



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**IMPORTANCIA DE LA VALIDACIÓN DE PRUEBAS
BIOLÓGICAS DENTRO DE UN SISTEMA DE GESTIÓN DE
CALIDAD ISO 9001:2008**

TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTINUA

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA:

Roberto Manuel Cruz Adame



MÉXICO, D.F.

2009



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: Profesor: GEORGINA MARGARITA MAYA RUIZ

VOCAL: Profesor: RAÚL LUGO VILLEGAS

SECRETARIO: Profesor: PABLO HERNÁNDEZ CALVO

1er. SUPLENTE: Profesor: PEDRO SALVADOR VALADEZ ESLAVA

2° SUPLENTE: Profesor: JORGE RAFAEL MARTÍNEZ PENICHE

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

FACULTAD DE QUÍMICA, CIUDAD UNIVERSITARIA

ASESOR DEL TEMA:

ING. PABLO FEDERICO HERNÁNDEZ CALVO

SUSTENTANTE:

ROBERTO MANUEL CRUZ ADAME

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México a la que he pertenecido desde hace ocho años.

A la Facultad de Química de la UNAM que me ha forjado como profesionista, mi segunda casa.

A todos mis profesores, cada uno de ellos pudo aportar su granito de arena para que hoy pueda sentirme orgulloso de ser QFB.

A María Eugenia Ivette Gómez una de las mejores profesoras que tuve, gracias por todos los consejos, enseñanzas y por guiarme a un mejor futuro.

Al Ing. Pablo Federico Hernández Calvo, un gran profesor, gracias por el apoyo otorgado durante el proceso de titulación.

A la M. en C. Miriam Silvia Cedillo Robles por darme la oportunidad de formar parte de tu equipo de trabajo, aprendí más de lo que esperaba, muchas gracias por todo el apoyo durante la Estancia Tutelada y la realización de este trabajo.

A Jaqueline que gracias a tu apoyo y confianza pude escribir este trabajo, la culminación de mi carrera profesional.

DEDICATORIAS

Por fin un poco de lluvia, que me hace recordar que debo ser paciente. La mejor época para cerrar un ciclo tan importante, junto a ustedes, quienes me hacen reír, llorar, disfrutar la vida y de vez en cuando me dan un zape para que no la siga regando. Vienen a mi mente todos aquellos momentos que he pasado en los últimos años, no habrían sido iguales sin ustedes, las mejores personas que me pude encontrar en el camino, a todos ustedes va dedicado este trabajo:

A mi mamá *Guille*, gracias por creer en mí y darme la oportunidad de tomar mis propias decisiones, por enseñarme a luchar por lo que quiero, por ser el mejor ejemplo de grandeza. Aunque nos ha faltado tiempo para compartir todo aquello que nos hace felices, siempre estás presente a donde quiera que voy.

A mi papá *Carlos*, gracias por todo el apoyo que me has brindado todo este tiempo, a pesar del silencio hay cosas que no se necesitan decir.

A *Karla*, mi siempre confidente, me hubiera gustado ser el mayor y poder ofrecerte todo aquello que he recibido de ti, sabes que puedes contar conmigo.

A *Mónica*, extraño tantos momentos que compartíamos juntos, aunque en muchas cosas no podré estar de acuerdo contigo, siempre te apoyaré y estaré ahí cuando me necesites.

A *Montse*, mi pequeña hermanita, siempre tan fuerte y valiente, sigue adelante, nunca te dejes vencer, vas a llegar muy lejos.

A *Giovanni*, pequeño gran hombre, se puede aprender tanto de una persona tan pequeña que a veces quisiera ser niño para poder crecer contigo.

A *Omar*, este último año ha sido un tanto raro, momentos difíciles en los que me dijiste las palabras exactas para no desistir, gracias por creer que soy una gran persona.

A *Raúl*, ocho años en la familia con tantos recuerdos, diversión y un poco de peleas muy graciosas.

A mi abuelita *Alejandrina*, el gran pilar de la familia, luchadora inalcanzable, estoy orgulloso de tener una abuela como tú.

A la memoria de mi abue *Felipa*, se que vas a estar presente ese día.

A todos mis ti@s y prim@s, que siempre han estado al pendiente de mí, gracias por todo el apoyo. *Mayo* y *Dani* los mejores consejos de mi vida.

Durante todo este tiempo pude conocer a un sin fin de personajes que dejaron en mí múltiples enseñanzas e hicieron de mí un mejor ser humano:

A *Mercy*, por acompañarme en éste momento tan significativo en mi vida, por apoyarme en tantas decisiones, por existir, ser una fuente de inspiración y una razón para ser feliz.

A mis amigos de la Facultad, grandes hermanos, hemos sobrevivido a este accidentado camino, algunos todos unos profesionistas, otros dando todo para llegar a la meta.

Sara, tan despistada como nadie, recuerdos que se quedaron grabados en mi memoria, ojala que algún día los tres regresemos a los puentes de Medicina.

Mariana, espero que ese día la conexión siga y por favor estudia para que me puedas soplar las respuestas, lastima que no te gusta la Calidad, me hubiera sido de gran ayuda.

Goretti, eres una mujer que me enseñó a darle valor a los pequeños detalles, no te rindas, recuerda que si sí pues ya será.

Oscar, el mejor compañero de equipo, que mal que solo durará un semestre, pero sobre todo un amigo muy especial. Un digno rival, me encantaría competir contigo en el futuro.

Bea, me da mucho gusto haberte conocido, mucho éxito en tus proyectos.

David y *Richard*, gracias por su amistad ¿Donde estuvieron escondidos los primeros semestres?

QArpiás: *Ania, Zaine, Alexis, Cinthya, Dennis, Itzia*, pura diversión con ustedes y claro en algunas ocasiones tuvimos la oportunidad de estudiar juntos.

Muchos compañeros de clase que se llegaron a convertir en amigos muy especiales: *Rocío, Pau, Tania, Karla, Vera, Lourdes, Erandí, Rodolfo, José, Faby, Humberto, Donaji* y claro *Jacky*, los *Marios, Eblem* y *Lilyan*.

A mi equipo en el Diplomado: *Nancy, Sonia, Ana, Sara, Rocío, Tania* y *Soei*, me la pase muy bien con ustedes, sobre todo en vísperas de exámenes.

A mis amigos de montañismo con los que me sumergí en las profundidades de la tierra, exploré caminos hasta encontrar cascadas, escalé paredes de más de 150m y por supuesto caminé por el pecho del Iztaccihuatl: *Nes, John, Salo, Isra, César, Su, Ari, David, Zian*, con ustedes aprendí a dominar mis miedos y que el peor enemigo que tengo soy yo mismo.

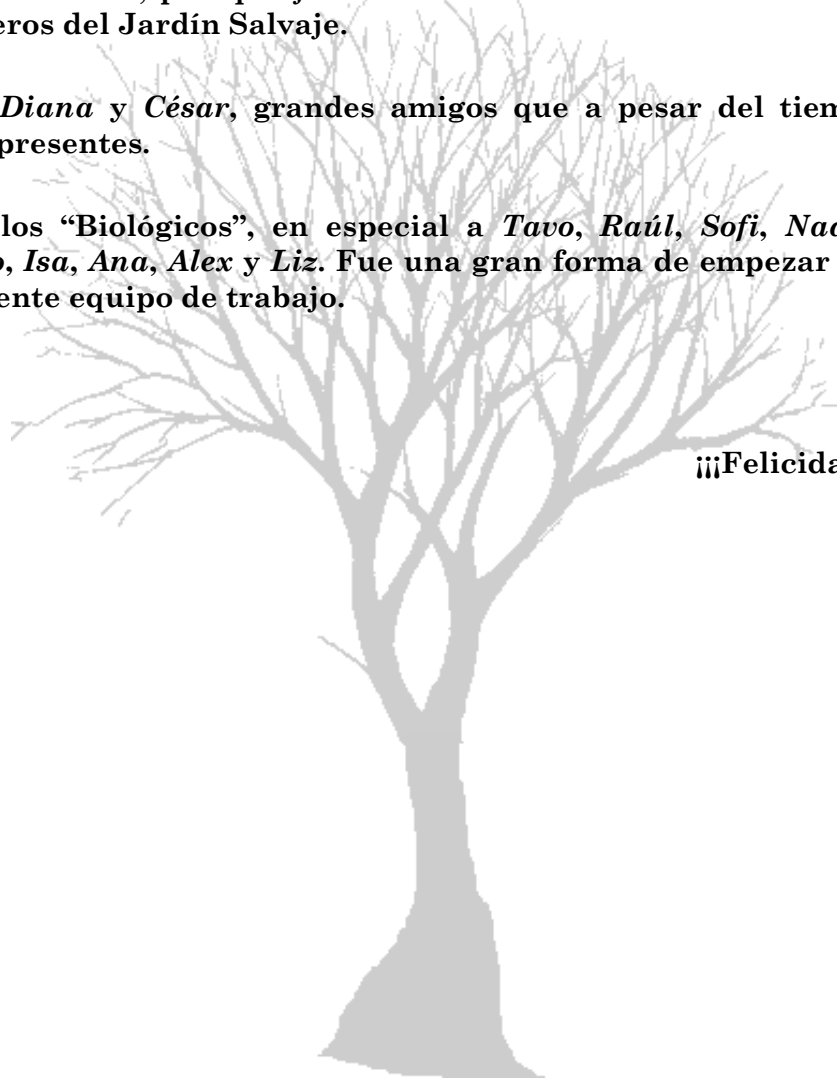
A *George*, por todo el tiempo compartido, aprendí mucho de ti como escalador y persona.

A *Griselle*, gracias por darme el apoyo necesario, por escucharme, darme ánimos y recordarme las metas que me propuse, sabes que eres muy importante en mi vida y quizás sin ti esto nunca habría llegado.

