporcionar la información de los requerimientos ya mencionados para la contratación externa del servicio de calibración de los instrumentos.²

13.0 PRESTACIÓN DE SERVICIO

La Calificación de Operación se realiza dentro de las instalaciones del cliente en fecha y hora acordados por ambas partes para el servicio, de acuerdo al procedimiento de Calificación de Operación P-CLFO-CLAR-01, (Véase anexo 1). Siempre se ha de trabajar bajo Buenas Prácticas de Laboratorio, cuidando de mantener un tiempo de estabilización de la columna en cada inyección, aprovechando los tiempos muertos durante el proceso de calificación organizando cada una de las actividades de acuerdo a como se vayan proporcionando los recursos e instrumentos que dependen del cliente.¹

14.0 IDENTIFICACIÓN Y TRAZABILIDAD

Este proyecto identifica y registra su trazabilidad, por medio de un sistema como se menciona en los apartados 6.0 y 7.0 de este documento para el control del procedimiento interno que aplica para este plan, y los registros que se entregan al

cliente. Por lo que la rastreabilidad se asegura por medio del sistema de información actual, contando con un sistema de codificación de procedimientos, planes.

15.0 PROPIEDAD DEL CLIENTE

La organización debe cuidar los bienes que son propiedad del cliente mientras estén bajo el control de la organización o estén siendo utilizados por la misma. La organización debe identificar, verificar, proteger y salvaguardar los bienes que son propiedad del cliente, suministrados para la realización del servicio de Calificación de Operación. Cualquier bien que sea propiedad del cliente que se pierda, deteriore o que de algún otro modo se considere inadecuado para su uso debe ser comunicado al cliente. La propiedad del cliente puede incluir la propiedad intelectual.⁷

16.0 PRESERVACIÓN DEL PRODUCTO

No aplica.

Justificación: No aplica porque no es una organización de manufactura, en este caso se provee de un servicio.

17.0 CONTROL DEL PRODUCTO NO CONFORME

No aplica.

Justificación: No aplica porque no es una organización de manufactura, en este caso se provee de un servicio.

18.0 SEGUIMIENTO Y MEDICIÓN

Para este caso específico al tratarse de una organización prestadora de servicio el proceso de seguimiento y medición se reduce proporcionar la evidencia documentada de que el equipo cumple adecuadamente para lo que fue diseñado y que se mantiene calibrado. Para ello, la organización cuenta con instrumentación calibrada y materiales de referencia certificados que utiliza en el proceso de Calificación de Operación.¹

19.0 AUDITORIA

Es responsabilidad del departamento de Calidad llevar a cabo las auditorias internas a intervalos planificados (según lo especificado en su procedimiento de auditorias) para determinar la eficiencia del sistema de gestión de la calidad, y demostrar que está conforme con las disposiciones planificadas que se han implementado. Se deben también mantener las acciones preventivas y dar seguimiento a las acciones correctivas y No Conformidades que se presenten.³

DISCUSIÓN

El propósito del desarrollo de un Plan de Calidad para el proceso de Calificación de Operación de un sistema CLAR, es precisamente atacar las debilidades del proceso, tanto las inherentes al cliente como a la organización incluyendo al ingeniero de servicio, del procedimiento que ya se lleva a la práctica y convertirlas en puntos de mejora, optimizar el procedimiento, e independientemente de quién esté realizando la Calificación de Operación ser consistentes en la obtención de resultados, incrementando así la confianza del cliente en la organización y de esta manera ofrecer un mejor servicio.

CONCLUSIONES

La necesidad de desarrollar un Plan de Calidad surge a raíz de identificar factores que retrasan y hacen ineficiente el proceso de calificación de operación, factores que se pueden evitar si se especifica en un Plan de Calidad, y mediante procedimientos las actividades y recursos asociados para cada subproceso, por quien se aplicaran, como y cuando, para cumplir con los requisitos y expectativas del cliente; mediante dicho procedimientos se pretende que las actividades se realicen homogéneamente entre las diferentes personas del área de servicio que un momento dado llegan a realizar una misma actividad, lo anterior se ve reflejado en un servicio final más homogéneo en cuanto a los parámetros de calidad.

El que se incluya al área de ventas y al cliente en este plan repercute directamente en los resultados que al final son en beneficio mutuo; si la organización es capaz de satisfacer las necesidades del cliente, proporcionando un servicio de calificación de operación rápido y eficiente permite una liberación pronta del equipo para continuar con su uso y con la seguridad de que arroja resultados analíticos confiables.

