



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**IMPLEMENTACIÓN DEL PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN
PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE
ACETAMINOFÉN EN LOS LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS ZARAGOZA.**

T E S I S

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

P R E S E N T A :

PÉREZ CIMA CINTHYA

DIRECTORA: M. en F. M^a. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ.

ASESORA: QFB M^a. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ.



PROYECTO PAPIME PE207406

México, D.F. Junio 2012.

El científico no tiene por objeto un resultado inmediato. Él no espera que sus ideas avanzadas sean fácilmente aceptadas. Su deber es sentar las bases para aquellos que están por venir, y señalar el camino.

Nikola Tesla (1856-1943)

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	5
GLOSARIO	6
I. INTRODUCCIÓN	9
II. MARCO TEÓRICO	11
2.1 DOCUMENTACIÓN.....	11
2.2 DOCUMENTACIÓN DE VALIDACIÓN.....	12
2.3 ASEGURAMIENTO DE CALIDAD.....	13
2.3.1 GARANTÍA DE CALIDAD.....	14
2.4 VALIDACIÓN.....	14
2.5 VALIDACIÓN DE PROCESOS.....	15
2.5.1 VALIDACIÓN DE PROCESOS DE FABRICACIÓN DE PRODUCTOS NO ASEPTICO.....	16
2.6 TIPOS DE VALIDACIÓN.....	18
2.6.1 VALIDACIÓN PROSPECTIVA.....	18
2.6.2 VALIDACIÓN CONCURRENTE.....	19
2.6.3 VALIDACIÓN RETROSPECTIVA.....	19
2.6.4 REVALIDACIÓN.....	19
2.7 TIPOS DE DOCUMENTACIÓN.....	19
2.7.1 PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN.....	20
2.7.2 PROTOCOLO DE VALIDACIÓN.....	23
2.7.3 REPORTES DE VALIDACIÓN.....	24
2.8 ASPECTOS IMPORTANTES A VALIDAR.....	24
2.8.1 VALIDACIÓN DE LIMPIEZA.....	24
2.8.2 VALIDACIÓN DE SISTEMAS COMPUTARIZADOS.....	25
2.8.3 VALIDACIÓN DE PROVEEDORES.....	26
2.8.3.1 PROGRAMA DE VALIDACIÓN PARA FORMAS FARMACEUTICAS SÓLIDAS.....	26
2.8.4 VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS.....	28
2.9 FORMAS FARMACÉUTICAS ORALES.....	29
2.9.1 CÁPSULAS.....	30
2.9.2 VENTAJAS DE CÁPSULAS.....	30

2.9.3	CONTENIDO DE CÁPSULAS.....	30
2.9.4	CÁPSULAS DE GELATINA DURA.....	31
2.9.5	ETAPAS DE FABRICACIÓN PARA CÁPSULAS DE GELATINA DURA	32
2.10	POLVOS.....	32
2.10.1	REOLOGÍA.....	33
2.10.2	OPERACIONES UNITARIAS DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS.....	33
2.10.2.1	TAMIZADO.....	33
2.10.2.2	MEZCLADO.....	34
2.10.3	MAQUINAS LLENADORAS DE CÁPSULAS DE GELATINA DURA	35
2.10.4	CONTROLES DE CALIDAD PARA CÁPSULAS DE GELATINA DURA	36
2.11	PRINCIPIO ACTIVO ACETAMINOFÉN-PARACETAMOL.....	37
2.11.1	PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS.....	37
2.11.2	PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.....	38
2.11.3	POSOLOGÍA Y DOSIFICACIÓN.....	38
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	39
IV.	OBJETIVOS.....	41
V.	METODOLOGÍA.....	42
5.1	MATERIALES.....	42
5.2	DIAGRAMA DE FLUJO DE LA MÉTODOLOGIA GENERAL DE TRABAJO.....	43
5.3	PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DEL PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN	44
VI.	RESULTADOS	47
6.1	PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN	
VII.	ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	48
VIII.	CONCLUSIONES.....	54
IX.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56

RESUMEN

La Industria Farmacéutica está altamente regulada y se sabe que todos aquellos que laboran en ella, tienen la responsabilidad de asegurar que el trabajo que hacen, es llevado a cabo, bajo los estándares de calidad más altos y cumpliendo con los requerimientos regulatorios vigentes.

El siguiente proyecto presenta la elaboración del Plan Maestro de Validación (PMV) para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, el cual, será utilizado como herramienta de apoyo didáctico, para lograr los objetivos docentes en el programa de Validación de Procesos de estos mismos laboratorios farmacéuticos. El Plan Maestro de Validación cumple los requisitos aplicables para la fabricación de cápsulas de Acetaminofén y aborda aspectos referentes a sistemas, equipos de fabricación, equipo de laboratorio, método analítico, limpieza y sanitización, área y método de fabricación.

GLOSARIO

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD.- Actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el objeto de brindar la confianza de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados. ⁽¹⁾

BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN.- Conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre si, destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso. ⁽¹⁾

BUENAS PRÁCTICAS DE DOCUMENTACIÓN.- Buenas Prácticas de Documentación: Conjunto de lineamientos que indican las bases mínimas para el desarrollo de un sistema documental adecuado. Están constituidas de diferentes elementos desde la generación hasta la cancelación de un documento, controlando todo su ciclo de vida. ⁽¹⁾

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. ⁽¹⁾

CALIDAD.- Cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso. La calidad de un medicamento está determinada por su identidad, pureza, contenido o potencia y cualesquiera otras propiedades químicas, físicas, biológicas o del proceso de fabricación que influyen en su aptitud para producir el efecto para el cual se destina. ⁽¹⁾

CALIFICACIÓN. – Evaluación de las características de los elementos del proceso. Se refiere, al funcionamiento de la maquinaria, equipos y aparatos de laboratorio en los cuales, se ha de demostrar experimental y documentalmente que funcionan de acuerdo con el uso previsto. ⁽¹⁾

CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN. – Verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipo instalados o modificados cumplen con el diseño

aprobado y que se han instalado de acuerdo a las especificaciones de diseño previamente establecidas. ⁽¹⁾

CALIFICACIÓN DEL DISEÑO.- Evidencia documentada que demuestra que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipos es conveniente para el propósito proyectado. ⁽¹⁾

CALIFICACIÓN OPERACIONAL.- Evidencia documentada que demuestra que el equipo, las instalaciones y los sistemas operan consistentemente, de acuerdo a las especificaciones de diseño establecidas. ⁽¹⁾

CAPACITACIÓN.- Actividades encaminadas a proporcionar o reforzar conocimientos en el personal. ⁽¹⁾

COMPONENTE (MATERIA PRIMA).- Cualquier ingrediente utilizado en la producción de un medicamento, incluyendo aquellos que no se encuentren presentes en el producto final. ⁽¹⁾

CONCENTRACIÓN.- Cantidad del fármaco presente en el medicamento expresada como peso/peso, peso/volumen o unidad de dosis/volumen. ⁽¹⁾

CONTROL DE CAMBIOS.- Evaluación y documentación de cualquier cambio que pudiera impactar en la calidad del producto. ⁽¹⁾

CRITERIO DE ACEPTACIÓN.- Especificaciones, estándares o intervalos predefinidos que deben cumplirse bajo condiciones de prueba preestablecidas. ⁽¹⁾

ESPECIFICACIÓN.- Descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación. ⁽¹⁾

FABRICACIÓN.- Operaciones involucradas en la producción de un medicamento desde la recepción de insumos hasta su liberación como producto terminado. ⁽¹⁾

FÁRMACO (PRINCIPIO ACTIVO).- Sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento. ⁽¹⁾

LIMPIEZA.- Proceso para la disminución de partículas no viables a niveles establecidos. ⁽¹⁾

LOTE.- Cantidad de un fármaco o medicamento, que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad. ⁽¹⁾

MUESTRA.- Parte o porción extraída de un conjunto por métodos que permiten considerarla como representativa del mismo. ⁽¹⁾

PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN.- Documento que especifica la información referente a las actividades de validación que realizará la compañía, donde se definen detalles y escalas de tiempo para cada trabajo de validación a realizar. Las responsabilidades relacionadas con dicho plan deben ser establecidas. ⁽¹⁾

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN O PROCEDIMIENTO.- Documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación e incluye: objetivo, alcance, responsabilidad, desarrollo del proceso y referencias bibliográficas. ⁽¹⁾

VALIDACIÓN.- Evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas. ⁽¹⁾

VALIDACIÓN DE LIMPIEZA.- Evidencia documentada de que un procedimiento de limpieza para las áreas y equipos usados en la fabricación de medicamentos reduce a un nivel preestablecido los residuos del agente de limpieza y producto procesado. ⁽¹⁾

I. INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años, la práctica farmacéutica industrial ha iniciado el uso formal de nuevas técnicas, cuya implementación le ha permitido transformar radicalmente el panorama de su desarrollo. En este tenor, se dice, que *Validación* es la evidencia documentada que demuestra a través de un proceso específico, cómo se obtiene un producto que cumpla consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.

La comprobación, verificación de la efectividad y reproducibilidad de métodos, operación o proceso, se han denominado "validación". Este tema no es reciente, aunque el término pareciera relativamente nuevo; la literatura farmacéutica contiene ejemplos, de los cuales, el objetivo central es demostrar la validación de diversos métodos de producción, control y de análisis.

Las reglamentaciones concernientes a buenas prácticas de manufactura en varios países, contienen numerosos casos, donde, aunque no por nombre, se hace patente el requerimiento de validar todo método y operación.

Estas regulaciones especifican que aún las medidas tomadas para corregir desviaciones en un proceso, deben ser válidas y su efectividad debe ser evaluada, además, se hace hincapié, invariablemente, en la necesidad de calibrar todo instrumento y de mantener documentos escritos actualizados sobre el *modus operandi* de cada técnica involucrada directa o indirectamente en la producción y control de los medicamentos.