A *Gabrielle*, por que juntos encontramos la forma de caminar por los senderos del Jardín Salvaje.

A *Diana* y *César*, grandes amigos que a pesar del tiempo siguen estando presentes.

A los “Biológicos”, en especial a *Tavo, Raúl, Sofi, Nadia, Elena, Mauricio, Isa, Ana, Alex* y *Liz*. Fue una gran forma de empezar a trabajar, un excelente equipo de trabajo.



!!!Felicidades BOB!!!

“El aleteo de una mariposa puede ocasionar un huracán al otro lado del mundo”

TEORÍA DEL CAOS

Índice

Contenido

Introducción	1
Información general sobre el tema	3
Calidad	3
Evolución de calidad	4
ISO 9001:2008	6
Documentación	9
Validación	10
Discusión	17
Conclusiones	34
Bibliografía	35
Anexo A: Protocolo de Validación	36
Anexo B: Informe de Validación	40

Introducción

La industria farmacéutica se ha visto en la necesidad de implementar Sistemas de Gestión de Calidad para poder incrementar la calidad de sus productos, controlar sus procesos, asegurar la confiabilidad de sus medicamentos y tener un contacto más estrecho con sus clientes. Además un Sistema de Gestión de Calidad es el complemento perfecto para el cumplimiento de la normatividad en México, en donde se debe dar observancia a Normas Oficiales Mexicanas como la NOM-059-SSA1-2006 que entre otros requisitos exige contar con personal debidamente capacitado y calificado, establecer un Manual de Calidad, tener procedimientos por escrito de cada uno de los procesos y establecer los siguientes procedimientos: control de documentos y registros, control de desviaciones o no conformidades, control de producto no conforme, devoluciones y quejas, auditorías técnicas que incluyen auditorías internas y externas (auditorías de primera y segunda parte).

En la fabricación de medicamentos es necesario determinar los puntos críticos de los procesos que requieren ser validados, esto se realiza con un enfoque de análisis de riesgos. La validación de estos puntos críticos es de gran importancia para asegurar la calidad de los medicamentos producidos en este tipo de industria.

Para poder liberar un lote, los métodos analíticos, los procesos de limpieza, producción, acondicionamiento, sistemas críticos y computacionales deben estar concluidos y al inicio de la producción deben haber estado validados. Así mismo los proveedores, instalaciones y equipos que impacten en la calidad del producto, deben estar calificados.

El área de Control de Calidad es un departamento de soporte que necesita que sus actividades se encuentren documentadas y que sus métodos analíticos estén validados. Cuando es necesario realizar pruebas biológicas como parte del control de calidad éstas también deberán estar validadas.

El tipo de pruebas que son realizadas a los medicamentos para su liberación depende de las características de la forma farmacéutica y del efecto terapéutico que produce. Los análisis mas comunes son los físicos, químicos y microbiológicos, como ejemplos tenemos los siguientes: pruebas de pureza que pueden ser fisicoquímicas (Western blot, HPLC, Cromatografía de Gases) o microbiológicas (pirógenos y endotoxinas), pruebas de estabilidad fisicoquímica (contenido, presencia de sustancias de degradación o agregados moleculares) o estabilidad biológica (identidad y potencia) entre otras.

En el caso de que el medicamento sea un producto biotecnológico como: vacuna, proteína recombinante o antiviral es necesario realizar pruebas de identidad y potencia en sistemas biológicos que aseguren la eficacia del medicamento.

Como ya se ha mencionado, en la industria farmacéutica es de gran importancia contar con un Sistema de Gestión de Calidad, el objetivo de éste trabajo es analizar la importancia que tiene validar los métodos analíticos que involucran sistemas biológicos dentro de una empresa del ramo farmacéutico que tiene un modelo ISO 9001:2008.

Información general sobre el tema

Calidad

La calidad es un concepto que se encuentra en constante evolución, y a lo largo de ésta se han introducido significados que solo se explican por el entorno en el que fueron apareciendo, como ejemplos tenemos: control de calidad, control estadístico de calidad, control total de calidad, aseguramiento de calidad, administración total de calidad y calidad Seis Sigma, entre otros (1).

En términos generales la calidad involucra todas las cualidades y valores con que cuenta un producto o un servicio para ser de utilidad a quien lo emplea. Entonces los productos o servicios son de calidad cuando sus características, ya sean tangibles o intangibles, satisfacen las necesidades de los usuarios. La calidad puede representar diferentes aspectos: grado de excelencia, conformidad con los requerimientos, la totalidad de las funciones del producto o servicio que satisfacen las necesidades específicas, la aptitud para el uso, la ausencia de defectos, imperfecciones o contaminación y la satisfacción de los clientes (3).

Joseph M. Juran es uno de los principales representantes del ámbito de la calidad, él describe la calidad de la siguiente manera: “Conjunto de características de un producto que satisfacen las necesidades de los clientes y en consecuencia hacen satisfactorio a un producto. La calidad consiste en no tener deficiencias” (10).

De acuerdo con la NOM-059-SSA1-2006 la calidad es el cumplimiento de las especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso, es decir, un medicamento es de calidad cuando cumple con sus características y especificaciones que el fabricante estableció para asegurar eficacia y seguridad (14).

Por otra parte la norma ISO 9000 establece que la calidad es el grado de cumplimiento de un conjunto de características propias del producto o servicio (8).

De acuerdo a esta definición al referirnos a la calidad de un producto o servicio se pueden utilizar los adjetivos: pobre, buena o excelente.

Si bien es cierto que la calidad tiene diversos significados dependiendo del contexto que se esté tratando ésta solo es alcanzada cuando el personal que ofrece un servicio o forma parte de la elaboración de un producto cuenta con experiencia, habilidad y cultura.

Evolución de la calidad

Como se comentó anteriormente la calidad se encuentra en constante evolución, entre las etapas que ha transitado este concepto tenemos: inspección, control estadístico de proceso, aseguramiento de calidad y la era de la administración por calidad total.

Antes de la inspección la calidad era una cualidad que se evaluaba al momento de obtener el producto, los primeros indicios de la búsqueda de calidad fue cuando el hombre en busca de su alimento o vestimenta realizaba una selección de éstos. Muchos siglos más tarde existió un contacto con el productor, existía una negociación cara a cara, no había especificaciones o garantías, cada usuario se protegía por el estrecho contacto con el productor realizando la inspección en el momento de realizar la compra del bien.

La etapa de inspección se presentó en el siglo XIX cuando los proyectos requirieron tener especificaciones y por ello se comenzaron a utilizar instrumentos de medición como la cinta, la escuadra o el nivel, surgiendo así la actividad de inspección. Posteriormente con la aparición de los comerciantes se crearon las especificaciones, muestras, garantías y otros medios para compensar la falta de contacto entre el productor y el cliente.

La etapa de inspección se caracterizó por la detección y solución de los problemas generados por la falta de uniformidad del producto. En este momento la inspección tenía el objetivo de detectar productos defectuosos cuando estos ya

INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL TEMA

estaban terminados, la eliminación del error consistía en bloquear la llegada de estos productos a manos del consumidor convirtiéndolos en desecho o reprocesándolos.

En la década de 1930 se comenzó a utilizar métodos estadísticos para el control de los procesos, reduciéndose los niveles de inspección.

De acuerdo con Walter Shewhart la calidad es un problema de variación que se puede controlar y prevenir por medio de la eliminación a tiempo de las causas que lo provocaban, proponiendo con esto pasar de un modelo reactivo a uno proactivo. Con éste modelo es posible lograr que el producto cumpla con la tolerancia de especificación de diseño antes de que el producto esté terminado (1). El control de calidad busca mantener estándares, no crearlos. Estos se mantienen por medio de un proceso que consiste en seleccionar, medir y corregir el trabajo, de tal forma que los productos o servicios que surjan del proceso cumplan los estándares (3).

Hasta esta etapa el enfoque de calidad estaba orientado hacia el proceso de manufactura. Es a principios de los años cincuenta cuando J. M. Juran propuso el concepto de aseguramiento de calidad, en el que el proceso de manufactura requiere de servicios de soporte de calidad. Para el aseguramiento de calidad es necesaria la coordinación de esfuerzos entre las áreas de producción y diseño del producto, ingeniería de proceso, almacén, laboratorios analíticos, entre otras áreas.

Como se ha explicado el control de calidad detecta errores o defectos durante el proceso y al tomar las acciones debidas se evita que éste afecte una etapa posterior, en cambio el aseguramiento de la calidad tiene por objeto la prevención de errores y/o defectos durante el proceso de fabricación (3).

Posteriormente no solo se buscó prevenir defectos, también fue necesario implementar un sistema que lograra mejorar la calidad. La mejora de calidad es un proceso de cambio de estándares. Los estándares cambian a través de la selección, el análisis, las acciones correctivas en el estándar o proceso, educación

y formación. Este tipo de sistemas introduce los objetivos de calidad, buscándose disminuir los defectos, errores y fallas en proceso o reducir los tiempos de respuesta en un servicio.

En este sistema existe una transición entre la mejora de calidad y el control de calidad, la frontera de esta transición es donde se hayan establecido los niveles y están disponibles los mecanismos para mantener el nivel de calidad establecido o superarlo, es decir, una vez que por medio del sistema de mejora se alcanzó el objetivo, el control de calidad evita el retroceso del objetivo logrado.

Finalmente en la década de los noventa surge el concepto de Calidad Total, este es un modelo de gestión global que se basa en los resultados buscando el desarrollo y sustentabilidad de la organización en su todo. Se comienza a satisfacer tanto a clientes internos como externos. El liderazgo es parte importante de estos modelos ya que éste determina el rumbo y la cultura deseada, se establecen planes y proyectos estratégicos necesarios para colocar a la organización en un nivel de competencia que asegure su permanencia y crecimiento.