BIBLIOGRAFÍA

1. NMX-CC-10005-IMNC-2006, Sistemas de gestión de calidad – Directrices para los planes de calidad. México.
2. NMX-EC-17025-IMNC-2006, Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración. México.
3. Norma Internacional ISO 9001:2000 (traducción certificada), Sistemas de gestión de la calidad – Requisitos. Ginebra, Suiza.
4. Linda, L. 1994. Reviewer Guidance, Validation of Chromatographic Methods, *Analytical Methods Technical Committee of the Chemistry Manufacturing Controls Coordinating Committee (CMCCC)*, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), FDA.
5. Bansal, S. Layloff, T. 2003. Workshop/Conference Report: Qualification of Analytical Instruments for Use in the Pharmaceutical Industry: a Scientific Approach. *FDA and American Association of Pharmaceutical Science*.
6. PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. Secretaría de Salud, México.
7. Hernández, P. 2007. Selección de apuntes del diplomado: Gestión de Calidad 9001:2000, Facultad de Química, sede Tacuba. UNAM, 2007.

GLOSARIO

Adecuabilidad del Sistema (System Suitability): normalmente se realiza antes de que el sistema analice las muestras; la adecuabilidad del sistema verifica que el sistema cumple con las expectativas y criterios del método. La exactitud y precisión del CLAR comienzan con el buen comportamiento del sistema cromatográfico. Las especificaciones y pruebas de los parámetros de la verificación de la adecuabilidad del sistema son:

Factor de Capacidad (k'): es la medida del pico de interés con respecto al volumen muerto.

t_R : tiempo de retención del pico de interés.

t_0 : tiempo de elusión del volumen muerto.

$K' = (t_R - t_0) / t_0$ Recomendado: $k' > 2$

Precisión o repetibilidad de inyecciones (RSD por sus siglas en inglés): indica el desempeño del Cromatógrafo incluyendo la bomba, la columna y condiciones ambientales al tiempo que las muestras son analizadas.

Recomendado: $RSD \leq 1\%$, para $n \geq 5$.

Retención relativa (α): es una medida de la distancia relativa entre dos picos.

$\alpha = k'_1 / k'_2$

Resolución (R_S): es una medida de qué tan separados se encuentran dos picos. Este parámetro es esencial para efectos de cuantificación.

t_W : ancho del pico, en tiempo de la línea base.

$R_S = (t_{R2} - t_{R1}) / (1/2)(t_{W1} + t_{W2})$ Recomendado: $R_S > 2$

Coleo (T): la exactitud de cuantificación disminuye con el incremento del coleo de los picos porque es una dificultad para el proceso de integración en la determinación de cuando termina el pico.

W_x : ancho del pico al 5% o 10% de altura del pico a partir de la línea base.

f : distancia entre el máximo del pico y el frente del pico a W_x .

$T = W_x/2f$ Recomendado: $T \leq 2$

Platos teóricos: es una medida de la eficiencia de la columna, esto es, cuantos picos pueden ser encontrados por unidad de tiempo corrido del cromatograma.

$N = 16 (t_R / t_W)^2$ Recomendado: $N > 2000$

Este parámetro se puede ver afectado por cambios en el tamaño de partícula de la columna utilizada, flujo de la bomba o fase móvil, temperatura de la columna, viscosidad de la fase móvil y peso molecular del analito.⁴

CLAR: Cromatografía de líquidos de alta resolución, técnica utilizada para separar los componentes de una mezcla basándose en diferentes tipos de interacciones químicas entre las sustancias analizadas y la columna cromatográfica.

Manual de Calidad: documento que describe el Sistema de Gestión de la Calidad de acuerdo con la política y los objetivos de la calidad establecidos.⁷

Manual de Procedimientos: Describen el objetivo, el alcance y la descripción de las actividades, así como el control de cada uno de los procesos involucrados.⁷

Manual de Registros de Calidad: Evidencia generada, a partir de procesos de mejora en el sistema de gestión de la calidad.⁷

Documentos Externos: son las leyes, Normas Oficiales Mexicanas, reglamentos, etc., que deben cumplirse dentro de un marco jurídico para ofrecer un servicio

Plan de Calidad: documento que especifica cuáles procesos, procedimientos y recursos asociados se aplicarán, por quién y cuándo, para cumplir los requisitos de un proyecto, producto, proceso o contrato específico.¹

Validación de Métodos Analíticos: La validación de Métodos Analíticos es la evidencia documentada de que un método analítico cumple con los propósitos para lo cual fue diseñado. El uso de un método validado infunde confianza de que genera resultados de calidad aceptables. Los parámetros para un método de Validación son: Exactitud, Precisión (Repetibilidad y Reproducibilidad), Sensibilidad, Selectividad, Linealidad, Limite de Detección y Cuantificación, Rango, Recobro, Robustez y Estabilidad del Analito.⁴

ANEXO 1

- Procedimiento de Calificación de Operación de un Sistema CLAR, P-CLFO-CLAR-01

| | | |
|---|------------|-----------------------------------|
| Servicio | | |
| Código: P-CLFO-CLAR-01 | Versión: 1 | Fecha de revisión. 25/Mar/2008 |
| Procedimiento de Calificación de Operación de un sistema de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR) | | |

1.0 Propósito.

Establecer los lineamientos necesarios para llevar a cabo el proceso de Calificación de Operación en cada una de las pruebas y así demostrar si el sistema funcionará dentro de las especificaciones y es apto para su uso.