La documentación es un rubro que solicita cumplir en la Norma Oficial Mexicana, NOM-059-SSA1-2006, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Química Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos como un requisito indispensable en la Industria Farmacéutica. Esto implica la necesidad de mantener un proceso en condiciones adecuadas de trabajo, verificando constantemente cada operación, manteniendo así la operación bajo continua vigilancia y riguroso control. ⁽¹⁾

La importancia de generar este trabajo, radica en la aplicación del Plan Maestro de Validación (PMV) para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén, dentro del Programa de Validación de Procesos de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza. Su aplicación servirá como referencia documental para la validación de los diferentes procesos para la elaboración de formas farmacéuticas sólidas que ahí se fabrican. Cabe señalar, que mediante el PMV se puede localizar y acceder rápidamente a cualquier información relativa a la validación, ya que detalla las subdivisiones establecidas y los documentos que corresponden a cada una de ellas.

II. MARCO TEORICO

2.1 Documentación

La elaboración de la documentación es uno de los componentes más importantes del programa de Validación. El objetivo es asegurar que la documentación existe para probar que el proceso o sistema trabaja como se desea, que es reproducible y que reúne las especificaciones establecidas y sus atributos de calidad. La documentación debe ser concisa, sin ambigüedad, detallada y completa.

La documentación es una parte esencial de las buenas prácticas de fabricación. Todas las actividades de proceso dentro de una planta deben documentarse. El no documentar es equivalente a decir que la actividad no se hizo, ya que, no hay evidencia para comprobar que fue realizado, por quién, cuándo y dónde. ^(1,2)

Entre las desventajas de una mala documentación están:

1. Retrasos en el lanzamiento de un producto.
2. Incapacidad para comprobar actividades.
3. Incumplimiento de las fuentes prácticas de fabricación.
4. No hay historia que muestre la evolución y mejora del proceso.

Por otra parte las ventajas de una buena documentación de validación son:

1. Comprobar con una perspectiva histórica escrita qué fue fabricado, llenado, empacado, cómo se hizo, y qué controles se realizaron.
2. Minimizar los errores y las variables que pueden afectar el proceso.
3. Proporcionar evidencia de que algo ha sucedido, cómo, cuándo y por quién.

Es esencial que el programa de validación se documente y se mantenga en orden. Aprobar y liberar un proceso para su uso en la rutina de fabricación debe basarse en la revisión de toda la documentación de fabricación incluyendo datos de calificación del equipo, calificación del desempeño del proceso y pruebas de compatibilidad producto/envase, para asegurar la compatibilidad del proceso. ⁽²⁾

2.2 Documentación de Validación

Algunos documentos comunes de validación de procesos son:

- a) Plan Maestro de Validación.
- b) Protocolos de calificación de la instalación, servicios y sistemas críticos.
- c) Protocolo de calificación operacional.
- d) Procedimientos normalizados de operación.
- e) Informe de validación.⁽²⁾

Las actividades de validación de un método analítico, deben ser sustentadas por los siguientes documentos:

- a) Protocolo. El contenido mínimo sugerido debe contemplar.
 - Título
 - Propósito u objetivo
 - Responsabilidades
 - Plan de prueba. En éste, se deben describir los parámetros de desempeño que permitan verificar la aplicación analítica deseada, así como la metodología de estudio de cada parámetro a validar.
 - Criterios de aceptación para cada parámetro.
 - Formatos de registro de resultados.

- b) Reporte, cuyo contenido mínimo sugerido debe ser:
 - Título
 - Resultados
 - Análisis de resultados.
 - Tabla comparativa contra los criterios de aceptación
 - Conclusión

Es importante el documentar los registros analíticos.

La documentación debe estar ordenada, disponible y bajo responsabilidad del área de calidad. ⁽³⁾

2.3 Aseguramiento de Calidad

La calidad de un producto no puede asegurarse para un proceso sólo con pruebas de control de laboratorio, por la limitación del muestreo estadístico y la baja sensibilidad de las pruebas de producto terminado. Una validación exitosa proporciona un alto grado de confianza y demuestra que el nivel de calidad es construido consistentemente dentro de cada unidad del producto terminado, de lote a lote. ^(1,3)

Con el fin de asegurar la calidad de un producto, se deberá tener atención cuidadosa a un número de factores que incluyen la selección de partes y materiales de calidad, el diseño de los procesos y de los productos, el control del proceso y las pruebas del producto en proceso o terminado.

Debido a la complejidad de los productos farmacéuticos las pruebas por sí solas no son suficientes para asegurar la calidad del producto por varias razones. Algunas pruebas analíticas tienen sensibilidad limitada. En algunos casos para demostrar que el proceso de manufactura fue correcto sería necesario pruebas destructivas y en ocasiones todas las variaciones que pudiesen presentarse en el producto que pudieran tener impacto en la seguridad y efectividad no son reveladas por el análisis de producto.

Los principios básicos de aseguramiento de calidad tienen como meta la producción de artículos adecuados para el uso planeado:

1. La calidad, seguridad y efectividad deben diseñarse y construirse en el producto.
2. La calidad no puede ser inspeccionada o analizada en el producto terminado.

3. Cada paso del proceso de manufactura debe ser controlado para tener la máxima probabilidad de que el producto terminado cumpla con todas las especificaciones de calidad y diseño. ⁽³⁾

2.3.1 Garantía de calidad.

Principios básicos:

- Calidad, inocuidad, efectividad.
- No se puede inspeccionar la calidad en un producto.
- Los procesos deben estar bajo control. ⁽⁵⁾

2.4 Validación

La Validación es una verificación documentada que proporciona un alto grado de confianza de que el sistema integral o proceso funciona de la manera prevista en el ambiente de operación normal. Es proporcionar un alto grado de confianza que un proceso o sistema específico producirá en forma consistente un resultado que cumpla con sus especificaciones predefinidas. Se dice que Validación es un acto documentado de probar que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema conduce realmente al resultado esperado. ^(1, 2,3)

Es el componente esencial de las Buenas Prácticas de Fabricación, se debe contemplar lo siguiente:

A) Tipos de documentos escritos.

- Protocolos predeterminados
- Informes escritos
- Procesos y procedimientos
- Revalidación periódica
- Atención específica.
 - Procesamiento
 - Ensayo
 - Limpieza

B) Tipos de Procesos de Validación.

- Enfoque experimental:
 - Validación prospectiva
 - Validación concurrente
 - Análisis de datos históricos.
 - Validación retrospectiva
 - Revalidación
 - Revalidación periódica
 - Revalidación después de cambios.

C) ¿Calificación o Validación?

- Un sistema debe ser calificado para operar en un proceso validado.
- Calificar un sistema y/o equipo.
- Validar un proceso.

D) Etapas de la Validación

- Calificación de Diseño (CD)
- Calificación de la Instalación (CI)
- Calificación de la operación (CO)
- Calificación de Desempeño (CD) ⁽²⁾

2.5 Validación de Procesos

Cuando se fabrica un producto, han de validarse todos los aspectos del proceso y ello abarca los fármacos, los excipientes, los suministradores, los métodos analíticos, los sistemas informatizados y el personal, además del equipo y los procesos de fabricación.

Se debe garantizar que el equipo de fabricación cumpla las especificaciones exigidas y que todos los servicios y equipos de registro funcionan de la forma correcta. El proceso de fabricación debe ser robusto y generar un producto de características constantes. Para confirmar este aspecto suelen fabricarse tres

lotes a escala de producción en las condiciones especificadas. También han de validarse los procedimientos de limpieza de todos los equipos con los que el producto entra en contacto.

La validación de los procesos es un elemento clave para asegurarnos que estas metas de aseguramiento de calidad se cumplan. Es a través del diseño cuidadoso y de la validación, tanto del proceso como de los controles de proceso que un fabricante puede establecer un alto grado de confianza de que serán aceptables todas las unidades producidas de lotes consecutivos. ^(2,3)

La validación satisfactoria de un proceso puede reducir la dependencia de pruebas intensivas de producto en proceso o terminado.

La validación de procesos consiste en establecer la evidencia documentada que nos proporcione un alto grado de seguridad de que un proceso específico será capaz de producir consistentemente un producto con sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados. Es importante que el fabricante prepare un protocolo de validación que especifique los procedimientos y pruebas que deberán llevarse a cabo y los datos que deberán recabarse. ^(2,3)

2.5.1 Validación de procesos de Fabricación de productos no asépticos

La validación del proceso de estos productos es más sencilla en el sentido de que no se requieren tantos controles, dadas las características de los productos involucrados. Se dice que es más sencilla puesto que no necesita tantos parámetros de control al momento de fabricar cómo los productos farmacéuticos asépticos que requieren de un mayor control de fabricación.

La selección adecuada de los parámetros críticos en cada proceso es fundamental. Las actividades serán representativas, de preferencia en el tamaño comercial o como se realizan en forma rutinaria. ^(2,5)

Los fabricantes de medicamentos han desarrollado formulaciones y procesos, después los han puesto a prueba por varios métodos, asegurando así la elaboración de productos seguros, efectivos y de la calidad deseada.

Un programa de Validación implica el poner mayor énfasis en lo que hacemos y en mantener una mejor documentación de tales actividades. Antes de validar, será necesario efectuar una evaluación del equipo seleccionado. Esto implica la necesidad de optimización al proceso para asegurar así, la credibilidad de los datos y su evaluación en función a la consistencia y relevancia de los mismos.

La FDA, por sus siglas en inglés (Food and Drug Administration) caracteriza a un proceso como “fuera de control” a menos que haya sido validado y mantenido dentro de ese “status”, por ello, la Validación es indispensable. Ésta implica la caracterización y control continuo de la operación, así como, por lo general, una prueba al sistema.

Dichas pruebas surgen de los resultados obtenidos preferentemente durante las fases de desarrollo del medicamento, y se continúan durante la etapa de fabricación e incluyen sistemas auxiliares como aire, agua, material empleado y personal.