ISO 9001:2008

La Organización Internacional para la Normalización (International Organization for Standardization), mejor conocida como ISO que proviene del griego $\iota\sigma\omicron$, con el significado de "igual", se creó después de la segunda guerra mundial, es un organismo que se encarga de promover el desarrollo de normas internacionales. Su función principal es buscar la estandarización de normas para la producción de productos seguros para las empresas u organizaciones a nivel internacional. Esta organización está conformada por 160 países, teniendo un miembro por cada país que la integra. La Secretaría General coordina la organización y se encuentra ubicada en Ginebra, Suiza. ISO está compuesta por delegaciones gubernamentales y no gubernamentales subdivididas en una serie de subcomités.

INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL TEMA

Las normas desarrolladas por la organización ISO son de carácter voluntario, debido a que ésta es un organismo no gubernamental y no depende de ningún otro organismo internacional, no existe una regulación que exija la aplicación de estas normas.

Las normas ISO son una serie de estándares internacionales entre las que se encuentran las normas para la implementación de sistemas de calidad. Especifican las recomendaciones y requerimientos para el diseño y la valoración de un sistema de gestión, con el propósito de lograr que los proveedores proporcionen productos o servicios con calidad consistente.

Es muy importante aclarar que esta serie de normas no pretenden establecer especificaciones o requerimientos que un producto deba cumplir. En los estándares ISO 9000 no existe ningún criterio de aceptación de producto, pero si puede comprobar si un producto en concreto tiene un registro, una identidad rastreable en los planos correspondientes y sus condiciones de inspección. Cualquier no conformidad es con respecto al sistema de calidad y no con el producto o servicio (3).

La primera aparición de la norma ISO 9000 fue en el año de 1994 (primera generación) con esta norma se buscaba dar consistencia a los procesos, es decir asegurar la calidad, al aplicar esta norma se tenía un Sistema de Aseguramiento de Calidad o Sistema de Administración de la Calidad.

La segunda generación ISO 9000 fue la versión del año 2000, no existen cambios importantes entre esta versión y la versión del 2008 (tercera generación). Ambas versiones proponen un Sistema de Gestión de Calidad, basado en un sistema de mejora continua, Modelo Deming (Ciclo: Planear-Hacer-Verificar-Actuar).

El Sistema de Mejora Continua se implementa a partir de un producto asegurado (producto que proviene de un proceso estandarizado y por ello las características de los productos siempre son las mismas), se identifican las posibles desviaciones del proceso por medio de un mapeo de procesos, se

INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL TEMA

establece un plan de acciones preventivas, si existe una desviación o no conformidad, se realiza un análisis de causa de la no conformidad para determinar las acciones correctivas a ejecutar, una vez que se llevan a cabo se obtiene la evidencia de efectividad de dichas acciones y si fueron eficaces se crea un nuevo plan de acciones correctivas tomando en cuenta la causa que provocó la desviación.

La norma ISO 9001:2008 tiene la siguiente estructura:

1. Objetivo y campo de aplicación.	7. Realización del producto.
1.1. Generalidades.	7.1. Planificación de la realización de producto.
1.2. Aplicación	7.2. Procesos relacionados con el cliente.
2. Referencias normativas.	7.3. Diseño y desarrollo.
3. Términos y definiciones.	7.4. Compras.
4. Sistema de gestión de calidad.	7.5. Producción y prestación del servicio.
4.1. Requisitos generales.	7.6. Control de los equipos de seguimiento y medición.
4.2. Requisitos de la documentación.	8. Medición, análisis y mejora.
5. Responsabilidad de la dirección.	8.1. Generalidades.
5.1. Compromiso de la dirección.	8.2. Seguimiento y medición.
5.2. Enfoque al cliente.	8.3. Control del producto no conforme.
5.3. Política de calidad.	8.4. Análisis de datos.
5.4. Planificación.	8.5. Mejora.
5.5. Responsabilidad, autoridad y comunicación.	9. Bibliografía.
5.6. Revisión por la dirección.	10. Concordancia con normas internacionales.
6. Gestión de los recursos.	
6.1. Provisión de recursos.	
6.2. Recursos humanos.	
6.3. Infraestructura.	
6.4. Ambiente de trabajo.	

Tabla 1. Estructura de la Norma ISO 9001:2008 (13).

La efectividad del Sistema de Gestión de Calidad se verifica por medio de la realización de una Auditoría de Calidad, en esta se busca evidencia tanto de la implementación del sistema como de la mejora de los procesos.

Una Auditoría de Calidad determina:

- La adecuación del sistema de calidad de una organización a una norma de referencia específica o estándar.
- La conformidad de las actividades del personal de una organización con referencia a los requisitos de su programa de calidad según lo definido en la documentación.

- La eficacia de las distintas actividades que constituyen el sistema de calidad de una organización, y de las medidas correctivas y/o preventivas adoptadas.

Documentación (3), (14)

En un Sistema de Gestión de Calidad debe establecerse la siguiente documentación.

- **Manual de Calidad.** El Manual de Calidad es el documento en el que se describe la forma en la cual se está cumpliendo con los requisitos que exige la norma ISO 9001:2008, también se justifican las exclusiones permitidas. Este manual debe incluir el alcance del Sistema de Gestión de Calidad, los procedimientos documentados establecidos para el sistema y el mapeo de procesos que describa la interacción entre los procesos del sistema.
- **Procedimientos.** Los procedimientos son documentos que describen de forma general y organizada las actividades que forman parte de un proceso. Existen los procedimientos operativos que describen los procesos productivos de la organización y los procedimientos maestros que son los documentos obligatorios para ISO 9001:
 - Control de documentos y registros de calidad.
 - Control de desviaciones o no conformidades.
 - Auditorías internas de calidad.
 - Acciones preventivas y correctivas.
 - Producto no conforme.
- **Instructivos de trabajo.** Son documentos que describen las actividades que requieren ser detalladas. Un instructivo de trabajo deriva de un procedimiento.

- **Registros.** Son la evidencia de la realización de una operación. Son de dos tipos: registros de calidad y registros primarios.
- **Documentos externos.** Documentos que no son generados por el Sistema de Gestión de Calidad: bibliografía (farmacopea), facturas, cotizaciones.

Validación

La producción de medicamentos de calidad es el resultado del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF's) o GMP's por sus siglas en inglés (Good Manufacturing Practices) que en nuestro país se ven reflejadas en la norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-2006.

De acuerdo con la organización estadounidense FDA (Food and Drug Administration) la validación es “contar con evidencia documental, que provee de un alto grado de seguridad de que un proceso específico, produce consistentemente un producto de acuerdo a especificaciones predeterminadas y atributos de calidad”.

Para la FDA el aseguramiento de la calidad de un producto es resultado de una cuidadosa y sistemática atención a todos los factores que afectan directa o indirectamente en la calidad de un medicamento incluyendo: selección de componentes y materiales, diseño de procesos y productos, aplicación de las herramientas estadísticas de calidad y el establecimiento de controles en proceso y en producto terminado. Esto lo podemos lograr únicamente cuando todos los procesos involucrados en la fabricación de estos medicamentos han sido validados.

La validación de procesos se clasifica de la siguiente manera:

- **Validación prospectiva.** Es un proceso en el que se obtiene la documentación obtenida de forma experimental que evidencia si el proceso se comporta consistentemente, para llevar a cabo este tipo de

validación se necesita la elaboración de un protocolo en el que se establezca la forma de llevar a cabo la validación.

- **Validación retrospectiva.** Ésta se lleva a cabo cuando se cuenta con la información documentada de que el sistema se desempeña de forma adecuada. Se realiza una revisión y análisis de la información del proceso.
- **Validación concurrente.** Con ésta validación se establece la evidencia de que el proceso se comporta como debe hacerlo, se basa en la información generada durante el desarrollo del proceso. Es empleada en casos de fabricación esporádica, de productos de alto riesgo o en maquilas.

La validación de un proceso requiere la calificación de cada elemento importante en el proceso. La importancia relativa de un elemento puede variar de proceso a proceso; algunos de los elementos considerados comúnmente en el estudio del proceso de validación incluyen: métodos analíticos, sistemas críticos de soporte, proceso de manufactura y diseño de producto, calibración de instrumentos, calificación de operadores, materia prima y materiales de empaque, equipo e instalaciones.

La validación es uno de los puntos más importantes en los sistemas de calidad, en el proceso de creación de un producto de alta calidad, efectivo y seguro. Sin embargo la validación puede ser una tarea desalentadora ya que existen muchos componentes para validar (11).

La herramienta primaria para planear una validación es un plan maestro de validación (PMV), que es un documento en el que se especifica los requerimientos regulatorios para que la validación se lleve a cabo. Aunque los requerimientos regulatorios son universales un PMV es único para cada situación (11).

La calibración puede ser definida como la demostración de que la medida de un dispositivo produce resultados dentro de los límites de esos productos con

INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL TEMA

referencia a un dispositivo estándar sobre el rango apropiado de medición. Todos los instrumentos que estén involucrados en el proceso de fabricación o en los métodos analíticos deben ser calibrados de acuerdo a un programa de calibración.

Un sistema de soporte es cualquier sistema en general que la planta requiere para su operación diaria. Algunos ejemplos de estos sistemas críticos son: aire, aire comprimido, agua, vapor y sistema de drenaje. La calificación de los sistemas críticos considera tres fases: diseño e instalación (reto), operación (monitoreo) y desempeño (14).