2.0 Alcance.

Este procedimiento es aplicable únicamente para la configuración siguiente: sistema de bombeo binario, sistema de inyección automático, columna de separación y sistema de detección al ultravioleta (UV).

3.0 Responsabilidades:

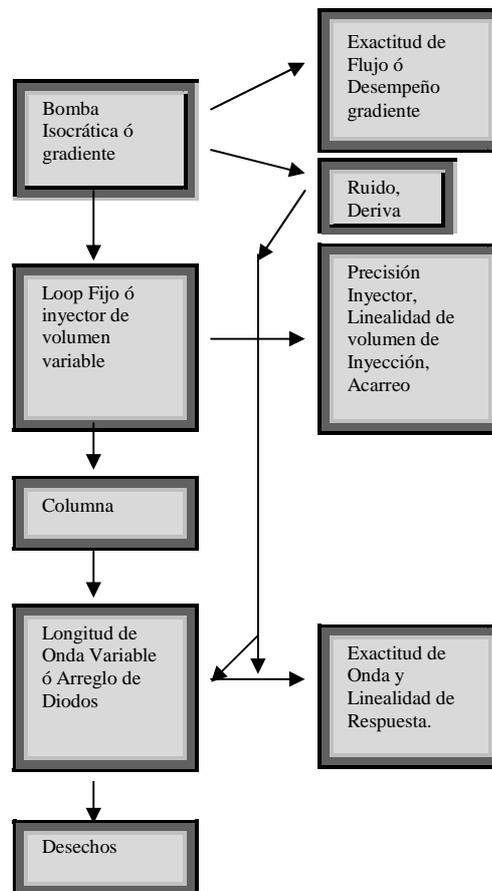
3.1 Jefe del Departamento de Servicio: Revisar y actualizar junto con el Ingeniero de Servicio a cargo este procedimiento y asegurar que se lleve de manera reproducible este proceso.

3.2 Ingeniero de Servicio: llevar a cabo rigurosamente las actividades descritas en este Procedimiento.

| | | |
|---|--|---|
| Elaborado por: Nombre y firma del Ing. de Servicio que elaboró | Revisado por: Nombre y firma del Jefe de Servicio y Gerente de Aseguramiento de Calidad | Autorizado por: Nombre y firma del Gerente General |
|---|--|---|

| | | |
|---|------------|-----------------------------------|
| Servicio | | |
| Código: P-CLFO-CLAR-01 | Versión: 1 | Fecha de revisión. 25/Mar/2008 |
| Procedimiento de Calificación de Operación de un sistema de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR) | | |

4.0 Descripción del Sistema: El siguiente diagrama aproxima el procedimiento cubierto por este documento.⁵



Mientras se intenta minimizar la cantidad de tiempo y esfuerzo en el mantenimiento de un equipo, la calibración y la validación del desempeño, la Calificación de Operación no reemplaza la necesidad de un plan de validación total del equipo. El mantenimiento y el desempeño del instrumento deben ser monitoreados rutinariamente de acuerdo a los Procedimientos Normalizados de

| | | |
|---|--|---|
| Elaborado por: Nombre y firma del Ing. de Servicio que elaboró | Revisado por: Nombre y firma del Jefe de Servicio y Gerente de Aseguramiento de Calidad | Autorizado por: Nombre y firma del Gerente General |
|---|--|---|

| | | |
|---|------------|-----------------------------------|
| Servicio | | |
| Código: P-CLFO-CLAR-01 | Versión: 1 | Fecha de revisión. 25/Mar/2008 |
| Procedimiento de Calificación de Operación de un sistema de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR) | | |

Operación. Se recomienda la Calificación de Operación en todos los instrumentos por lo menos una vez al año. Un programa más estricto puede ser designado para adecuar los lineamientos a las regulaciones locales.

El Procedimiento de Calificación de Operación utiliza una combinación de funciones internas y métodos analíticos usando un estándar de cafeína certificado, para evaluar el desempeño del instrumento, y verificar que el instrumento opera de acuerdo con los límites de aceptación. El software proporciona métodos automáticos y semiautomáticos dependiendo de la configuración del instrumento.