En términos generales, las pruebas requeridas para las formas farmacéuticas sólidas en proceso de Validación son:

- Contenido de humedad (total volátil) como granulado seco.
- Uniformidad de contenido de la etapa de mezclado y como forma dosificada final (implica un muestreo en el mezclador en varios puntos y en lote final)
- Dureza durante la compresión.
- Desintegración y prueba de disolución en los casos pertinentes.
- Friabilidad de las tabletas.
- Variación de peso (muestreo a lo largo del lote).
- Distribución de tamaño de partícula. ^(2,6)

2. 6. Tipos de Validación

La Validación puede dividirse en cuatro tipos:

2.6.1 Validación prospectiva. Se hace cuando el programa de validación se diseña antes de utilizar el equipo o la planta o antes de distribuir el producto fabricado mediante el proceso.^(2,5)

Este tipo de validación se utiliza cuando se generan los datos en los lotes de producción inicial a gran escala necesarios para obtener la autorización administrativa para fabricar y comercializar el producto.

Se define también como la evidencia documentada realizada antes de que el producto salga al mercado que demuestre que las operaciones se encuentran bajo control (aplica a nuevos productos, reformulaciones o cambios de equipo de proceso).

En la Validación prospectiva los siguientes elementos se consideran claves:

- a) Equipo y proceso. Deberá estar seleccionado para que las especificaciones del producto se logren de manera consistente. Participando todos los grupos involucrados con la calidad del producto.
- b) Equipo. Calificación de Instalación. Los estudios de calificación establecen la confianza de que el equipo de proceso y los sistemas auxiliares son capaces de operar consistentemente dentro de los límites y tolerancias establecidas. Después de que el equipo de proceso se diseña o selecciona, este deberá evaluarse y probarse para verificar que es capaz de operar satisfactoriamente dentro de los límites de operación requeridos por el proceso.

c) Proceso. Calificación de desempeño. El propósito es proporcionar pruebas rigurosas que demuestren la efectividad y reproducibilidad del proceso. Al integrar la fase de calificación de desempeño de la Validación es de entenderse que se han establecido las especificaciones de proceso y que se ha comprobado que son aceptables a través de métodos de laboratorio u otros métodos y que el equipo ha sido considerado como aceptable sobre la base de los estudios de instalación correspondientes. ^(2,3)

2.6.2 Validación concurrente. Es una validación prospectiva continuada o revisión y evaluación mantenida de los datos históricos. Es llevada a cabo durante la producción rutinaria de productos destinados a la venta.

2.6.3 Validación retrospectiva. Es la que se efectúa revisando la fabricación histórica y los datos de los estudios de los productos o procesos que funcionan y lo hacen bien. Evidencia documentada basada en los datos acumulados de producción, análisis y control de que un producto ya en distribución está siendo fabricado con efectividad.

2.6.4 Revalidación. La revalidación consiste en repetir el proceso de validación en su totalidad o en partes cuando se modifican un proceso o unas instalaciones. Se realiza para proporcionar la seguridad de que los cambios introducidos en el mismo (por ejemplo equipo), de acuerdo a procedimientos de control de cambios, no afectarán adversamente las características del proceso ni la calidad del producto. ^(2,3)

2.7 Tipos de Documentación

Una validación comienza en la planificación, formalizada usualmente a través de un Plan Maestro de Validación (PMV).

Esta planificación incluye prever la realización de todas las instancias de calibración, mantenimiento, capacitación, desarrollo de documentos, etc., que

correspondan, antes de comenzar con las actividades de validación propiamente dichas.

Dentro de los documentos importantes con los que se debe contar están:

- Plan Maestro de Validación (PMV)
- Protocolos de Validación (PV)
- Informes de Validación (IV)
- Procedimientos Normalizados de Operación (PNO).^(5,6,7)

2.7.1 Plan Maestro de Validación (PMV)

El Plan Maestro de Validación (PMV) es un documento que especifica la información necesaria para la validación donde se definen detalles y escalas de tiempo para cada trabajo de validación a realizar. Las responsabilidades relacionadas con dicho plan deben ser establecidas dentro de éste.^(1,2)

En este documento cada empresa plasmará su filosofía y sentir hacia la validación, objetivos y como pretende alcanzarlos. Se pueden encontrar diferentes tipos de PMV dependiendo de los objetivos establecidos:

- Integrado: Considera en un solo documento el planteamiento y estrategia de todas las actividades involucradas con la validación.
- Por unidad de fabricación o producto: Considera en un documento solamente el planteamiento y estrategia de las actividades involucradas en la validación relacionada con cada unidad de fabricación o producto en particular.
- Por especialidad: Considera en un documento solamente el planteamiento y estrategia de las actividades involucradas en la validación relacionada con cada unidad de trabajo en particular.
- Por fases o etapas: Considera en un documento solamente el planteamiento y estrategia de las actividades involucradas con una fase en particular.

- Por planta o área: Considera en un documento solamente el planteamiento y estrategia de las actividades involucradas en la validación relacionada con una planta o área en particular. ^(1,2)

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

- Procesos de producción
- Procesos de empaque primario
- Equipo productivo y de acondicionamiento
- Métodos analíticos
- Programa o aplicaciones computacionales que impactan a la calidad del producto
- Sistemas críticos
- Proveedores

Debe contener los datos de por lo menos lo siguiente:

- Política de Validación
- Estructura organizacional para las actividades de Validación
- Resumen de las instalaciones, sistemas, equipo y procesos a validar
- Formato a usarse para protocolos y reportes
- Planeación y programación
- Control de cambios
- Referencia a documentos existentes

El Plan Maestro de Validación contribuye a planificar el trabajo de calificación y validación que se requiere documentar en la Industria Farmacéutica, por lo tanto también ayuda al fabricante y Auditoría en los siguientes aspectos. ^(8,10)

- Colaboración de expertos
- Presupuesto
- Planificación cuidadosa

El PMV debe indicar:

- Vigencia
- Alcance
- Objetivos
- Mantenimiento del estado validado (Revalidación)
- En caso de proyectos grandes, puede ser necesaria la creación de PMV's separados

Cualquier cambio a las actividades definidas en el PMV estará documentado y justificado antes de su ejecución. Los cambios serán revisados por el Comité Técnico y aprobados por el Responsable Sanitario.

El PMV es un soporte documental que apoya a:

- Gerencia
- Miembros del equipo de Validación
- Líderes del proyecto
- Inspectores de Buenas Prácticas de Manufactura

Además:

- Permite una visión general del proyecto completo de Validación
- Enumera los ítems a ser validados con el cronograma de planificación como su centro
- Es como un mapa
- Identifica los ítems de validación (productos, procesos, sistemas)
- Define la naturaleza y extensión esperada de los ensayos
- Resume los procedimientos de ensayo y los protocolos
- Documento resumen
- Acuerdo con la gerencia
- Cubre la política y las necesidades de Validación del fabricante
- Proporciona información sobre la organización de la Validación

El contenido del PMV deberá incluir:

- Cada actividad de validación incluida
- Revalidación
- Validación de nuevos ciclos de proceso

En resumen, un PMV debería contener al menos:

- Política de Validación
- Estructura organizativa
- Resumen de las instalaciones físicas, sistemas, equipos, procesos a ser validados
- Formatos de la documentación para los protocolos e informes
- Planificación y cronograma
- Control de los cambios
- Requerimientos de capacitación ^(2,8)

2.7.2 Protocolo de Validación

Plan escrito que establece cómo se llevará a cabo la validación, incluyendo parámetros de ensayo, características del producto, equipos de producción y criterios de aceptación. ^(2,3)

En éste se encuentra principalmente:

- Objetivos de la validación y estudio de calificación
- Lugar de estudio
- Personal responsable
- Descripción del equipo
- Estándares
- Criterios para los productos y procesos relevantes

2.7.3 Reportes de Validación

Documento que informa las actividades de validación, los datos de validación y las conclusiones sacadas del mismo. En el cual se indica lo siguiente:

- Título
- Objetivo del estudio
- Referencia al protocolo
- Detalles del material
- Equipo
- Programas y ciclos de uso
- Detalles de los procedimientos y métodos de análisis
- Resultados
- Conclusión ^(3,7,10)

2.8 Aspectos importantes a Validar

2.8.1 Validación de limpieza

La validación de limpieza de equipos e instalaciones está incluida dentro de la validación de procesos de fabricación en la industria farmacéutica para prevenir la contaminación cruzada y la adulteración de los productos. ^(2,3)

Primero se realiza una precalificación de los procesos, una validación a los métodos de análisis de trazas o residuos de materias primas, disolventes y otros materiales; se califica el proceso de muestreo y finalmente se realizan las pruebas y reto de cada una de las acciones de la limpieza de los equipos, esto es para cualquier operación unitaria.

Los protocolos de limpieza deben estar validados para garantizar su confiabilidad. El objetivo de los procedimientos de limpieza consiste en minimizar la posibilidad de que se produzca una contaminación cruzada significativa entre lotes de distintos productos. Una especificación típica sería que el nivel de contaminantes

en el producto que llega al paciente no sea superior a la milésima parte de su menor dosis terapéutica diaria. ^(2,9)

2.8.2 Validación de sistemas computarizados

La necesidad de llevar rápidamente productos de mejor calidad a bajo costo unitario, hace de la transición de la industria a una manufactura automatizada una necesidad más que una opción.

La computación es una tecnología relativamente reciente, en la actualidad es capaz de colocar una sonda espacial en la superficie de un cometa o bien en la industria, de controlar desde operaciones unitarias hasta procesos complejos, pero esto no la salva de tener fallas, y el error más grave es considerarla infalible.

- Regulación. El objetivo de un programa de validación para sistemas computarizados es proporcionar evidencia documentada de que una computadora ha hecho, hace y hará confiable su objetivo.

Al igual que la validación de cualquier otro proceso, las medidas de aseguramiento de calidad tienen lugar y se usan para proteger la seguridad del producto mediante:

- Previsiones para asegurar la calificación del personal.
- Programas de capacitación para el personal.
- Control para recepción, almacenamiento y uso de materiales.
- Calificación del vendedor.
- Disponibilidad de equipo adecuado e instalaciones de almacenamiento.

No existe diferencia entre la validación de un sistema computarizado y la validación de cualquier otro proceso, ya que ambos tienen el mismo objetivo.