El método analítico se define como la forma de llevar a cabo el análisis, éste debe estar por escrito y describe los pasos necesarios para realizar cada prueba analítica. Entre los elementos que debe incluir encontramos: la muestra, el estándar de referencia y la preparación de los reactivos, forma de usar los instrumentos y aparatos, la generación de la curva de calibración y uso de la fórmula con la que se realizará el cálculo.

Los métodos analíticos son usados para determinar la potencia de los ingredientes activos, niveles de impureza o degradación de productos. La calidad de los métodos analíticos requiere la demostración apropiada de que cumplen con la linealidad, exactitud, precisión, especificidad, sensibilidad y tolerancia del método.

La validación de un método analítico tiene como objetivo demostrar que éste es apropiado para su propósito. Se incluye la suma de las características aplicables para identificar, controlar impurezas y procedimientos de valoración.

Existen diferentes tipos de procedimientos analíticos, cuatro de ellos son los más comunes (4):

1. Pruebas de identificación.
2. Pruebas de cuantificación de impurezas.
3. Pruebas límite para el control de impurezas.

4. Pruebas cuantitativas del compuesto activo o de otros componentes de la forma farmacéutica en muestras de materia prima (fármaco) o producto terminado.

Existen otro tipo de procedimientos analíticos como son las pruebas de disolución para medicamentos, o determinación de tamaño de partícula para polvos farmacéuticos, estos no fueron incluidos inicialmente en la literatura de validación de métodos analíticos, pero actualmente estos métodos requieren de validación.

En una validación de métodos analíticos se evalúan diferentes características (4):

- **Exactitud:** la exactitud de un método analítico expresa el grado de cercanía entre el valor encontrado y el valor aceptado como real (ya sea el valor verdadero convencional o el valor aceptado de referencia).
- **Precisión:** la precisión de un método analítico expresa el grado de cercanía (grado de dispersión) entre una serie de medidas obtenidas de múltiples muestreos de la misma muestra homogénea bajo condiciones previamente establecidas. La precisión puede considerarse en tres niveles: repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad. Cuando se determina la precisión es necesario que la muestra sea homogénea y auténtica. Sin embargo, si no es posible obtener muestras homogéneas la muestra a analizar puede ser preparada o se puede utilizar una solución de la muestra. La precisión de un método analítico generalmente se expresa como varianza, desviación estándar o coeficiente de variación de una serie de medidas.
 - a. **Repetibilidad.** La repetibilidad expresa la precisión bajo las mismas condiciones de operación en un intervalo de tiempo corto. También se le conoce como precisión intraensayo.

- b. **Precisión intermedia.** La precisión intermedia expresa las variaciones dentro del laboratorio: días diferentes, analistas diferentes, equipos diferentes entre otros.
- c. **Reproducibilidad.** La reproducibilidad expresa la precisión entre laboratorios.
- **Especificidad.** La especificidad es la habilidad para evaluar inequívocamente al analito en presencia de componentes que se espera que estén en la muestra sin que estos afecten al análisis. Entre los componentes presentes en la muestra están las impurezas, productos de degradación, la matriz del fármaco, etcétera.
 - **Límite de detección.** El límite de detección de un método analítico es la cantidad de analito más baja en la muestra que puede ser detectada pero no necesariamente exactamente cuantificada.
 - **Límite de cuantificación.** El límite de cuantificación de un método analítico es la cantidad más baja de un analito en una muestra y que puede determinarse su cantidad de forma exacta y precisa. El límite de cuantificación es un parámetro de la prueba cuantitativa para niveles bajos de compuestos en la matriz de la muestra y es particularmente utilizado para determinar impurezas y/o productos de degradación.
 - **Linealidad.** La linealidad de un método analítico es su habilidad (en un rango dado) para obtener resultados que son directamente proporcionales a la concentración (cantidad) del analito en la muestra.
 - **Rango.** El rango del método analítico es el intervalo entre la concentración (cantidad) más alta y más baja del analito en la muestra (incluyendo su concentración) para el cual se ha demostrado que el método analítico tiene la precisión, exactitud y linealidad adecuadas.

La tabla 2 muestra las características que se deben determinar dependiendo del tipo de procedimiento analítico.

INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL TEMA

Característica del método	Identificación de principio activo	Identificación de impurezas	Pruebas límite de impurezas	Cuantificación (principios activos)
Linealidad	No	Sí	No	Sí
Precisión de sistema	No	Sí	No	Sí
Precisión de método	No	Sí	No	Sí
Precisión/Repetibilidad	No	Sí	No	Sí
Exactitud	No	Sí	No	Sí
Especificidad	Sí	Sí	Sí	Sí
Límite de detección	No	No	Sí	No
Límite de cuantificación	No	Sí	No	No
Rango	No	Sí	No	Sí

Tabla 2. Características a determinar de acuerdo al tipo método analítico (9).

De acuerdo al tipo de análisis que se va a llevar a cabo se eligen las propiedades que se van a analizar para asegurar que la metodología cumple con su objetivo de forma confiable.

La validación de pruebas biológicas incluye todos aquellos procedimientos que demuestren que un método utilizado para la cuantificación de analitos en una matriz biológica, que puede ser sangre, plasma, suero u orina o que involucren sistemas biológicos para su cuantificación es confiable y reproducible para su objetivo. En este tipo de validación los principales parámetros a medir son: exactitud, precisión, selectividad, reproducibilidad y estabilidad (2).

- **Selectividad.** La selectividad es la capacidad del método analítico de diferenciar y cuantificar al analito en presencia de otros componentes en la muestra. Para demostrar la selectividad, se realiza un análisis de muestras blanco de la matriz biológica apropiada (plasma, orina u otra matriz), que debe obtenerse de por lo menos seis fuentes diferentes. Cada muestra blanco es probada para demostrar selectividad y posibles interferencias en el límite de cuantificación. Las posibles interferencias en la matriz biológica son: componentes de la matriz, metabolitos, productos de degradación y en determinados casos, medicamentos que se administran de forma concomitante.

INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL TEMA

- **Estabilidad.** La estabilidad del analito en el fluido biológico depende de las condiciones de almacenamiento, las propiedades químicas y fisicoquímicas del analito, de la matriz y del recipiente de almacenamiento. Al evaluarse la estabilidad se debe realizar para los procedimientos de toma, manipulación y almacenamiento de la muestra.

Discusión

La calidad de un medicamento es evaluada por la identidad, pureza, contenido, potencia e inocuidad que presenta y mantiene. Estas características se determinan a partir de propiedades físicas, fisicoquímicas y biológicas del medicamento. Además, es importante tomar en cuenta actividades del proceso de fabricación que pueden influir en la aptitud del producto para producir el efecto esperado.

Por ello es muy importante que en una organización del ramo farmacéutico se implemente un Sistema de Gestión de Calidad.

Se obtienen varias ventajas al instalar un Sistema de Calidad que cumpla con ISO 9000:2008, aunque esto depende de la interpretación de la Norma. Si se llevan a cabo las tareas adecuadas desde el primer momento, entonces no habrá pérdidas, los costos serán mínimos y los beneficios máximos.

Los sistemas de calidad establecen políticas, procedimientos y sistemas para garantizar la calidad de los productos y servicios tanto internos como externos por medio de los siguientes sistemas, planes, programas y departamentos:

- Sistema de control de documentación, con éste se administra la documentación que es importante para el funcionamiento de la organización, generada dentro y fuera de la empresa. Se debe establecer un procedimiento que controle la aprobación, revisión, actualización, identificación de cambios, vigencia, disponibilidad de uso, legibilidad e identificación, almacenamiento y disposición de documentos. También se deben definir los controles para almacenar, proteger, recuperar, retener y disponer de los registros de calidad, estos deben permanecer legibles, identificables y recuperables.

- Sistema de control de desviaciones que establezca el tratamiento de las desviaciones encontradas (No conformidades), por medio de acciones correctivas y preventivas, dentro del Sistema de Gestión de Calidad.
- Sistema de control de cambios sistematizado y documentado que establezca el procedimiento a seguir cuando se realice un cambio dentro de los procesos, métodos analíticos y aquellos cambios que impacten directamente en la calidad del producto.
- Sistema de abastecimiento y análisis de insumos (Control de Calidad se encarga del análisis de materia prima) con el objetivo de que lleguen al punto de proceso necesario en el momento indicado y cumpliendo con las especificaciones requeridas siendo suministrados por proveedores calificados, para lo cual debe existir un sistema de calificación de proveedores.
- Sistema de controles en proceso que verifique durante la fabricación del producto que las características de éste se encuentren dentro de los límites establecidos.
- Plan Maestro de Validación que incluirá un programa de validación de sistemas críticos, procesos de producción y métodos analíticos, programa de calificación de equipos y calibración de instrumentos utilizados en los procesos de producción y métodos analíticos.
- Programa de entrenamiento y calificación de personal con el que se capacita al personal para que pueda realizar las actividades para las que fue contratado y se evalúa constantemente para comprobar que el personal está calificado y puede desempeñar sus labores diarias.
- Sistema de análisis y liberación de producto terminado (el departamento de Control de Calidad es el responsable del análisis de producto, el departamento de Aseguramiento de Calidad se encarga de verificar el análisis y realizar la liberación de producto) que asegure la calidad y

seguridad del producto antes de su distribución, éste sistema debe incluir la administración controlada de la documentación del producto liberado.

- Sistema de control de quejas y devoluciones que permita la comunicación con el cliente inmediato (distribuidor) y el consumidor final (pacientes).
- Departamento encargado del desarrollo de nuevos productos que dentro de sus funciones está la mejora de los procesos y la propuesta de nuevas formulaciones.
- Programa de mantenimiento preventivo del equipo, instrumentos e instalaciones que permita tener la infraestructura en las condiciones adecuadas para el correcto funcionamiento de la organización.
- Sistema de control de producto no conforme que establezca la identificación y procedimiento a seguir en caso de encontrarse producto que no cumpla con las especificaciones y atributos de calidad establecidos.