5.0 INTRODUCCIÓN

La Calificación de Operación verifica el desempeño del instrumento, confirmando que el instrumento tiene un desempeño correcto y dentro de los estándares de especificaciones, al usar métodos de prueba estandarizados. Las mediciones de desempeño producidas por el proceso de certificación son documentadas para futuras referencias.²

El realizar calificaciones periódicas es adecuado para verificar el correcto desempeño del sistema y es parte de las Buenas Prácticas de Laboratorio. La Calificación de Operación debe ser parte de sus Procedimientos Normalizados de Operación (PNO), junto con el desarrollo de sistemas de control y mantenimiento, llevados a cabo por el operador como se especifica en la documentación de operación. Se recomienda el imprimir los resultados de control de los PNOs en donde se muestren los límites superior e inferior de control junto con sus datos.

| | | |
|---|--|---|
| Elaborado por: Nombre y firma del Ing. de Servicio que elaboró | Revisado por: Nombre y firma del Jefe de Servicio y Gerente de Aseguramiento de Calidad | Autorizado por: Nombre y firma del Gerente General |
|---|--|---|

| | | |
|---|------------|-----------------------------------|
| Servicio | | |
| Código: P-CLFO-CLAR-01 | Versión: 1 | Fecha de revisión. 25/Mar/2008 |
| Procedimiento de Calificación de Operación de un sistema de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR) | | |

Cuando el desempeño del instrumento es monitoreado con regularidad, los resultados de control pueden indicar si el sistema está trabajando adecuadamente, si se requiere mantenimiento y cuándo el desempeño del sistema se está acercando a los límites aceptables por lo que requiera mantenimiento.¹

Si el desempeño del sistema es inaceptable, la Calificación de Operación es una herramienta que puede facilitar el aislamiento de la o las causas. La Calificación de Operación exitosa del instrumento, que no corrija el problema del desempeño, indica que se deben realizar cambios en los estándares de calibración, reactivos, muestras u otras influencias.

La Calificación de Operación del sistema CLAR verifica la funcionalidad del sistema comenzando con la finalización exitosa del procedimiento de mantenimiento preventivo. El procedimiento verifica la exactitud y desempeño del sistema. En la medida de lo posible, las mediciones son hechas con dispositivos y estándares que han sido calibrados y que cuentan con certificación.

La Hoja de Datos será completada y firmada por el Ingeniero de Servicio de después de completar la Calificación de Operación. Si el CLAR Falla o Pasa, los resultados iniciales serán archivados, se tomará la acción correctiva apropiada y el instrumento se volverá a probar. Si el Proceso de Calificación de Operación es exitoso sin la necesidad de realizar alguna acción correctiva, los resultados iniciales se archivarán al final. No se realizarán pruebas posteriores.

Después de cualquier mantenimiento preventivo en donde la calibración se vea afectada, solo la parte del procedimiento afectada será repetida. Si el instrumento

| | | |
|---|---|------------------------------------|
| Elaborado por: | Revisado por: | Autorizado por: |
| Nombre y firma del Ing. de Servicio que elaboró | Nombre y firma del Jefe de Servicio y Gerente de Aseguramiento de Calidad | Nombre y firma del Gerente General |

| | | |
|---|------------|-----------------------------------|
| Servicio | | |
| Código: P-CLFO-CLAR-01 | Versión: 1 | Fecha de revisión. 25/Mar/2008 |
| Procedimiento de Calificación de Operación de un sistema de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR) | | |

falla o pasa los resultados iniciales serán archivados, se tomará la acción correctiva apropiada y se probará de nuevo el instrumento. Si el Proceso de Calificación de Operación resulta exitoso sin la necesidad de alguna acción correctiva, los resultados iniciales serán archivados al final y no se realizarán pruebas posteriores.

6.0 COMPONENTES DEL KIT DE CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN

| |
|--------------------------------------|
| Multímetro Digital |
| Matraz Aforado de 10 mL. (calibrado) |
| Cronómetro Digital |
| Termohigrómetro Digital |
| Columna C18, 125X5mm. 5µm |
| Cafeína en Polvo (Certificada) |

7.0 CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN DEL SISTEMA

7.1 RUIDO

El propósito de esta prueba es verificar que el detector y el sistema de bombeo están dentro de límites aceptables de ruido.

El ruido y deriva son características específicas del desempeño, tener bajos niveles de ruido es especialmente importante cuando se analiza a niveles bajos de trazas. La deriva tiene impacto en la calidad de la integración.

Para la prueba de ruido a corto plazo se calcula en base a todas las variaciones aleatorias de máxima amplitud de la señal del detector de una frecuencia mayor a un ciclo por minuto. Este método permite determinar el ruido independientemente de los efectos resultantes de la deriva. El procedimiento de prueba también determina la deriva. La deriva es dada como la pendiente lineal de la señal medida durante el tiempo de prueba.

| | | |
|---|--|---|
| Elaborado por: Nombre y firma del Ing. de Servicio que elaboró | Revisado por: Nombre y firma del Jefe de Servicio y Gerente de Aseguramiento de Calidad | Autorizado por: Nombre y firma del Gerente General |
|---|--|---|

| | | |
|---|------------|-----------------------------------|
| Servicio | | |
| Código: P-CLFO-CLAR-01 | Versión: 1 | Fecha de revisión. 25/Mar/2008 |
| Procedimiento de Calificación de Operación de un sistema de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR) | | |