2.8.3 Validación de proveedores

En la práctica actual de la industria existen los siguientes mecanismos para la aprobación de proveedores:

- Evaluación continua, lote a lote de los insumos, evaluados contra farmacopeas oficiales o especificaciones internas.
- Verificación de los datos reportados en un certificado de análisis de proveedor.
- Referencias o recomendaciones de otros laboratorios o casas matrices.
- Auditorias de calidad a proveedores y evaluación de muestras.

Las especificaciones de calidad han llegado a ser tan diferentes ente los clientes de un mismo proveedor, que llega a ser virtualmente imposible el pensar en un producto que pueda ser surtido de manera global. A pesar de que en México no existe un proceso formal para certificar auditores de calidad el grupo homologado de proveedores ha desarrollado un proceso interno de certificación y desarrollo de auditores, el cual ha sido aceptado y adoptado por la Secretaria de Salud para fines regulatorios. ^(2,3)

2.8.3.1 Programa de Validación para formas farmacéuticas sólidas

Para comenzar un programa de Validación inicialmente se deberán llevar a cabo reuniones con los departamentos involucrados a modo de establecer sus requerimientos.

El departamento de Desarrollo podría coordinar las sesiones. A continuación se deberán establecer los lineamientos generales, así como los métodos especiales necesarios para el desarrollo y posterior escalamiento del proceso. En base a esto, se elaboran las hojas preliminares de validación y estas se distribuirán entre los interesados para posteriores comentarios. Al mismo tiempo, el departamento de Garantía de la Calidad recopilará y evaluará los datos existentes del producto.

Se efectuará la certificación del equipo existente evaluando su programa de calibración basados en los criterios que previamente fueron proporcionados por el departamento de Desarrollo. ^(2,3)

Los pasos a seguir en un proceso de validación para un producto o proceso serán:

- Fijar las características deseables del producto.
- Fijar cuales serán los criterios de aceptación y rechazo.
- Seleccionar los procesos y equipos haciendo una clasificación de ellos.
- Fijar procedimientos de manufactura que generen un control satisfactorio.
- Mantener un sistema de garantía de calidad que requiera de un proceso de revalidación oportuno.
- Establecer los métodos de pruebas y análisis a ser empleados.

Una vez que esta información haya sido recopilada y evaluada, solo será necesario controlar y supervisar el proceso para certificar que el producto se elabora de la misma manera y bajo las mismas condiciones de operación previamente establecidas. ^(2,3)

El proceso de validación se hará generalmente en los primeros tres lotes de fabricación del producto y después se continuará bajo un criterio estadístico.

El objetivo es presentar un punto de vista general de la validación de procesos de formas farmacéuticas sólidas, ya que cada proceso tiene sus propias particularidades consecuentemente el diseño para cada uno es diferente.

El programa de validación tiene cuatro elementos que se forman de la base de los programas de validación prospectiva:

- a) Definición de los atributos deseables del producto farmacéutico o sus componentes cuyas características no son deseadas.
- b) Establecimiento de limitaciones o desviaciones.
- c) Determinación de controles o parámetros de prueba que deberán ser medidos o probados.

- d) Estudios de iniciación para establecer el control o límites de atributos que tienen influencia en el producto, proceso, calidad y ejecución. ^(2,3)

Estos criterios representan una secuencia lógica de actividades que acompañan al desarrollo de un producto farmacéutico.

El inicio de una validación de procesos involucra:

- Validación de proveedores
- Validación de Métodos Analíticos
- Definición de variables y control de procesos ⁽³⁾

2.8.4 Validación de Métodos Analíticos

La Validación de Métodos Analíticos es el proceso por el cual se demuestra, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas, es decir, cumple con su propósito.

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

- Evaluación de materias primas
- Evaluación de producto a granel, en proceso y terminado
- Validaciones de Proceso, Limpieza y Equipo

Los procedimientos analíticos más comunes incluyen pruebas de identificación y valoración de principio activo y productos farmacéuticos, pruebas cuantitativas para contenido y límites de impurezas. Otros procedimientos analíticos incluyen pruebas de disolución y pruebas de tamaño de partícula. ^(2,5)

Los parámetros que deben ser considerados durante la validación de métodos analíticos son:

- Especificidad
- Linealidad
- Exactitud
- Precisión
- Reproducibilidad
- Límite de detección
- Límite de cuantificación
- Robustez
- Tolerancia

Su evaluación dependerá de la aplicación analítica y naturaleza del método.

2.9 Formas Farmacéuticas Orales

La mayoría de los fármacos se administran frecuentemente por vía oral, en formas farmacéuticas sólidas como las cápsulas y comprimidos. Los métodos utilizados para su producción son a gran escala, requieren de otros componentes además de los principios activos. Los excipientes se incluyen en las formulaciones para facilitar el manejo, mejorar el aspecto físico y la estabilidad y así facilitar la liberación del fármaco en la corriente sanguínea. Estos componentes influyen sobre la absorción o la biodisponibilidad de los fármacos.

El reconocimiento de la importancia de la calificación del equipo y del proceso ha aumentado enormemente la seguridad en la reproducibilidad de las formulaciones. Es precisamente en estas áreas donde se han registrado progresos significativos al reconocerse que la producción en gran escala de un comprimido o una cápsula satisfactoria no solo depende de la disponibilidad de una formulación clínicamente efectiva sino también de las materias primas, las instalaciones, el personal, la documentación, la validación del proceso y el equipo, el envasado y los controles localizados durante la preparación y después de ella. ^(2,9)

2.9.1 Cápsulas

Son formas farmacéuticas en las que el fármaco está incluido en un contenedor o cubierta soluble de gelatina.

Las cápsulas son formas farmacéuticas sólidas en las que el fármaco está dentro de un recipiente soluble o de una cubierta dura o blanda, elaborada por una forma adecuada de gelatina. ^(9,11)

2.9.2 Ventajas de Cápsulas

- Los medicamentos con su recipiente protegen al fármaco de principio a fin, ya que lo pone a cubierto de la oxidación, acceso de polvo, etc., excepto de la humedad.
- No son frágiles y pueden hacerse herméticos.
- Por su forma, tamaño y color, son de fácil identificación.
- Posología inequívoca, versátil y razonablemente exacta.
- Son cómodas de ingerir, ya que en contacto con la saliva se tornan resbaladizas y de fácil deglución. ^(9,12)

2.9.3 Contenido de las cápsulas

Las cápsulas se presentan de diferentes tamaños:

Las cápsulas de gelatina dura se numeran desde 000 el tamaño más grande que puede ser deglutido hasta 5 que es el más pequeño. Las formas más grandes están disponibles para su uso en medicina veterinaria. La capacidad aproximada para las cápsulas del 000 a 5 oscila entre 600 y 30 mg, aunque puede variar según las diferentes densidades de los materiales del fármaco en polvo.

Las cápsulas de gelatina dura pueden rellenarse con una gran variedad de materiales de propiedades fisicoquímicas diferentes. Deben evitarse sustancias que se sabe que reaccionan con ella, por ejemplo formaldehído, que induce una reacción de puentes cruzados que hace a la cápsula insoluble, o las que interfieran con la integridad de la cápsula, por ejemplo sustancias que contengan

agua libre, que puede ser absorbida por la gelatina, con la que ésta se reblandece y deforma. ^(2, 9,11)

2.9.4 Cápsulas de gelatina dura

La cápsula de gelatina dura, también denominada cápsula de llenado en seco, posee dos secciones, una que se desliza sobre la otra, para rodear por completo la formulación del fármaco. Las cápsulas se llenan al introducir el material en polvo en el extremo más largo o cuerpo de la cápsula, para luego deslizarlo sobre el casquete.

Las cápsulas de gelatina dura se elaboran en su mayoría con gelatina, colorantes (FD&C Food, Drug and Cosmetics) y algunas veces con un agente opacificante como el dióxido de titanio; la United States Pharmacopeia (USP) permite que la gelatina contenga para este fin 0.15% de dióxido de azufre para evitar la descomposición durante la elaboración.

Las cápsulas de gelatina dura contienen entre el 12 y 16% de agua. Cuando la humedad es baja, las cápsulas se vuelven quebradizas; por el contrario, si se almacenan con humedad elevada, las cápsulas pierden su forma.

El almacenamiento en áreas de altas temperaturas también puede afectar la calidad de las cápsulas de gelatina dura. Además las cápsulas de gelatina no protegen a los materiales higroscópicos del vapor de agua atmosférico, ya que la humedad puede difundir a través de su pared de gelatina. ^(9.)

2.9.5 Etapas de fabricación para cápsulas de gelatina dura.

En el siguiente diagrama de flujo se resume el proceso de producción de llenado de cápsulas a nivel industrial.

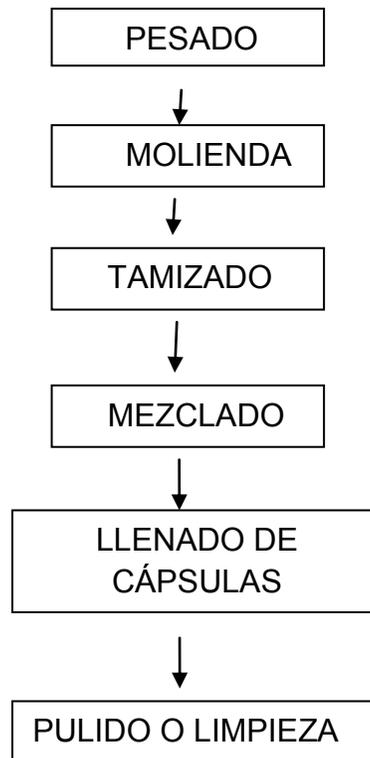


Figura 1. Etapas del proceso de fabricación de cápsulas.

2.10 Polvos.

Los polvos aparecen en casi todos los aspectos de la farmacia, tanto en la industria como en la práctica. Los fármacos y otros componentes en estado sólido, en el procesamiento de una forma farmacéutica, suelen encontrarse de manera más o menos finamente divididos. Con frecuencia, se trata de un polvo cuyo estado de subdivisión es crucial para determinar su comportamiento durante el procesamiento y en la forma farmacéutica terminada. ^(9,12)

2.10.1 Reología

La Reología es la rama de la física que se ocupa de la deformación y el flujo de la materia.