Un sistema de calidad diseñado y administrado apropiadamente debe tener una interacción entre el sistema documental y la calidad de proceso. Así como el sistema documental administra todos aquellos documentos generados en una empresa, y el sistema de entrenamiento de personal asegura que cuando el empleado realice sus operaciones bajo un sistema de calidad esté bien entrenado y preparado para ejecutar sus operaciones, estos deben de complementarse entre ellos para una implementación exitosa. De la misma forma un sistema de validación debe ser soportado y soportar estos y otros sistemas que forman parte del sistema de calidad (12).

Los sistemas de calidad tienen diferentes características que permiten asegurar la calidad: presentan un alcance y cúmulo de metas para poder mantener un estado de control en proceso, del equipo y otras características

relacionadas con el alcance; los sistemas de calidad tienen una aprobación formal. No están hechos por una sola persona o un grupo de personas aislado, es muy importante que el equipo que genere el sistema de calidad esté involucrado en los procesos que están dentro del alcance del sistema; los sistemas de calidad se documentan. Los procedimientos y procesos están documentados con suficiente detalle para que exista una trazabilidad consistente; finalmente, los sistemas de calidad se auditan y están sujetos a cambios para poder controlarlo. Todos estos puntos deben aplicarse al plan de validación para que el sistema sea implementado con éxito.

La validación es un proceso dinámico que forma parte de un sistema de calidad. Esto se refleja en la documentación y organización del proceso de validación. Mientras que la mayoría de los sistemas de calidad establecen reglas y procedimientos que no cambian con el paso del tiempo esto no ocurre en la validación. La validación se debe adaptar a los nuevos equipos, productos, procesos e instrumentos. Además, no es suficiente para la documentación de validación cambiar los procedimientos y reglas en cualquier momento, la mejor opción para lograr y mantener la validación es planearla y tener la documentación que demuestre el avance del proceso.

La documentación en un proceso de validación es de gran importancia debido a los siguientes puntos: El Plan Maestro de Validación y el protocolo de validación guían durante la validación de los procesos dentro de la empresa y proporcionan información acerca del estado en que se encuentra cada validación; los registros generados durante la validación son la evidencia de que se está realizando el proceso además respaldan los resultados obtenidos y por tanto la conclusión final; el informe de validación es el documento final donde se reportan los resultados, se discuten y se concluye si el proceso o método analítico cumplen con los requisitos señalados en el protocolo de validación; estos puntos son igualmente aplicables cuando se trata de calificación de personal, equipos e instalaciones o calibración de instrumentos.

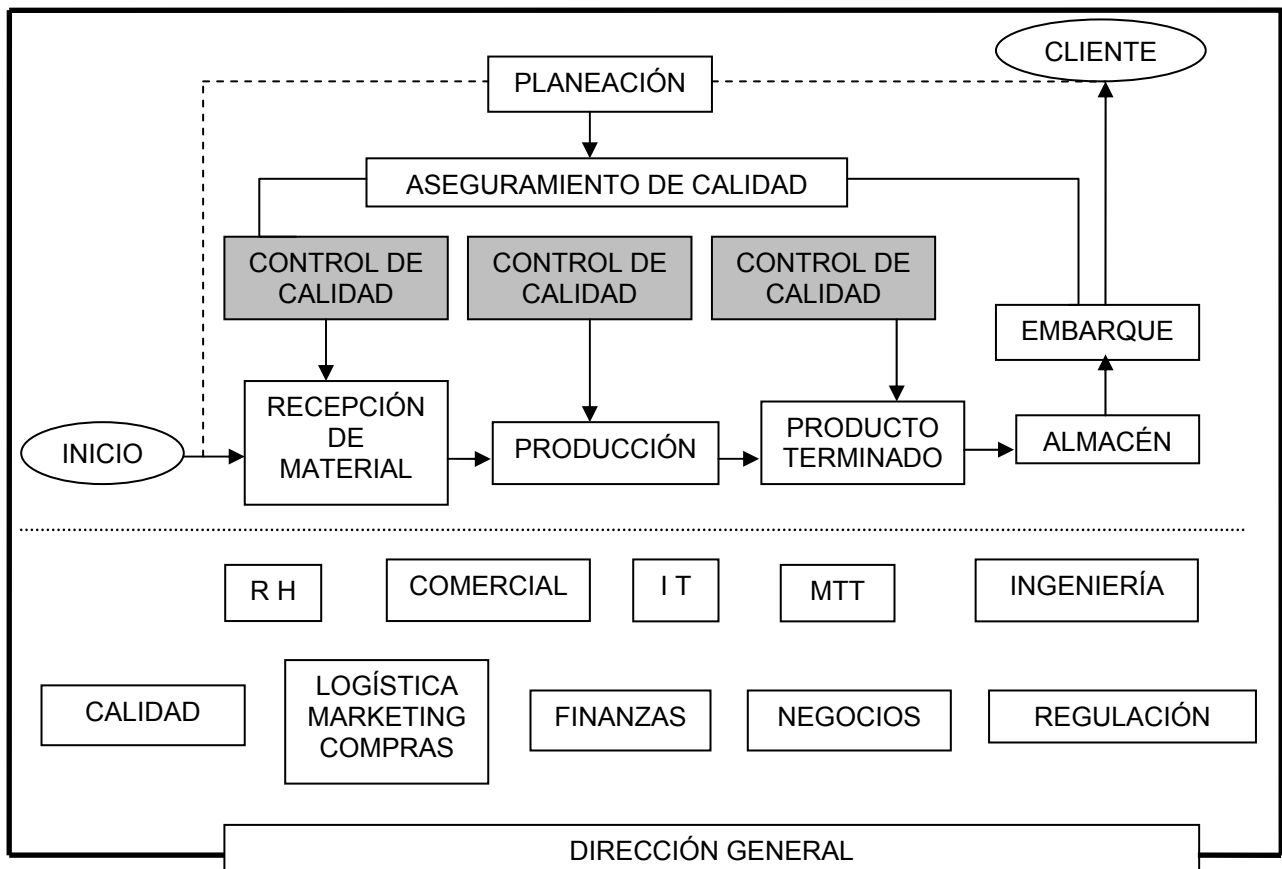
Para llevar a cabo una validación adecuada se requiere tener conocimientos básicos en sistemas de calidad. Los sistemas de calidad son un grupo de procesos y procedimientos que administran y aseguran la calidad. Existen empresas que tienen un sistema documental de calidad, en algunos casos es muy complejo, pero no aplican estos principios a sistemas de calidad que aseguren que los equipos y procesos de la compañía funcionen adecuadamente.

Al planear la validación se deben de tomar en cuenta ciertos requerimientos: los instrumentos, equipos, procesos de fabricación, procesos de limpieza, métodos analíticos, sistemas computacionales, sistemas críticos, y el personal involucrado se definen en el “inventario” del plan. Es necesario que se defina el nivel de la validación para cada sistema (calificación de instalación, calificación operacional, calificación de desempeño). El plan debe tener un calendario para llevar a cabo la validación.

El programa de validación es crítico para el éxito de la validación en diversas maneras. Sin tener prioridades, una lista de muchos sistemas podría no ser apropiado, no se terminaría la validación y la calificación de las instalaciones sería inapropiada. Aquí se identifican las dependencias. No hay razón para validar si el equipo utilizado no se ha calificado, una programación por medio de un calendario asegurará que los prerrequisitos de la validación se realicen primero. Definir las actividades en el programa de validación es una técnica que permite una efectiva validación utilizando principios administrativos (12).

Entonces, la validación de los procesos de fabricación de una empresa farmacéutica depende de muchos factores, encontramos que una de las actividades importantes para la validación de procesos de manufactura es la validación de métodos analíticos, para poder visualizar mejor el sitio dentro de la farmacéutica al cuál se está haciendo referencia se presentará un diagrama del Macro Proceso Central.

ORGANIZACIÓN FARMACÉUTICA

Diagrama 1. **Macro Proceso Central**

De acuerdo al diagrama 1 se establecen los siguientes Procesos Centrales de la Organización.

- ♦ PLANEACIÓN (PL)
- ♦ ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD (AC)
- ♦ CONTROL DE CALIDAD (CC)
- ♦ RECEPCIÓN DE MATERIAL (RM)
- ♦ PRODUCCIÓN (PR)
- ♦ PRODUCTO TERMINADO (PT)
- ♦ ALMACÉN (AL)
- ♦ EMBARQUE (EM)
- ♦ RECURSOS HUMANOS (RH)

- ♦ COMERCIAL (CM)
- ♦ TECNOLOGÍA DE LA INFORMACIÓN (IT)
- ♦ MANTENIMIENTO (MTT)
- ♦ INGENIERÍA (IG)
- ♦ CALIDAD (CA)
- ♦ REGULACIÓN (RE)
- ♦ DIRECCIÓN GENERAL (DG)

Uno de los procesos centrales de la Organización es el área de Control de Calidad, este departamento es de suma importancia para una organización farmacéutica ya que éste laboratorio se encarga de evidenciar por medio del análisis de las características que presenta la materia prima, producto en proceso, producto a granel y producto terminado, si presentan la calidad requerida y es seguro para los consumidores finales: los pacientes.

Entre las actividades principales del laboratorio de Control de Calidad encontramos los siguientes procesos:

- ♦ Desarrollo de Métodos Analíticos
- ♦ Transferencia de Métodos Analíticos
- ♦ Validación de Métodos Analíticos
- ♦ Análisis de material de envase
- ♦ Análisis de materia prima
- ♦ Análisis de producto en proceso
- ♦ Análisis de producto a granel
- ♦ Análisis de producto terminado

Recordemos que el laboratorio de Control de Calidad es el responsable de realizar todas aquellas pruebas y análisis que son necesarios para asegurar la Calidad del medicamento y que además algunas de ellas son de carácter obligatorio y se requieren para su comercialización. Los medicamentos que salen a la venta deben de cumplir las especificaciones de los fabricantes.