Para medir el ruido de manera lo más real posible, se elige agua como solvente ya que esta es usada en la mayoría de combinaciones de solventes. La longitud de onda dada también es la más usada dentro del rango. La deriva es básicamente el resultado de la influencia de la temperatura. Su mayor impacto es durante el periodo de calentamiento de la lámpara (aproximadamente 1 hora).

| | |
|-------------------|---|
| Método: | Ruido.met |
| Longitud de Onda: | 254nm |
| Fase Móvil: | Agua CLAR |
| Flujo: | 1 mL/min. |
| Columna: | Columna de 125 X 5mm C-18 ó equivalente. |

Evaluación de la prueba

Primero, se divide la señal en 20 segmentos de un minuto. La deriva de cada segmento se determina por la pendiente lineal de la línea de regresión. Después la deriva corregida ruido pico-a-pico de cada segmento se determina como el ruido pico-a-pico entre paralelos (distancia vertical) de cada segmento. El valor del ruido se da como el promedio del ruido pico-a-pico de todas las determinaciones. La deriva se da como el promedio de las pendientes de todas las paralelas de los 20 segmentos.

El ruido de línea base y deriva son comparados con las especificaciones. Los resultados de la prueba se adicionan al reporte de la Calificación de Operación.

| | | |
|--|--|--|
| Elaborado por: Nombre y firma del Ing. de Servicio que elaboró | Revisado por: Nombre y firma del Jefe de Servicio y Gerente de Aseguramiento de Calidad | Autorizado por: Nombre y firma del Gerente General |
|--|--|--|

| | | |
|--|------------|-----------------------------------|
| Servicio | | |
| Código: P-CLFO-CLAR-01 | Versión: 1 | Fecha de revisión. 25/Mar/2008 |
| Procedimiento de Calificación de Operación de un sistema de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR) | | |

7.2 FLUJO

El propósito de esta prueba es verificar que el sistema de bombeo está entregando el volumen del solvente dentro de límites aceptables, y verificar que no están presentes errores de flujo grandes. Los errores de flujo tienen un impacto negativo en todos los parámetros cromatográficos.

El flujo se define como la cantidad de volumen entregado por tiempo. La verificación del flujo se realiza colectando un volumen de solvente predefinido entregado por el sistema de bombeo, y registrando el tiempo requerido para coleccionar el volumen del solvente.

Durante la prueba de ruido, la salida del detector va directamente hacia un recipiente volumétrico y el tiempo requerido para coleccionar el volumen predefinido se registra.

| | |
|-------------------|---|
| Método: | N/A |
| Longitud de Onda: | N/A |
| Fase Móvil: | Agua CLAR |
| Flujo: | 1 mL/min. |
| Columna: | Columna de 125 X 5mm C-18 ó equivalente. |

Evaluación de la prueba

La cantidad de solvente coleccionado a la salida del detector dentro del tiempo especificado es incorporado dentro del cuadro de dialogo durante la corrida. Este volumen coleccionado dentro del periodo de tiempo se usa para calcular la exactitud del flujo. Este flujo medido es comparado al setpoint usado durante la prueba.

| | | |
|--|---|---------------------------------------|
| Elaborado por: | Revisado por: | Autorizado por: |
| Nombre y firma del Ing. de Servicio que elaboró | Nombre y firma del Jefe de Servicio y Gerente de Aseguramiento de Calidad | Nombre y firma del Gerente General |

| | | |
|---|------------|-----------------------------------|
| Servicio | | |
| Código: P-CLFO-CLAR-01 | Versión: 1 | Fecha de revisión. 25/Mar/2008 |
| Procedimiento de Calificación de Operación de un sistema de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR) | | |

7.3 EXACTITUD DE LONGITUD DE ONDA

La exactitud de longitud de onda se puede determinar mediante la medición del espectro de un componente cuyo espectro es conocido. Ciertas bandas dentro de este espectro deben aparecer a longitudes de onda definidas. Las desviaciones de estas longitudes de ondas constituyen la medición de la inexactitud del detector. Esta prueba usa una solución estándar de cafeína de 0,125 mg/ml en agua. La cafeína muestra un máximo de absorbancia característico a 272nm, y un mínimo de absorbancia a 244nm. Ambas longitudes de onda son usadas para verificar la exactitud del detector.