Los sólidos ideales se deforman cuando se les aplican tensiones pero recuperan completamente su forma original cuando esas tensiones cesan. Esa capacidad de recuperar su forma se denomina elasticidad.

Las características reológicas del polvo son extremadamente importantes en los procesos farmacéuticos. El conocimiento real de la densidad del polvo, del principio activo así como de los excipientes es extremadamente útil:

- Proveen perspectivas en cuanto al tamaño final de la forma farmacéutica y el tamaño y tipo de equipo necesario para el proceso.
- Anticipan problemas en las prioridades del flujo, como las propiedades que son afectadas por la densidad.
- Anticipan problemas en la mezcla física del polvo y en la homogeneidad del granel y producto final porque las diferencias significativas en la densidad real pueden resultar en segregación.
- Identifican diferencias en lotes y materias primas de diferentes proveedores por las diferentes formas poliformicas al exhibir diferentes densidades reales. ^(9,12)

2.10.2 Operaciones Unitarias de fabricación de Cápsulas

2.10.2.1 Tamizado

Este es uno de los métodos más sencillos y quizás el más usado para determinar la distribución del tamaño de las partículas. Básicamente la técnica consiste en una clasificación por tamaños seguida por la determinación del peso de cada fracción. ^(9,12)

Las partículas de una masa pulverizada se colocan en un tamiz con aberturas uniformes. Al aplicar algún tipo de movimiento al tamiz, las partículas más

pequeñas que las aberturas pasan a través de él. El movimiento del tamizado suele ser: 1) Horizontal, lo cual tiende a aflojar las aglomeraciones de partículas que están en contacto con su superficie y permite que las más pequeñas lo atraviesen o 2) Vertical, lo cual sirve para agitar y mezclar las partículas y hacer que lleguen más de las pequeñas a la superficie del tamiz y lo atraviesen. ^(5,8)

Una dificultad importante de este método es la producción de tamices de aberturas uniformes, en particular cuando la malla es muy fina. En consecuencia, el límite inferior práctico de los tamices de alambre tejido es de unos 43 μm (malla 325). Sin embargo, en la actualidad se cuenta con tamices capaces de analizar partículas del orden de 5 μm , esta técnica también presenta el problema de que las aberturas se tapan, por atascamiento de partículas más grandes o irregulares, por lo que el tamaño o forma de estas partículas a la superficie del tamiz provoca un tamizado ineficiente. ⁽¹²⁾

2.10.2.2 Mezclado

Tres mecanismos principales son responsables del mezclado:

- Movimiento de convección de porciones relativamente grandes de lecho.
- Claudicación por corte, que reduce fundamentalmente la escala de segregación.
- Movimiento de difusión de partículas individuales.

El mezclado puede considerarse una operación aleatoria de desplazamiento, en la que intervienen grupos de partículas grandes y pequeñas y hasta partículas individuales. Sin embargo corresponde destacar que el uso de un movimiento aleatorio para conseguir una distribución aleatoria asume que ningún otro factor incide en esta distribución.

Los polvos que se mezclan poseen diversas propiedades que influyen sobre esta aproximación al carácter aleatorio complejo. También se debe tener en cuenta la adhesividad o la tendencia a deslizarse de las partículas, entre otros factores.

Cuanto más adherente es el material, con menor facilidad se mezcla o se segrega. Las fuerzas electrostáticas de la superficie de la partícula también pueden influir mucho en el proceso de mezclado y hasta pueden ocasionar suficiente rechazo entre las partículas para imposibilitar el mezclado al azar.

La segregación que tiene lugar en los sólidos que fluyen libremente suele producirse por diferencias en el tamaño de las partículas y, en menor medida, en su densidad y forma.

Las condiciones necesarias y suficientes para que se produzca la segregación son:

- 1) Que los diversos componentes de la mezcla presenten movilidad diferente para el desplazamiento entre las partículas.
- 2) Que la mezcla presente un campo que ejerza una fuerza motriz direccional sobre las partículas o un gradiente en un mecanismo capaz de inducir o modificar el movimiento entre las partículas. La combinación de estas condiciones provoca migraciones asimétricas de las partículas e induce segregación.^(9,12)

2.10.3 Máquinas llenadoras de cápsulas de gelatina dura

Las máquinas encapsuladoras utilizadas para la producción industrial se denominan llenadoras y cerradoras de cápsulas.

El proceso básico es el mismo cuando las cápsulas se rellenan a pequeña escala o con máquinas automáticas de alta velocidad. La principal diferencia entre los métodos disponibles estriba en la forma de medir la dosis de la sustancia que se introduce en el cuerpo de la cápsula.

La máquina rellenadora necesita, en primer lugar, orientarlas de modo que todas se sitúen en la misma dirección. Para ello se vierten en una tolva desde donde descenden por unos tubos hasta una sección de rectificación. En ella las cápsulas se sitúan en hendiduras ajustadas. Pistones metálicos golpean en el centro y los

cuerpos, al tener un diámetro menor, rotan en dirección contrario al impacto. A continuación las cápsulas deben atravesar unos cojinetes que atrapan las tapas de las cápsulas, debido a su mayor tamaño, separándolas de los cuerpos. Los cuerpos pasan entonces bajo el mecanismo de dosificación y se llenan de material. Las tapas se vuelven a colocar sobre los cuerpos y pistones metálicos empujan los cuerpos hacia arriba reuniendo de nuevo las dos porciones.

La mayoría de los equipos funcionan sobre el principio de llenado de la base de las cápsulas y de barrido del exceso. Por esta razón, el componente activo se mezcla con un volumen suficiente del diluyente que otorga la cantidad necesaria del fármaco en las cápsulas cuando se llena la base con la mezcla de polvo. El modo de funcionamiento de la máquina puede influir en el volumen de polvo que llena la base; por tal motivo, deben controlarse rutinariamente los pesos de las cápsulas una vez llenas. ^(9,12)

2.10.4 Controles de calidad para cápsulas de gelatina dura

Los controles que se deben hacer a las cápsulas de gelatina dura una vez llenas como producto terminado son: ⁽¹¹⁾

- Apariencia
- Color
- Olor
- Ensayo
- desintegración
- disolución
- humedad

2.11 Principio activo. Acetaminofén – Paracetamol N-(4-hidroxifenil) etanamida, N-acetil-para-aminofenol y para-acetil-aminofenol

Fórmula: $C_8H_9NO_2$

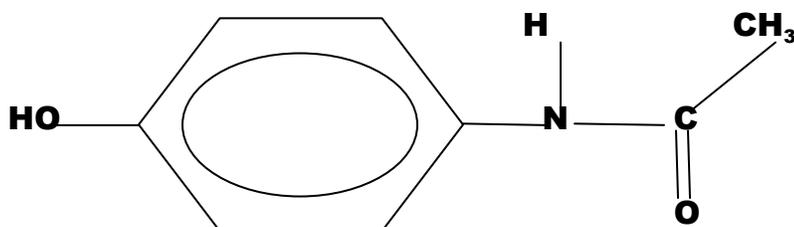


Fig. 1 Estructura química del Acetaminofén

2.11.1 Propiedades fisicoquímicas

PM: 151.2 g/mol.

Densidad ρ : 1.293 g/cm³

Descripción: Polvo blanco cristalino, inodoro.

Solubilidad: Fácilmente soluble en etanol y metanol, soluble en acetona, agua caliente y solución 1N de hidróxido de sodio; poco soluble en cloroformo.

Temperatura de fusión: entre 168 °C y 172 °C.

pH: entre 5.1 – 6.5. ⁽¹¹⁾

2.11.2 Propiedades Farmacológicas

El Acetaminofén es un agente eficaz para disminuir la fiebre y para aliviar el dolor somático de baja y moderada intensidad. Ambos efectos parecen tener relación con la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas producida por este medicamento y que depende de su acción inhibitoria sobre la ciclooxigenasa. Su efecto antipirético se debe a su acción sobre el centro termorregulador del hipotálamo, lo que induce vasodilatación periférica y da lugar a un aumento del flujo sanguíneo en la piel, sudación y pérdida de calor. ⁽¹³⁾

2.11.3 Posología y Dosificación

Adultos:

Oral: 300 a 600 mg cada 4 a 6 horas. Rectal: 300 a 600 mg cada 4 a 6 horas. En ambos casos la dosis máxima debe ser inferior a 2.6 g en 24 horas. No prolongar el tratamiento por más de 10 días.

Niños:

Oral: Hasta tres meses de edad, 40 mg cada 4 a 6 horas; de tres meses a un año, 80 mg cada 4 a 6 horas; de uno a dos años, 120 mg cada 4 a 6 horas; de dos a cuatro años, 160 mg cada 4 a 6 horas; de cuatro a seis años, 240 mg cada 4 a 6 horas; de seis a nueve años, 320 mg cada 4 a 6 horas; de nueve a 11 años, 400 mg cada 4 a 6 horas; de 11 a 12 años, 480 mg cada 4 a 6 horas. Nunca deberán darse más de cinco dosis en 24 horas ni se prolongará el tratamiento por más de cinco días. ⁽¹³⁾

2.11.4 PRESENTACIONES COMERCIALES

Denominación genérica	Forma farmacéutica	Presentación	Laboratorio
PARACETAMOL	Tabletas	500 mg Envase con 10 tabletas	ALPHARMA
PARACETAMOL	Gotas	100 mg/ml Envase frasco con 15 ml	ALPHARMA
PARACETAMOL	Solución oral	100 mg/ml Envase caja con frasco con 15 ml	ARLEX
PARACETAMOL	Solución gotas	10 mg/100 ml Caja con frasco con 30 ml y gotero calibrado	FARMACIAS DEL AHORRO
PARACETAMOL	Solución oral	100 mg/ml Envase con 15 ml	FÁRMACOS CONTINENTALES
PARACETAMOL	Tabletas	500 mg Envase con 10 tabletas	HORMONA
PARACETAMOL	Solución oral	100 mg/ml Caja con frasco con 15 ml	MAVI FARMACÉUTICA
PARACETAMOL	Solución oral	100 mg/ml Envase con 15 ml	PISA
PARACETAMOL	Solución oral	100 mg/ml Envase con 15 ml y gotero calibrado	PIZZARD
PARACETAMOL	Tabletas	500 mg Caja con 10 tabletas	WINTHROP PHARMACEUTICALS

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Generalmente, en las auditorías, se requiere al laboratorio inspeccionado información respecto de la validación de procesos, calificación de los equipos, áreas y servicios, limpieza y métodos analíticos. Es por ello, que diversos laboratorios invierten sumas importantes para realizar dichas actividades. Sin embargo, puede surgir ante una falta de planeación que por no tomar en cuenta algunos factores, las inspecciones queden inválidas y se tengan que repetir.