Las especificaciones son listas de pruebas que hacen referencia a métodos analíticos y criterios de aceptación apropiados, presentan límites numéricos, rangos u otros criterios para las pruebas descritas (6). Establecen una serie de criterios para los fármacos, medicamentos o medicamentos en proceso que deben cumplir para considerarse como aceptables para su uso.

Cuando un fármaco o medicamento es analizado de acuerdo con su lista de métodos analíticos y los resultados obtenidos se encuentran dentro de los criterios de aceptación se dice que este producto tiene una “especificación por conformidad”. Las especificaciones son estándares de calidad críticos que son propuestos y justificados por el fabricante y aprobados por autoridades regulatorias.

Las especificaciones se eligen para confirmar la calidad de los fármacos y los medicamentos, se enfocan en las características moleculares y biológicas encontradas para cerciorarse de la seguridad y eficacia de los productos.

Muchos de los medicamentos ya están referenciados en farmacopeas tanto en la nacional como en las internacionales y por ello es de carácter obligatorio la realización de estas pruebas para poder realizar la liberación del medicamento. Cuando no exista una referencia bibliográfica de los análisis que se deben llevar a cabo, estos deben ser propuestos por el laboratorio innovador, se deben validar y demostrar que son eficaces para evidenciar la potencia, pureza y contenido de fármaco entre otras características del medicamento.

Un gran parte de los medicamentos que se encuentran actualmente en el mercado contienen principios activos que por lo general son moléculas orgánicas con una estructura bien definida. Este tipo de fármacos puede ser diseñado por medio de reacciones químicas en un laboratorio aplicando la llamada química farmacéutica y tienen una farmacología que ha sido estudiada perfectamente, por lo tanto se conoce su mecanismo de acción, toxicología, efecto y ventana terapéutica. Cuando se producen estos medicamentos su control se limita a la identificación, contenido y pureza del fármaco, debido a que al cerciorarse de la

identidad, contenido y pureza se está asegurando el efecto terapéutico deseado, siempre y cuando los estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia sean exitosos.

En el laboratorio de Control de Calidad de un laboratorio farmacéutico las pruebas de identificación que se utilizan para asegurar la identidad del analito en una muestra que bien puede ser producto terminado, producto a granel, producto intermedio o materia prima son generalmente de tipo fisicoquímico. Esto se realiza comúnmente por medio de la comparación de una propiedad del analito en la muestra con la misma propiedad de una referencia. En el caso de pruebas biológicas se intenta evidenciar el efecto que produce el analito en la muestra con una referencia bien identificada utilizando un sistema biológico como objeto de estudio.

Los procedimientos de valoración miden la cantidad de analito en una muestra. Para los medicamentos que presentan diferentes componentes activos es necesaria la validación del método analítico del componente mayoritario así como el de los métodos analíticos de los demás componentes. Al igual que las pruebas de identidad en pruebas biológicas se utiliza un modelo animal o cultivo celular haciendo una comparación de la potencia biológica de la muestra con la potencia de una referencia ya caracterizada.

El laboratorio de Control de Calidad como grupo interdisciplinario presenta un equipo encargado de realizar las pruebas para la detección de impurezas (cuantitativas o límite) en la muestra. Con estas pruebas se refleja la pureza de la muestra.

Los productos biotecnológicos y productos biológicos son un grupo de medicamentos con características especiales, y deben ser analizados bajo ciertas condiciones. La evaluación de las propiedades biológicas es muy importante para la caracterización de productos de origen biológico. La actividad biológica describe la habilidad específica o capacidad del producto para lograr un determinado efecto biológico.

Los productos biológicos y biotecnológicos por lo general son proteínas y productos peptídicos con propiedades bien definidas, una pequeña variación de estas propiedades provocaría la pérdida de la actividad biológica.

La obtención de productos biotecnológicos implica una serie de etapas que los hace diferentes a un producto farmacéutico convencional ya que su producción requiere, por lo general, procesos de propagación de células altamente desarrollados, métodos de purificación complicados y un control analítico para asegurar la homogeneidad, seguridad y uniformidad entre lotes. Los productos biotecnológicos no son significativamente diferentes de otros fármacos proteicos después del proceso de purificación de proteínas. Los requisitos básicos para validación de proceso, control ambiental, fabricación aséptica y sistemas de control de calidad y garantía de calidad son en esencia los mismos que para cualquier producto farmacéutico.

Los productos biotecnológicos como todas las proteínas son moléculas muy inestables si se comparan con la mayoría de las sustancias orgánicas que presentan una actividad biológica. En la gran parte de los procesos biotecnológicos durante la purificación existe una transferencia de proteínas desde una solución amortiguadora con un pH que estabiliza o solubiliza a la proteína. Finalmente la proteína se transfiere a una última solución en su forma farmacéutica final, donde se logra su estabilidad a largo plazo. Algunos de estos productos requieren ser liofilizados para lograr la estabilidad a largo plazo, debido a que presentan una tendencia a degradarse mediante diversos mecanismos como es la desaminación, aglomeración, oxidación y posible proteólisis causada por trazas de proteasas que provienen del cultivo celular de fermentación.

Cuando el medicamento es un producto biológico, además de asegurar el contenido y pureza del principio activo es necesario realizar pruebas de potencia en sistemas biológicos, esto se debe a que como ya se explicó la producción de estos medicamentos tiene una gran cantidad de etapas en las cuales existe una alta variabilidad en los procesos que a pesar de que estos se encuentren debidamente validados, hay una manipulación importante de las proteínas en cada

uno de los pasos, y debido a que los productos de origen proteico presentan una inestabilidad considerable, es necesario la realización de pruebas biológicas para asegurar que durante el proceso de fabricación y el producto final se tiene la potencia que requiere el producto. Al realizar el análisis del producto en sus diferentes etapas se puede detener el proceso en algún paso evitando mayores pérdidas.

Las pruebas biológicas pueden ser llevadas a cabo en animales (*in vivo*) o cultivos celulares (*in vitro*). La decisión de realizar una prueba biológica en un sistema *in vitro* se toma exclusivamente cuando el método analítico propuesto es completamente confiable y los resultados obtenidos con este método son comparables con los que se obtendrían con un método *in vivo*. En pruebas biológicas se cuantifican diferentes propiedades del sistema biológico, por ejemplo el objetivo de una vacuna es la producción de antígenos, por ello es necesario utilizar un modelo animal adecuado para evidenciar la respuesta inmunológica y por lo tanto la producción de antígenos. Entre los procedimientos para medir la actividad biológica están (7):

- Pruebas biológicas en modelos animales (*in vivo*), miden una respuesta que un organismo vivo tiene frente al producto.
- Pruebas biológicas en cultivos celulares (*in vitro*), miden la respuesta bioquímica o fisiológica en determinado nivel celular.
- Pruebas bioquímicas, miden actividades biológicas como por ejemplo las tasas de reacciones enzimáticas o respuestas biológicas inducidas por interacciones inmunológicas.
- Existen otro tipo de pruebas como la unión de un ligando con su receptor, que pueden ser aceptables.

La potencia (expresada en unidades) es una medida cuantitativa de la actividad biológica basada en los atributos del producto que se ésta relacionando con propiedades biológicas relevantes. Imitar la actividad biológica de situaciones

clínicas no siempre es necesario. Una correlación entre la respuesta clínica esperada y la actividad en pruebas biológicas se debe establecer cuando se realizan estudios de farmacodinamia o durante la realización de estudios clínicos.

Los resultados de las pruebas biológicas deben expresarse en unidades de actividad contra una referencia estándar, cuando es posible y apropiado para la prueba utilizada.

Una prueba biológica que mide una actividad biológica del producto puede ser reemplazada por métodos fisicoquímicos solo bajo las siguientes circunstancias (7):

- Si la información fisicoquímica acerca del fármaco, es suficiente incluyendo la estructura y tiene una correlación relevante con la actividad biológica demostrada.
- Existe un historial de fabricación bien establecido que proporciona la información adecuada para asegurar la calidad del producto.

Cuando solo se utilizan metodologías fisicoquímicas para cuantificar actividad biológica (basada en una correlación apropiada), los resultados se deben expresarse en masa.

Para la liberación de producto, la decisión del método cuantitativo (biológico o fisicoquímico) debe estar bien justificada.

El desarrollo de un método analítico está basado en principios científicos adecuados y se optimiza para propósitos prácticos de medición. Una vez que se ha propuesto el conjunto de métodos de análisis que se aplicarán a los productos biológicos y biotecnológicos en las diferentes etapas de fabricación es necesario realizar la validación de estas pruebas biológicas.

La validación de pruebas biológicas es el proceso por el cuál se establece por medio de estudios realizados en el laboratorio, que el alcance del método

satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas. La capacidad se expresa en términos de parámetros analíticos.

La documentación de la validación de una prueba biológica consiste en un protocolo de validación, un informe de validación, los registros generados durante la obtención de datos y los reportes donde se realiza el manejo de datos para obtener los resultados, así como cualquier registro en papel que comprueben la realización de los procedimientos para cada una de las características analizadas para la validación (9).

La validación debe tener un protocolo por escrito que esté aprobado antes de iniciar el proceso de validación. En el Anexo A se muestra un ejemplo de protocolo de validación. Este formato permite a los analistas seleccionar las características requeridas para la validación. Si es necesario probar un criterio que no se encuentre en el protocolo, este se agregará al formato.