Procedimiento:

Se toma un barrido del blanco mientras se bombea agua a través de la celda de flujo. Después se llena la celda manualmente con el estándar mencionado, diluido por un factor de 10, y se realiza el barrido de longitud de onda. El espectro del blanco se sustrae automáticamente.

| | |
|-------------------|---|
| Método: | Manual |
| Longitud de Onda: | Barrido de 270 a 280nm y de 240 a 250nm |
| Fase Móvil: | Agua CLAR |
| Flujo: | Manual-Jeringa |
| Estándar: | Cafeína 0,125 mg/mL |

Evaluación de la prueba

Se compara el resultado de la longitud de onda del máximo y el mínimo encontrados, con respecto a las esperadas. El resultado de la prueba es adicionado al reporte de la Calificación de Operación

| | | |
|---|---|------------------------------------|
| Elaborado por: | Revisado por: | Autorizado por: |
| Nombre y firma del Ing. de Servicio que elaboró | Nombre y firma del Jefe de Servicio y Gerente de Aseguramiento de Calidad | Nombre y firma del Gerente General |

| | | |
|--|------------|-----------------------------------|
| Servicio | | |
| Código: P-CLFO-CLAR-01 | Versión: 1 | Fecha de revisión. 25/Mar/2008 |
| Procedimiento de Calificación de Operación de un sistema de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR) | | |

7.4 PRECISIÓN DEL INYECTOR

La prueba de precisión de inyección de volumen está basada en una secuencia de corridas donde el estándar de cafeína es inyectado varias veces con el mismo volumen. Los cromatogramas deberán mostrar un pico de cafeína con las mismas áreas. Las desviaciones de las áreas con respecto al promedio deberán ser mínimas. Este hecho es expresado por la desviación estándar de los datos de las áreas. Este valor es finalmente cotejado contra el criterio de aceptación.

Seis corridas se realizan para determinar la precisión del inyector. Puede seleccionar uno ó más criterios para medir la precisión del inyector: Área de pico, Altura ó Concentración. Adicionalmente puede probar la reproducibilidad del tiempo de retención la cual no es una función del inyector, es más de la bomba.

| | |
|-------------|---|
| Método: | CafeinaRep.met |
| Fase Móvil: | Agua/Acetonitrilo 80/20 % |
| Columna: | Columna de 125 X 5mm C-18 ó equivalente. |
| Flujo: | 1mL/min. |
| Estándar: | Cafeína 0,125 mg/mL |
| Inyección: | 20uL |

Evaluación de la prueba

El promedio de las áreas, alturas ó concentración y tiempos de retención de cada corrida se determina, y la desviación estándar relativa de estos promedios se calcula.

| | | |
|--|---|---------------------------------------|
| Elaborado por: | Revisado por: | Autorizado por: |
| Nombre y firma del Ing. de Servicio que elaboró | Nombre y firma del Jefe de Servicio y Gerente de Aseguramiento de Calidad | Nombre y firma del Gerente General |

| | | |
|--|------------|-----------------------------------|
| Servicio | | |
| Código: P-CLFO-CLAR-01 | Versión: 1 | Fecha de revisión. 25/Mar/2008 |
| Procedimiento de Calificación de Operación de un sistema de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR) | | |

7.5 LINEALIDAD DEL DETECTOR

El propósito de esta prueba es verificar que el detector muestra una respuesta lineal dentro del rango de absorbancia de trabajo (hasta 2UA).

Los detectores de absorción se vuelven no lineales cuando la cantidad de luz absorbida se incrementa por arriba de cierto límite. El principal contribuyente a la no-linealidad es la luz dispersa. A altos valores de absorbancia, la luz dispersa se vuelve significativa, y tiene un efecto incremental en la respuesta de los detectores.

La prueba de linealidad está basada en una secuencia de corridas donde el estándar de cafeína es inyectado varias veces desde diferentes viales usando siempre el mismo volumen de inyección pero cada vial con un incremento en concentración. Los cromatogramas deben mostrar un pico de cafeína con incremento en tamaño. Cuando las áreas (ó alturas) son graficadas contra la concentración los puntos deberán dar una línea recta.

| | |
|-------------|--|
| Método: | DetectorLineal.met |
| Fase Móvil: | Agua/Acetonitrilo 80/20 % |
| Columna: | Columna de 125 X 5mm C-18 ó equivalente. |
| Flujo: | 1mL/min. |
| Estándares: | Cafeína 0.005, 0.025, 0.125 0.250 y 0.500 mg/mL |
| Inyección: | 10uL |

Evaluación de la prueba

Cuando las áreas de los picos (ó alturas) se grafican contra la concentración los puntos deberán dar una línea recta pasando a través del origen. De hecho es una

| | | |
|--|---|---------------------------------------|
| Elaborado por: | Revisado por: | Autorizado por: |
| Nombre y firma del Ing. de Servicio que elaboró | Nombre y firma del Jefe de Servicio y Gerente de Aseguramiento de Calidad | Nombre y firma del Gerente General |

| | | |
|--|------------|-----------------------------------|
| Servicio | | |
| Código: P-CLFO-CLAR-01 | Versión: 1 | Fecha de revisión. 25/Mar/2008 |
| Procedimiento de Calificación de Operación de un sistema de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR) | | |

curva de calibración del tipo lineal forzada al origen. La correlación de esta curva de calibración es usada como un criterio para medir la linealidad del detector.