La importancia de elaborar antes un Plan Maestro de Validación (PMV) radica en que es un documento de síntesis que proporciona información sobre el programa de validación de la empresa, explica el objetivo, alcance, método, los medios, la organización y planificación. También, actúa como sumario o resumen de la Validación y por ello contiene referencias a otros documentos, que detalla las subdivisiones establecidas y que corresponden a cada una de ellas.

En los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, la enseñanza de la Tecnología Farmacéutica se lleva a cabo mediante proyectos de docencia que siguen la metodología de investigación científica, es importante mencionar que dentro de su filosofía de trabajo, se tienen establecidas las Buenas Prácticas de Laboratorio y Fabricación, y dentro de éstas, un programa de validación de procesos. Para darle una continuidad al cumplimiento de dicha filosofía se hace necesario implementar un Plan Maestro para la Validación de Procesos de formas farmacéuticas sólidas.

El objetivo de este trabajo es elaborar el PMV para el proceso de fabricación de cápsulas de acetaminofén como parte del programa de validación que se lleva a cabo en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, integrando en un dossier toda la información documental requerida en cumplimiento de los numerales que apliquen en la NOM-059-SSA1-2006, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Química Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. De esta manera, se hace una contribución al conocimiento científico-tecnológico de los alumnos en temas selectos de Tecnología

Farmacéutica no contemplados dentro del Plan de estudios de la carrera de Química Farmacéutica Biológica; pero que es necesario que el estudiante conozca ya que es un requerimiento importante que demanda la Industria Farmacéutica.

IV. OBJETIVOS.

4.1 Objetivo General.

- Realizar el Plan Maestro de Validación del proceso de fabricación de cápsulas de acetaminofén, que aplique como referencia documental para la validación de los distintos procesos de formas farmacéuticas sólidas elaboradas en los Laboratorios Farmacéuticos de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

4.2 Objetivos Particulares.

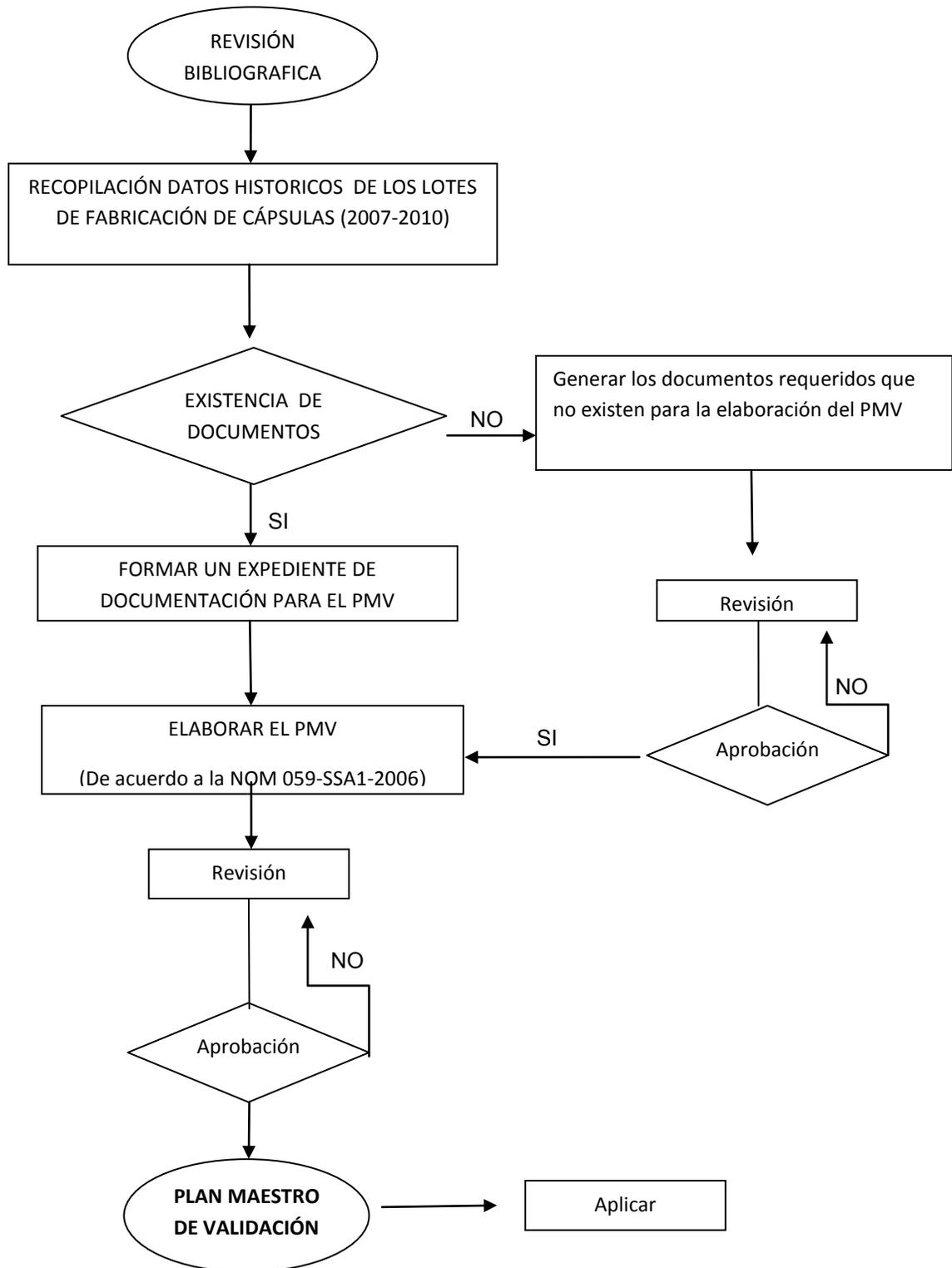
- Revisión histórica de datos de lotes de fabricación de cápsulas de acetaminofén.
- Documentar el PMV para la fabricación de cápsulas de acetaminofén.

V. MATERIAL Y MÉTODO.

5.1 Materiales:

- ❖ Acervo documental ya existente en la Planta Piloto.
 - Procedimiento para el acceso a las áreas de fabricación de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza PNO-031-03-01
 - Procedimiento para la fabricación y control de Acetaminofén cápsulas PNO-0095-09-02
 - Protocolo para la Calificación del área de Encapsulación PNO-0085-07-03
 - Procedimiento Normalizado de Operación para escribir, revisar y aprobar procedimientos PNO-0001-03-05
 - Procedimiento Normalizado de Operación de limpieza, desarmado y armado de la encapsuladora BONAPACE (PNO-0009-07-01).
 - Procedimiento Normalizado de Operación de limpieza general y parcial de áreas de fabricación de Productos No Estériles (PNO-0118-04-01).
 - Procedimiento Normalizado de Operación para la operación y limpieza de la encapsuladora marca BONAPACE (PNO-0085-07-03). Calificación del área de encapsulado y encapsuladora marca BONAPACE de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza [Tesis de Licenciatura]. México D.F; UNAM. FES Zaragoza.
 - Validación del proceso de Limpieza de la encapsuladora DOTT & BONAPACE (P-0012-08-01). [Tesis de Licenciatura]. México D.F; UNAM. FES Zaragoza 2010.
 - Acervo documental de órdenes de fabricación de cápsulas de Acetaminofén de años atrás (2008-2010).
 - Computadora Personal (Microsoft Word)

5.2 DIAGRAMA DE FLUJO DE LA MÉTODOLÓGÍA GENERAL DE TRABAJO



5.3 PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DEL PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN

5.3.1 Revisión bibliográfica.

- 5.3.1.1 NOM-059-SSA1-2006. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
- 5.3.1.2 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos FEUM 9ª ed.
- 5.3.1.3 Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 30 Vol. II. USA 2007
- 5.3.1.4 Organización Mundial de la Salud. Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF), segunda parte.
- 5.3.1.5 Guía de Validación de métodos analíticos: Colegio Nacional de Químicos farmacéuticos.
- 5.3.1.6 CIPAM. Guía de Procedimientos Adecuados de Manufactura Farmacéutica.

5.3.2 Revisión retrospectiva de (2007-2010) de datos históricos de 20 lotes, verificando los excipientes utilizados y el método de fabricación de cápsulas de gelatina dura.

- 5.3.2.1 Revisión de documentación involucrada.
- 5.3.2.2 Recopilar la documentación relacionada a la elaboración de un Plan Maestro de Validación para la fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

- PNO de operación para el manejo de la encapsuladora Bonapace (PNO-0085-07-03).

- Manual de operación y mantenimiento de la Encapsuladora marca Dott & Bonapace.
- Protocolo de Validación de Limpieza de la encapsuladora Bonapace
- Protocolo de calificación de área de encapsulación
- Protocolo de calificación de equipo

5.3.3 Definir los aspectos a validar

5.3.4 Establecer criterios de aceptación para cada una de las etapas de la fabricación de la forma farmacéutica, de acuerdo a los datos históricos recabados.

5.3.5 Identificar los requerimientos de documentación.

5.3.6 Revisión y aprobación de la documentación requerida por las instancias correspondientes.

5.3.7 Registrar los resultados obtenidos del PMV

5.3.8 Elaboración del documento del Plan Maestro de Validación para la fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza con los datos recopilados en el histórico obtenido.