Se puede escribir un informe simplificado de validación reportando los resultados de las pruebas y evaluaciones en un formato (Anexo B), la simplificación está en la exclusión de los datos obtenidos durante el proceso de validación, estos datos deberán ser resguardados para su posterior revisión en caso de ser necesario, pero no formarán parte del informe de validación. En este formato se vacían los resultados obtenidos y se concluye en cada una de las características analizadas si cumple o no. Para realizar el informe es necesario demostrar la integridad de los datos, registros de la muestra, registros de la correcta operación de los equipos, registros de fechas y tiempos de los resultados que sustenten la consistencia de los datos obtenidos para la obtención de resultados.

Una vez que se tiene el informe de validación de la prueba biológica éste debe ser revisado y aprobado.

Un método se considera validado cuando éste concuerda con los criterios de aceptación que se establecieron en el protocolo de validación o cuando existe

una justificación adecuada para los resultados obtenidos, esta justificación se declara en el informe de validación.

Se sugiere que los resultados electrónicos, sean respaldados con la impresión de éstos que deberán ser resguardados en una carpeta de validación. Los resultados electrónicos se resguardarán en archivos de solo lectura para prevenir modificaciones inesperadas. Se deben registrar todas las copias realizadas a estos archivos. Además todos los archivos de validación deberán permanecer en un archivo central. Se debe generar una lista de protocolos y reportes de validación para una fácil referencia.

La revalidación de pruebas biológicas es indispensable cuando existan cambios importantes que afecten la calidad de los resultados, por ejemplo: cuando un equipo muy importante sea cambiado, o existan cambios en el método como la cantidad de muestra, el número de animales utilizados, número de repeticiones, el tiempo de análisis. La exención de revalidación depende de la naturaleza del cambio. La justificación de la exención debe plasmarse en el nuevo método analítico.

Durante el desarrollo de un nuevo medicamento el método analítico puede sufrir diferentes modificaciones, por ello la validación del método se debe realizar a diferentes niveles que demuestre el desempeño de la prueba (2):

- **Validación Total.** Este tipo de validación se realiza cuando el desarrollo y la implementación de la prueba biológica se realiza por primera vez, cuando se estudia un nuevo fármaco o cuando la cuantificación de un nuevo metabolito en la matriz biológica se añade al método.
- **Validación Parcial.** Ésta validación se realiza cuando existen modificaciones a una prueba biológica ya validada, puede llevarse a cabo desde la determinación de la exactitud y precisión hasta la validación total del método. Algunos de los cambios que hacen necesaria una validación como ésta son: transferencia del método (entre laboratorios o analistas), cambios en la metodología analítica, cambio

del anticoagulante utilizado durante la obtención de la muestra biológica, cambio de la matriz biológica dentro de la misma especie (de orina de ratón a plasma de ratón), cambios en la preparación de la muestra, cambio de la especie de obtención de la matriz biológica (plasma de conejo a plasma de rata), cambios relevantes de las concentraciones, cambios de instrumentos, equipos o software utilizados, limitación en el volumen de la muestra y demostraciones de selectividad en presencia de otros medicamentos o metabolitos específicos.

- **Validación Cruzada.** Se realiza una comparación de los parámetros de validación cuando se utilizan dos o más métodos analíticos para generar datos en un mismo estudio o a través de diferentes estudios, la comparación se realiza en ambas direcciones. Como ejemplos tenemos el estudio de muestras realizado en diferentes laboratorios para establecer una relación interlaboratorios, el uso de diferentes técnicas analíticas para la obtención de datos (Cromatografía de Líquidos comparada con prueba de ELISA).

Para cualquier modificación en la metodología se debe realizar un análisis que asegure la determinación del grado de validación de la prueba biológica.

Durante la validación de pruebas de identificación, de determinación de impurezas y de valoración se debe realizar una investigación de la especificidad. El método utilizado para demostrar la especificidad dependerá del objetivo del método analítico que se está buscando (5).

Las pruebas apropiadas para la identificación servirán para discriminar entre compuestos con una estructura muy relacionada que puede estar presente en la muestra. La discriminación del método puede confirmarse por los resultados obtenidos al utilizar un control negativo (muestra que contiene todo excepto el analito en cuestión), en el caso de los medicamentos a este control negativo se le conoce como placebo analítico, el cual es la matriz que contiene al fármaco.

Es indispensable la determinación de cada uno de los parámetros para poder establecer si la prueba biológica es consistente y por lo tanto es confiable para realizar el análisis del producto con esa metodología y comprobar la calidad del fármaco y/o medicamento.

En la validación de pruebas biológicas, la precisión y exactitud debe realizarse utilizando por lo menos cinco repeticiones por cada concentración sin incluir al blanco (2).

Se debe establecer la estabilidad del analito en la matriz biológica a la temperatura de almacenamiento. Así mismo se necesita evaluar la estabilidad del analito a la temperatura ambiente durante el tiempo de obtención, preparación, manipulación de la muestra y el tiempo de análisis (2).

La relación lineal del método debe evaluarse a través del rango del método analítico. Se puede demostrar directamente con las sustancia activa por medio de diluciones de la solución stock del estándar y aplicando el método. La linealidad se evalúa por medio de una inspección visual de las señales obtenidas durante la aplicación del método a diferentes concentraciones del analito. Si existe una relación lineal, los resultados se analizan por medio de métodos estadísticos apropiados, por ejemplo, el cálculo de una regresión lineal por el método de mínimos cuadrados. Para establecerse una linealidad de método, se recomienda un análisis de por lo menos cinco concentraciones.

El rango se deriva de la determinación de la linealidad de método, el rango se establece por medio de la confirmación de que el método analítico provee un grado aceptable de linealidad, exactitud y precisión al aplicarse a muestras que contienen una cantidad del analito en los extremos del rango especificado en el método.

En el proceso de validación existe una interacción entre diferentes departamentos de una empresa, cuando se validan los procesos de fabricación de medicamentos se está certificando a los consumidores que en cada lote del medicamento se cumplen las especificaciones que fueron establecidas para

asegurar la eficacia y seguridad del producto. Cuando Control de Calidad valida sus métodos asegura que las metodologías son confiables para cada uno de los análisis que es responsable de realizar, y con ello reportar resultados con una alta certeza. Debido a la gran interacción que existe en los departamentos de una industria farmacéutica la satisfacción de los clientes internos es indispensable, la validación de procesos es muy importante en la búsqueda de dicha satisfacción. El departamento de Metrología al cumplir con su programa de calificación, calibración y validación satisface las necesidades de las áreas de Producción, Control de Calidad, Aseguramiento de Calidad, incluso al área de Regulación. Producción al tener validados sus procesos satisface a áreas como Ventas, Marketing o Almacén ya que sus procesos son consistentes y eficientes. Cuando Control de Calidad logra tener validados sus métodos analíticos y pruebas biológicas, satisface al área de Producción, Aseguramiento de Calidad entre otras áreas.

El buen funcionamiento de una farmacéutica está dado por diversos factores que la implementación de Sistemas de Calidad permite la identificación y control de esos factores.

Conclusiones

El Sistema de Calidad ISO 9001:2008 apoya a las organizaciones farmacéuticas a lograr su objetivo de ofrecer medicamentos eficaces y seguros.

El Sistema de Control Documental soporta al proceso de Validación haciendo que éste sea eficiente y facilita la disponibilidad de información, logrando la verificación del estado de la validación en cualquier momento.

El proceso de validación forma parte integral de un Sistema de Gestión de Calidad, logrando la consistencia de los procesos, disminuyendo los errores en proceso y permitiendo que los medicamentos se encuentren dentro de especificación.

La validación de procesos de una organización farmacéutica requiere de una interacción entre diferentes áreas por lo que la satisfacción de los clientes internos es de suma importancia para alcanzar el buen funcionamiento de la empresa.

La validación de pruebas biológicas permite el análisis de potencia e identidad en productos biológicos y biotecnológicos con una alta confiabilidad, otorgando seguridad a los consumidores.

Validar pruebas biológicas es una responsabilidad para el laboratorio de Control de Calidad, este proceso implica el apoyo de áreas como Metrología, Producción y Aseguramiento de Calidad.

Cuando una industria farmacéutica implementa un Sistema de Gestión de Calidad ISO 9001:2008, necesita establecer un Plan Maestro de Validación el cual debe incluir la validación de pruebas biológicas como parte del Control de Calidad de sus Medicamentos.

Bibliografía

1. Cantú Delgado Humberto, Desarrollo de una Cultura de Calidad, Editorial Mc Graw Hill, México, 2007.
2. Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. U. S. Department of Health and Human Services, FDA, CDER, CVM, May 2001.
3. Hoyle David. ISO 9000 QUALITY SYSTEMS HANDBOOK. Butterworth-Heinemann. España, 1996.
4. ICH Harmonised Q2A, Guideline for Industry Text on Validation of Analytical Procedures.
5. ICH Harmonised Guideline Q2B Validation of Analytical Procedures: Methodology.
6. ICH Harmonised Guideline Q6A, Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products Comments for its application.
7. ICH Harmonised Tripartite Guideline Q6B, Specifications: Test procedures and acceptance criteria for Biotechnological/Biological Products, ICH, March 1999.
8. International Standard ISO 9000:2000. Quality management systems. Fundamentals and vocabulary. Second edition. Switzerland 2000.
9. Johnson James D., Van Buskirk Gale E. "Analytical Method Validation".
10. Juran Joseph M. A., Godfrey Blanton, Juran's quality handbook/ 5th edition Mc Graw Hill 2000.
11. Megan K. Gladfelder. "Planning Aspects of Validation Master Plans". Journal of validation Technology; 15/1/16-22 (2009).
12. Miller Timothy W. "Validation Master Plans-Defining a Quality System". Journal of Validation Technology; 14/5/16-22 (2008).
13. Norma Internacional ISO 9001:2008. Sistema de Gestión de Calidad. Requisitos. Traducción certificada NMX-CC-9001-IMNC-2008.
14. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

ANEXO A
Protocolo de Validación

Control de Calidad		
Código: PtVa-CC-PbBi-###	Edición: #	Fecha de Elaboración: Fecha de Aplicación:
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE PRUEBA BIOLÓGICA		
Indicar el nombre de la prueba biológica		

1. Propósito

Indicar cual es el objetivo de la validación de la prueba biológica.