Los factores de respuesta se imprimen para cada nivel, los cuales son idealmente los mismos. Por lo tanto se puede hacer una estadística de estos factores. La desviación estándar relativa de ellos es el otro criterio para probar la linealidad del detector.

Se realizan cinco corridas para evaluar los resultados. El método provee una tabla de calibración de cinco niveles. Cada corrida recalibrará el nivel correspondiente usando la opción de reemplazo de factor de respuesta. Los datos de la cafeína de estos cinco niveles forman una curva de calibración lineal en la cual la correlación y la desviación estándar relativa de los factores de respuesta se usan para medir la linealidad.

| | | |
|--|--|--|
| Elaborado por: Nombre y firma del Ing. de Servicio que elaboró | Revisado por: Nombre y firma del Jefe de Servicio y Gerente de Aseguramiento de Calidad | Autorizado por: Nombre y firma del Gerente General |
|--|--|--|

| | | |
|--|------------|-----------------------------------|
| Servicio | | |
| Código: P-CLFO-CLAR-01 | Versión: 1 | Fecha de revisión. 25/Mar/2008 |
| Procedimiento de Calificación de Operación de un sistema de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR) | | |

7.6 ACARREO DEL INYECTOR

El propósito de esta prueba es verificar si el acarreo de muestra (contaminación con muestra de inyecciones previas) entre inyecciones está dentro de límites aceptables.

Para probar el acarreo se hace una inyección desde un vial llenado con una muestra de alta concentración. Después una inyección desde un vial diferente llenado solamente con el solvente de la muestra previa. Idealmente no debe aparecer muestra en el segundo análisis. El área ó cantidad encontrada en el segundo análisis es la medición del acarreo.

| | |
|-------------|---|
| Método: | DetectorLineal.met |
| Fase Móvil: | Agua/Acetonitrilo 80/20 % |
| Columna: | Columna de 125 X 5mm C-18 ó equivalente. |
| Flujo: | 1mL/min. |
| Estándar: | Cafeína 0.500 mg/mL |
| Inyección: | 10uL |

Evaluación de la prueba

Se determina el área, altura ó cantidad de cafeína obtenida en la segunda inyección.

| | | |
|--|--|--|
| Elaborado por: Nombre y firma del Ing. de Servicio que elaboró | Revisado por: Nombre y firma del Jefe de Servicio y Gerente de Aseguramiento de Calidad | Autorizado por: Nombre y firma del Gerente General |
|--|--|--|

| | | |
|--|------------|-----------------------------------|
| Servicio | | |
| Código: P-CLFO-CLAR-01 | Versión: 1 | Fecha de revisión. 25/Mar/2008 |
| Procedimiento de Calificación de Operación de un sistema de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR) | | |

7.7 LINEALIDAD DEL INYECTOR

Esta prueba verifica que la linealidad del volumen de inyección esté dentro de límites aceptables.

La prueba de linealidad del inyector está basada en una secuencia de corridas donde un estándar de cafeína es inyectado varias veces desde el mismo vial, pero cada vez con un incremento definido en volumen. Los cromatogramas deben mostrar un pico de cafeína con incremento en tamaño. Graficando contra el volumen, las áreas de pico (alturas) darán una línea recta al origen. La cual representa una curva de calibración lineal forzada al origen. La correlación de esta curva de calibración es usada como criterio para medir la linealidad del detector.

| | |
|-------------|---|
| Método: | CafeinaREP.met |
| Fase Móvil: | Agua/Acetonitrilo 80/20 % |
| Columna: | Columna de 125 X 5mm C-18 ó equivalente. |
| Flujo: | 1mL/min. |
| Estándar: | Cafeína 0.025 mg/mL |
| Inyección: | 10,20,30,40 y 50 µL |

Evaluación de la prueba

Se deben realizar cinco corridas para evaluar los resultados. Los datos obtenidos de la cafeína de estos cinco niveles formaran una curva de calibración lineal. La desviación estándar relativa de los factores de respuesta se usa para medir la linealidad.

| | | |
|--|---|---------------------------------------|
| Elaborado por: | Revisado por: | Autorizado por: |
| Nombre y firma del Ing. de Servicio que elaboró | Nombre y firma del Jefe de Servicio y Gerente de Aseguramiento de Calidad | Nombre y firma del Gerente General |

| | | |
|---|------------|-----------------------------------|
| Servicio | | |
| Código: P-CLFO-CLAR-01 | Versión: 1 | Fecha de revisión. 25/Mar/2008 |
| Procedimiento de Calificación de Operación de un sistema de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR) | | |

7.8 COMPOSICIÓN

El propósito de esta prueba es verificar si la bomba es capaz de generar una composición con gradiente de acuerdo a límites de aceptación.