5.3.8.1 Análisis de resultados correspondientes al PMV.

5.3.8.2 Modificar el informe de acuerdo a las correcciones realizadas por los asesores.

5.3.9 Aprobación del PMV por el Responsable Sanitario de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

5.3.10 Realizar el análisis y conclusiones finales del trabajo Plan Maestro de Validación

VI. RESULTADOS

Documento obtenido como resultado de la
realización del presente trabajo:

PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA LA
FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE
ACETAMINOFÉN EN LOS LABORATORIOS
FARMACÉUTICOS ZARAGOZA.

VII. ANALISIS DE RESULTADOS

La política del programa de validación de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza se enfoca principalmente al cumplimiento de la normatividad nacional vigente, ya que estos cuentan con una licencia sanitaria para la elaboración de material odontológico y de curación.

De acuerdo a los requisitos indicados en la NOM-'059-SSA1-2009, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica, dedicados a la fabricación de medicamentos, el Plan Maestro de Validación fue elaborado para la fabricación de cápsulas de acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza y se adecuó para aplicarlo a la docencia.

Dentro de la primera parte del documento se encuentran la Introducción, los Objetivos, el Alcance y la Política de Validación, los cuales son elementos esenciales del PMV y requeridos por la Regulación Sanitaria vigente.

El documento diseñado corresponde a un PMV por unidad de fabricación o producto, el cual considera el planteamiento y estrategia de las actividades involucradas en la validación relacionada con cada unidad de fabricación o producto en particular. El objetivo principal del proyecto, aplica al proceso de fabricación, área, equipos, personal y servicios involucrados en la elaboración de cápsulas de Acetaminofén.

El Objetivo principal del PMV pone de manifiesto establecer los lineamientos para las actividades involucradas en la fabricación de Cápsulas de Acetaminofén, así como la metodología y estrategia que los LFZ hacen suya para realizar la validación del proceso y llevar con éxito la implementación y seguimiento de las acciones indicadas en dicho documento. Estos elementos fueron establecidos y adecuados a la principal función de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, cuyo objetivo principal es apoyar el proceso de enseñanza y aprendizaje en escenarios reales, como la Planta Piloto y que retroalimenta el conocimiento de la

validación de procesos que deberá abordar el Plan de estudios de la carrera de QFB del área de Farmacia Industrial.

El siguiente rubro del PMV se refiere al área de encapsulado haciendo una descripción detallada de dicha área, así como del equipo: encapsuladora semi-automática marca DOTT BONAPACE & C en cuanto a modelo y especificaciones que debe contemplar.

Cabe mencionar que los sistemas críticos son base fundamental para el cumplimiento de la fabricación de medicamentos dentro de las instalaciones de un establecimiento del ramo farmacéutico. El área de Encapsulado de los LFZ pertenece a clasificación E, y de acuerdo a la NOM-059 es un área para la fabricación de productos no estériles por lo que no requiere un control estricto de puntos críticos, como agua, vapor, aire acondicionado que se involucren directamente en el proceso de fabricación de cápsulas de acetaminofén, sin embargo, la descripción de servicios dentro del área de fabricación de cápsulas requiere de inyección de aire limpio y extracción con el fin de evitar aglomeración de polvos, así como lámparas de iluminación con luz blanca y contactos de corriente de luz.

Cabe señalar que el diseño del área de encapsulado no tiene algún sistema crítico controlado que pueda afectar el proceso de fabricación, y lo que esté en contacto directo con el producto, por lo tanto no se contemplan como tal los sistemas críticos.

El flujo de personal como lo son estudiantes, profesores y laboratoristas, así como visitantes, debe cumplir con los requisitos generales mencionados y aprobados en la documentación vigente Procedimiento para el acceso a las áreas de fabricación de los LFZ (PNO-0031-03-01), donde se indica ingresar a las instalaciones bajo supervisión capacitada, vistiendo de forma adecuada con bata, zapatos exclusivos para la planta y cofia para evitar la contaminación de las instalaciones.

En el punto 5.0 del PMV se establece el organigrama denominado “Comité de Validación”, integrado por personal clave dentro de los Laboratorios

Farmacéuticos Zaragoza, el cual representa a los departamentos involucrados en el programa de Validación y por ello también con la calidad del producto. Aquí se especifica nombre y responsabilidad de cada miembro dentro del comité mencionado.

El organigrama que se presenta en el documento es para identificar en qué posición se encuentra cada miembro del Comité de Validación así como mencionar las responsabilidades de mando y subordinación.

Las actividades de cada miembro del Comité de Validación, así como las responsabilidades que deben cumplir están claramente especificadas para evitar problemas de deslinde de acciones. Y así, darle tanto seguimiento como cumplimiento a las actividades indicadas en este documento para un buen trabajo del programa de validación.

La estrategia de Validación utilizada, fue de acuerdo a un enfoque que involucra una metodología, la cual fue diseñada de acuerdo a los requerimientos establecidos en los estándares de calidad sobre los criterios de la orden maestra de fabricación de este producto además de los PNO's y protocolos de validación del sistema de documentación vigente en los LFZ involucrado en el proceso y diseño de los sistemas, instalaciones y equipo para la elaboración de cápsulas de Acetaminofén.

La estrategia de Validación en este PMV consistió en efectuar la recopilación de las actividades involucradas en el proceso para fabricación de cápsulas de gelatina dura de acetaminofén de manera retrospectiva, ya que se realizó una revisión exhaustiva de diversos lotes de tres años atrás (2007-2010) fabricados por alumnos de Tecnología Farmacéutica II. Esto se efectuó para conocer e identificar los parámetros involucrados en el proceso de fabricación a validar, y hacer un análisis de todos los resultados encontrados como producto terminado, tales como la valoración del principio activo, variación de peso, descripción, identidad, humedad, desintegración, uniformidad de dosis y porcentaje disuelto del principio activo (Q). La metodología utilizada para la validación fueron las etapas

del proceso de fabricación de cápsulas de acetaminofén: tamizado, primer mezclado, mezclado de excipientes y llenado de cápsulas.

Dentro de la Estrategia de Validación también se incluyen las etapas de Validación del producto y proceso, las cuales son Calificación del diseño (CD), Calificación de Instalación (CI), y Calificación de Operación (CO), siguiendo así un ciclo de Validación que va por etapas asegurando que los procesos mantienen un estado validado. Para que un proceso se considere validado, es necesario verificar que todas las etapas del ciclo de validación estén cubiertas.

La documentación requerida incluye la elaboración de procedimientos normalizados de operación, protocolos de calificación de instalación y desempeño, protocolos de limpieza, los cuales son documentos que se tienen en archivo, por lo que se refiere a protocolo de validación de procesos y métodos analíticos se tienen en planeación para su próxima elaboración, según aplique, cumpliendo en cada uno de ellos de las Buenas Prácticas de Documentación y los requisitos que la Normatividad vigente.

La validación está sustentada en la medición de parámetros como son la reproducibilidad, precisión, robustez y exactitud del equipo involucrado en el proceso, por lo que se requiere integrar los programas que garantizan el mantenimiento del estado validado, estos deben de seguirse de manera correcta para obtener un programa de validación exitoso.

El PMV aclara que debe haber documentos que tienen como objetivo asegurar que todos los equipos e instrumentos utilizados en el proceso de fabricación para cápsulas de Acetaminofén, así como en sus análisis respectivos, se encuentren calificados y calibrados y esto esté avalado por un documento que indique fechas programadas y tiempo estimado para las próximas calibraciones, este PMV incluye un cronograma que indica las fechas planeadas para calibrar y calificar cada instrumento y equipo. Cabe mencionar que de acuerdo a las actividades de Instalación, la calibración de los instrumentos debe realizarse antes de la jornada del mismo.

En lo que se refiere al programa de control de cambios, manifiesta el requisito de documentar cualquier modificación a un sistema o proceso validado. Se debe de efectuar una evaluación antes de implementar el cambio para definir su impacto sobre la validación y si aplica una revalidación a efecto del mismo. Este procedimiento de control de cambios se encuentra programado para elaborarlo

En el programa de Mantenimiento preventivo se establecen los lineamientos y requisitos para el mantenimiento continuo de la operación dentro del área de encapsulado, de acuerdo con las especificaciones del fabricante del equipo. Dicho programa incluye: procedimientos desarrollados de mantenimiento preventivo en lo que se refiere a la documentación, para todos los equipos y sistemas de servicio involucrados en el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén.

La tabla no. 2 presenta los equipos e instrumentos que tienen mantenimiento preventivo, así como un cronograma (ver apartado 9.3.2) para mantenimiento de equipo y/o sistema dentro de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

En lo que se refiere al programa de revisiones periódicas que soporten el estado validado, será a través de datos acumulados obtenidos de la documentación de los programas de soporte. El intervalo para realizar dichas revisiones periódicas no debe superar los 3 años. Se planea implementar este programa, una vez que este PMV sea aplicado en el área de Tecnología Farmacéutica.

El programa de capacitación se enfoca al personal involucrado como son estudiantes, profesores, personal laboratorista y de mantenimiento, cumpliendo con ciertos requisitos de capacitación continua para llevar a cabo los Procedimientos Normalizados de Operación aplicados a procesos, equipos y funciones de sistemas que les incumbe y de este modo se le de seguimiento a la estrategia de validación establecida para este PMV y por lo tanto dar cumplimiento a las Buenas Practicas de Fabricación y Documentación, así como a la normatividad vigente dando como resultado reproducibilidad y confiabilidad que determinen una buena calidad del producto.

Dicho programa de Capacitación se realiza mediante cursos, talleres intersemestrales de capacitación continua (figura no. 2) adecuada a todos los participantes, indicando el área, curso o taller e indicando las fechas a realizarse.

La validación de limpieza, tiene como finalidad demostrar que el procedimiento a seguir, según el protocolo de validación de limpieza puede retirar un nivel aceptable de trazas de principio activo de un producto que pueda ser contaminante del siguiente producto al ser procesado en el mismo equipo.

Para la validación de Limpieza se aplica el procedimiento de limpieza del equipo de encapsulado, en donde indica que la inspección visual del equipo es requerida una vez aplicado dicho procedimiento.