2. Alcance

Describir brevemente el sistema a utilizar indicando técnicas, condiciones de la validación y las etapas del producto que es aplicable la validación.

3. Resumen del Método

Justificar brevemente el sistema biológico a utilizar. Describir las condiciones en que se debe realizar la validación del método.

4. Prerrequisitos del Método

Indicar las características de los prerrequisitos, por ejemplo, calibración de instrumentos, calificación de equipos, calificación de personal.

5. Estándares de referencia

Indicar las características que deben tener los estándares de referencia a utilizar en la prueba.

6. Atributos de Medición y Criterios de Aceptación

Indicar los atributos que se necesitan medir durante la validación de la prueba de acuerdo con la siguiente tabla.

Característica	¿Se requiere la característica?		Criterio de aceptación
Linealidad del sistema	Sí	No	$Fr \geq F(g_{lr}, g_{ler}, 0.99); m \neq 0; R^2 \geq 0.98$
Precisión de sistema	Sí	No	$CV \leq \text{valor } \%$
Linealidad del método	Sí	No	$Fr \geq F(g_{lr}, g_{ler}, 0.99); b=0; m \neq 0; R^2 \geq 0.98$
Precisión de método	Sí	No	$CV_{\text{Total}} < \text{valor } \%$
Precisión/Repetibilidad	Sí	No	$CV \leq \text{valor } \%$
Exactitud	Sí	No	$CV \leq \text{valor } \%$
Especificidad	Sí	No	$CV \leq \text{valor } \%$
Límite de detección	Sí	No	Reportar valor
Límite de cuantificación	Sí	No	Reportar valor
Rango	Sí	No	Reportar rango; $CV \leq \text{valor } \%$
Especificidad	Sí	No	$CV \leq \text{valor } \%$

Elaboró:

Revisó:

Aprobó:

Nombre del elaborador
puesto del elaborador

Nombre del revisor
puesto del revisor

Nombre del aprobador
puesto del aprobador

Control de Calidad		
Código: PtVa-CC-PbBi-###	Edición: #	Fecha de Elaboración: Fecha de Aplicación:
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE PRUEBA BIOLÓGICA		
Indicar el nombre de la prueba biológica		

7. Desarrollo de la Validación

Indicar la metodología a utilizar para cada uno de los criterios que se van a probar, indicando la preparación de las soluciones de referencia, la preparación de la muestra y el procedimiento a llevar a cabo.

Linealidad del sistema

- Preparación de soluciones de referencia
- Preparación de la muestra
- Procedimiento

Precisión del sistema

- Preparación de soluciones de referencia
- Preparación de la muestra
- Procedimiento

Linealidad del método

- Preparación de soluciones de referencia
- Preparación de la muestra
- Procedimiento

Exactitud

- Preparación de soluciones de referencia
- Preparación de la muestra
- Procedimiento

Precisión/Repetibilidad

- Preparación de soluciones de referencia
- Preparación de la muestra
- Procedimiento

Precisión intermedia

- Preparación de soluciones de referencia
- Preparación de la muestra
- Procedimiento

Especificidad

- Preparación de soluciones de referencia
- Preparación de la muestra
- Procedimiento

Rango

- Preparación de soluciones de referencia
- Preparación de la muestra
- Procedimiento

Control de Calidad		
Código: PtVa-CC-PbBi-###	Edición: #	Fecha de Elaboración: Fecha de Aplicación:
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE PRUEBA BIOLÓGICA		
Indicar el nombre de la prueba biológica		

8. Manejo de datos

Indicar el manejo de datos para cada una de las características que se esta evaluando justificando la prueba estadística a utilizar.

9. Resultados

Los resultados obtenidos son reportados en el Informe de Validación InVa-CC-PbBi-### de acuerdo al formato: F-InVa-CC-001.

10. Revalidación

La revalidación se realizará cuando existan cambios importantes que afecten la calidad de los resultados, por ejemplo: cuando un equipo muy importante sea cambiado, o existan cambios en el método como la cantidad de muestra, el número de animales utilizados, número de repeticiones, el tiempo de análisis. De no ser así se realizará una revisión del método en el año ____.

11. Bibliografía

Indicar la bibliografía que se utilizó para el desarrollo de la metodología y la validación de la prueba biológica.

12. Anexos

Indicar código, edición y nombre del documento que se anexa al protocolo de validación

CÓDIGO	EDICIÓN	NOMBRE DEL DOCUMENTO

ANEXO B
Informe de Validación

Control de Calidad		
Código: InVa-CC-PbBi-###	Edición: #	Fecha de Elaboración: Fecha de Aplicación:
INFORME DE VALIDACIÓN DE PRUEBA BIOLÓGICA		
Indicar el nombre de la prueba biológica		

1. Propósito

Indicar cual es el objetivo de la validación.

2. Alcance

Describir brevemente el sistema a utilizar indicando técnicas, condiciones de la validación y las etapas del producto que es aplicable la validación.

3. Resumen

Escribir las características que fueron evaluadas durante la validación y la conclusión que se llegó en cada uno de ellos.

4. Prerrequisitos del Método

Indicar las características de los prerrequisitos, por ejemplo, calibración de instrumentos, calificación de equipos, calificación de personal.

5. Insumos y equipos

Anotar los datos completos de los reactivos, placebos, muestras clínicas, estándares y soluciones describiendo su código, nombre, marca, No. de lote, fecha de preparación, fecha de caducidad, según corresponda. Así mismo listar los equipos e instrumentos utilizados indicando instrumento o equipo, marca, modelo, fecha de calibración o calificación, fecha de vigencia de la calibración o calificación.

6. Resultados

Anotar los resultados para todas las características evaluadas.

Linealidad del sistema

PARÁMETRO	CRITERIO	RESULTADO	CONCLUSIÓN
Relación x/y	$Fr \geq F(g_{lr}, g_{ler}, 0.99)$		
m	$\neq 0$		
R^2	> 0.980		

Precisión del sistema

PARÁMETRO	CRITERIO	RESULTADO	CONCLUSIÓN
CV (%)	\leq VALOR		

Elaboró:

Revisó:

Aprobó:

Nombre del elaborador
puesto del elaborador

Nombre del revisor
puesto del revisor

Nombre del aprobador
puesto del aprobador

Control de Calidad		
Código: InVa-CC-PbBi-###	Edición: #	Fecha de Elaboración: Fecha de Aplicación:
INFORME DE VALIDACIÓN DE PRUEBA BIOLÓGICA		
Indicar el nombre de la prueba biológica		

Linealidad del método

PARÁMETRO	CRITERIO	RESULTADO	CONCLUSIÓN
Relación x/y	$F_r \geq F_{(g_l, g_{l_{er}}, 0.99)}$		
b	= 0		
m	≠ 0		
R ²	> 0.980		
CV (%)	≤ VALOR		

Exactitud

PARÁMETRO	CRITERIO	RESULTADO	CONCLUSIÓN
Intervalo de confianza para \bar{y}	Debe incluir el 100%		
CV (%)	≤ VALOR		

Precisión/Repetibilidad

PARÁMETRO	CRITERIO	RESULTADO	CONCLUSIÓN
CV (%)	≤ VALOR		

Precisión del método/Intermedia

PARÁMETRO	CRITERIO	RESULTADO	CONCLUSIÓN
CV (%)	≤ VALOR		
Reproducibilidad Interanalista	$F_a < F_{(g_{la}, g_{ld}, 0.05)}$		
Reproducibilidad Interdía-analista	$F_d < F_{(g_{ld}, g_{le}, 0.05)}$		

Especificidad

Resultados cualitativos

PARÁMETRO	CRITERIO	RESULTADO	CONCLUSIÓN
Respuesta de muestra positiva	Similar al estándar		
Respuesta de muestra negativa	No presenta respuesta		

Resultados cuantitativos

PARÁMETRO	CRITERIO	RESULTADO	CONCLUSIÓN
CV (%)	≤ VALOR		
Porcentaje recuperado	Igual al porcentaje adicionado ± CV		

Control de Calidad		
Código: InVa-CC-PbBi-###	Edición: #	Fecha de Elaboración: Fecha de Aplicación:
INFORME DE VALIDACIÓN DE PRUEBA BIOLÓGICA		
Indicar el nombre de la prueba biológica		

Límite de detección

PARÁMETRO	CRITERIO	RESULTADO	CONCLUSIÓN
LD	Reportar valor		

Límite de cuantificación

PARÁMETRO	CRITERIO	RESULTADO	CONCLUSIÓN
LC	Reportar valor		

Rango

PARÁMETRO	CRITERIO	RESULTADO	CONCLUSIÓN
CV (%)	≤ VALOR		
Rango	Reportar resultado		

7. Discusión de resultados

Analizar de acuerdo a los resultados obtenidos, si la Prueba Biológica es adecuada o no con su propósito.

Si se proponen cambios a la metodología se realiza una justificación para dichos cambios.

8. Bibliografía

Indicar la bibliografía que se utilizó para el desarrollo de la metodología y la validación de la prueba biológica.

9. Anexos

Indicar código, edición y nombre del documento que se anexa al protocolo de validación

CÓDIGO	EDICIÓN	NOMBRE DEL DOCUMENTO