Esta prueba determina la exactitud de composición.

| | |
|-------------|--|
| Método: | Gradiente.met |
| Fase Móvil: | 100% Metanol canal A y 95% Metanol / 0.5% de Acetona canal B |
| Columna: | N/A, se usa un restrictor de presión |
| Flujo: | 3 mL/min. |

Programa de Gradiente

| Programa de Gradiente para Sistema Binario Canales A y B | | |
|--|--------------------------|--|
| Tiempo (minutos) | %Canal A 100% Metanol | %Canal B (99.5% Metanol / 0.5% Acetona) |
| 0 - 5 | 100 | 0 |
| 5 - 10 | 80 | 20 |
| 10 - 15 | 60 | 40 |
| 15 - 20 | 40 | 60 |
| 20 - 25 | 20 | 80 |
| 25 - 30 | 0 | 100 |

Evaluación de la prueba

Se realizan una corrida para determinar la precisión de exactitud de la composición.

| | | |
|--|--|--|
| Elaborado por: Nombre y firma del Ing. de Servicio que elaboró | Revisado por: Nombre y firma del Jefe de Servicio y Gerente de Aseguramiento de Calidad | Autorizado por: Nombre y firma del Gerente General |
|--|--|--|

| | | |
|---|------------|-----------------------------------|
| Servicio | | |
| Código: P-CLFO-CLAR-01 | Versión: 1 | Fecha de revisión. 25/Mar/2008 |
| Procedimiento de Calificación de Operación de un sistema de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR) | | |

Exactitud de Composición

Se mide la altura del 100% del paso de B y toda la escala desde 0% a 100 %B. Se determina para cada paso, la diferencia entre la altura del paso teórico y el medido. Esta es la exactitud expresada en unidades de % B.

La diferencia de altura de paso se define como la medición de la altura del paso menos la altura teórica del paso. Se determina para cada paso, el promedio y la desviación estándar de las diferencias de las alturas para todas las corridas. La exactitud total se define como el máximo de los valores absolutos de todas las alturas de paso promediadas. Este valor se compara contra el criterio de aceptación.

TABLA DE ESPECIFICACIONES

| PRUEBA | ESPECIFICACIONES |
|-------------------------------|--------------------------|
| Ruido | <0.05 mUA |
| Exactitud de Flujo | <1% |
| Exactitud de longitud de Onda | ≤1nm |
| Precisión Inyector | ≤1.0 % |
| Linealidad Detector | ≤1.0 % |
| Acarreo Inyector | <0,3% |
| Linealidad Inyector | ≤1.0 % |
| Composición | Exactitud de Paso: ≤1.0% |

| | | |
|---|--|---|
| Elaborado por: Nombre y firma del Ing. de Servicio que elaboró | Revisado por: Nombre y firma del Jefe de Servicio y Gerente de Aseguramiento de Calidad | Autorizado por: Nombre y firma del Gerente General |
|---|--|---|

| | | |
|--|------------|-----------------------------------|
| Servicio | | |
| Código: P-CLFO-CLAR-01 | Versión: 1 | Fecha de revisión. 25/Mar/2008 |
| Procedimiento de Calificación de Operación de un sistema de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR) | | |

TABLA DE RESULTADOS DE LA CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN

| PRUEBA | ESPECIFICACIONES | RESULTADOS | ESTADO |
|-------------------------------|-------------------------|------------|--------|
| Ruido | <0.05 mUA | | |
| Exactitud de Flujo | 5% | | |
| Exactitud de longitud de Onda | <2nm | | |
| Precisión Inyector | 1.0 % | | |
| Linealidad Detector | ≤1.0 % | | |
| Acarreo Inyector | <0,3% | | |
| Linealidad Inyector | ≤1.0 % | | |
| Composición | Exactitud de Paso: 1.0% | | |

8.0 REFERENCIAS:

1. Linda, L. 1994. Reviewer Guidance, Validation of Chromatographic Methods, *Analytical Methods Technical Committee of the Chemistry Manufacturing Controls Coordinating Committee (CMCCC)*, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), FDA.
2. Bansal, S. Layloff, T. 2003. Workshop/Conference Report: Qualification of Analytical Instruments for Use in the Pharmaceutical Industry: a Scientific Approach. *FDA and American Association of Pharmaceutical Science*.
3. López Rosas M.A, Calificación de Instalación y Operación de un Espectrofotómetro UV-VIS, *Tesis Facultad de Química, UNAM, 2005*
4. Mermet, J.M; Otto, M; Valcarcel, M. Analytical Chemistry, A Modern Approach to Analytical Science, *Founding Editors 2da Edition, Wiley-VCH Verlag GmbH&Co 2004*.
5. Waters HPLC Systems Qualification Workbook, Waters Corporation, Milford, MA 01757, USA 1998.

| | | |
|---|---|------------------------------------|
| Elaborado por: | Revisado por: | Autorizado por: |
| Nombre y firma del Ing. de Servicio que elaboró | Nombre y firma del Jefe de Servicio y Gerente de Aseguramiento de Calidad | Nombre y firma del Gerente General |