Se diseñó y se tiene como objetivo ejecutar este PMV que permite demostrar que todos los lotes de cápsulas de Acetaminofén son homogéneos de acuerdo con sus especificaciones de calidad preestablecidas en los LFZ y que son fabricados de forma continua y reproducible. El PMV es elaborado, revisado y aprobado por el Responsable de Validación, Responsable Sanitario de los LFZ y Comité Académico de la carrera de QFB respectivamente, esto lo especifica la página inicial de cada uno de los documentos que componen el PMV, tal como lo señalan los requisitos del Sistema de Documentación de los LFZ

VIII. CONCLUSIONES

1. El documento elaborado (PMV) se fundamentó conforme a lo que se menciona en la en la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006. “Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la Industria Química Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos”, sobre los numerales que aplican a los LFZ a nivel Docencia que a su vez apoya el proceso de enseñanza y aprendizaje de los alumnos en escenarios reales.
2. Con la búsqueda de información referente a la elaboración del presente PMV para la fabricación de Cápsulas de Acetaminofén en LFZ, se infiere que es un tema relativamente nuevo, ya que en la actualidad existen empresas farmacéuticas que no cuentan con tal documento, el cual, es de suma importancia para avalar la calidad y eficacia de un medicamento, y por ende es un conocimiento que el egresado de la carrera de QFB del área Farmacia Industrial de la FES Zaragoza debe adquirir como una competencia profesional.
3. Para dar seguimiento y cumplimiento al programa de validación de procesos que actualmente se lleva en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza se elaboró el Plan Maestro de Validación para la fabricación de Cápsulas de Acetaminofén siguiendo los lineamientos, filosofía y estrategia que el laboratorio emplea para llevar a cabo el mencionado programa.
4. Los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza cuentan con un Sistema de Documentación; por lo que conforme a los criterios establecidos en éste, se elaboró el Plan Maestro de Validación para el diseño y ejecución de la validación de los procesos de producción según plantean las Buenas

Prácticas de Fabricación, teniendo en cuenta las exigencias actuales en la Industria Farmacéutica.

5. Por último se concluye que el objetivo principal planteado en este proyecto, el cuál fue elaborar el PMV para la fabricación de cápsulas de acetaminofén, se cumplió conforme a lo establecido en la normatividad vigente y aclarando que aplican sólo ciertos aspectos de los puntos mencionados en la misma, de acuerdo a la dimensión y nivel del laboratorio a comparación de las grandes empresas farmacéuticas. Además de ser un material didáctico de apoyo a estudiantes del área de Farmacia Industrial, ya que les permitirá aplicarlo cómo referencia documental en algún proyecto de fabricación de formas farmacéuticas sólidas en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

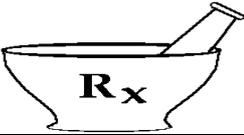
1. Secretaria de Salud. Norma Oficial Mexicana, NOM-059-SSA1-2006, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (modifica ala NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de julio de 1998). Diario Oficial de la Federación, 2008.
2. Cervantes M., Gómez C., Editorial. Tópicos selectos de tecnología farmacéutica. Validación de procesos. México: Asociación Farmacéutica Mexicana A.C., 2003: pp. 9,14-17,19-20,37.
3. Alvarado. Validación de procesos farmacéuticos. Asociación Farmacéutica Mexicana A.C. Centro Máximo de Desarrollo e Investigación Farmacéutica, AC. México 1982. pp. 13-15, 23-29, 45,46.
4. CIPAM. Validación de Métodos Analíticos: Limpieza de equipos. México, D.F. 2004, pp. 52-53
5. Aulton M. Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2ª.Ed. Editorial El Sevier. Madrid 2004, pp. 449-460, 574,575.
6. Hirsch Allen F. Good Laboratory Practice Regulations. Editorial Marcel Dekker, INC. New York 1986, pp. 165-175.
7. Secretaria de Salud. Comité de Redacción de Guías Generales de Validación. Dirección General de Control de Insumos para la Salud. Editorial Asociación Farmacéutica Mexicana. México, pp. 516.

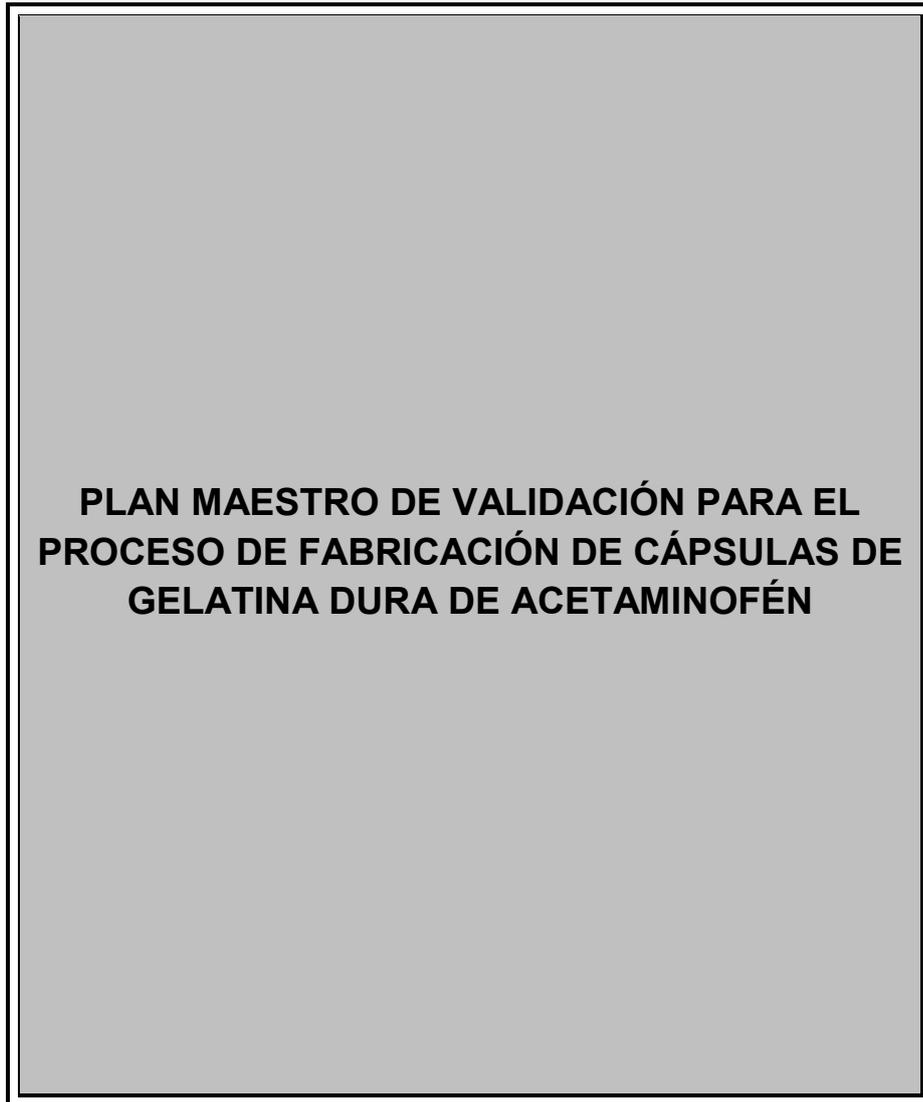
8. Organización Mundial de la Salud. Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF), segunda parte: Validación pp. 144-196
9. Gennaro A. Remington. Farmacia. Tomo 1, ed. 20. Buenos Aires 2003, pp. 1012-1034.
10. Food and Drug Administration. Guideline on general principles of process validation. Mayo 1987:2.
11. Secretaría de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 9ª. Ed. México 1985, pp.808-810.
12. Podczec F. Jones B. Pharmaceutical Capsules. 2ª. Ed. London Pharmaceutical Express, 2004; 119-123.
13. Rodríguez C.R. Vademécum Académico de Medicamentos 2a. ed. Editorial Interamericana McGraw Hill México 1995, pp. 7,8.
14. Carol DeSain. Documentation Basics that support Good Manufacturing Practices. Editorial Advanstar. USA 1993, pp.79-86.
15. CIPAM. Buenas Prácticas de Fabricación. Buenas Prácticas de Validación México, D.F. 2006. pp. 42-48, 80-93.
16. Berry R. Ira, Nash A. Robert. Pharmaceutical Process Validation. Second Edition. Editorial Marcel Dekker, Inc. USA 1993, pp. 573-597.
17. Carleton F. Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes. Editorial Marcel Dekker, INC. USA 1986, pp. 1-4, 9, 10, 17, 18, 31,39-42, 45,46.

- 18.**CIPAM. Guía de Procedimientos Adecuados de Manufactura Farmacéutica. 2ª ed. México 1986, pp.4-9.
- 19.**Procedimiento Normalizado de Operación para escribir, revisar y aprobar procedimientos PNO-0001-03-05.
- 20.**DOTT BONAPACE & C. Pharmaceutical Machinery Division. Instruction manuals, semi-automatic capsule inserter (Mod. AB-45) and capsule filling machine (Mod. B.A. 35).
- 21.**Real Farmacopea Española, 2ª ed, 2004, 580-582 {en internet} [citado el 25 /mzo/2010. 15:45] disponible en :
<www.ugr.es/~adolfin/a/asignaturas/formasfarmaceuticas.RFE.pdf>
- 22.**Kieffer R, Torbeck L. Validación y capacidad de proceso. Pharmaceutical Techonology 1999 Julio-Agosto, 3 (4). :44-52.
- 23.**Torres B. Importancia de la capacidad de procesos. Pharmaceutical Techonology 1999 Julio-Agosto; 30-38.
- 24.**Procedimiento Normalizado de Operación de limpieza, desarmado y armado de la encapsuladora BONAPACE (PNO-0009-07-01).
- 25.**Procedimiento Normalizado de Operación de limpieza general y parcial de áreas de fabricación de Productos No Estériles (PNO-0118-04-01).
- 26.**Procedimiento Normalizado de Operación para la operación y limpieza de la encapsuladora marca BONAPACE (PNO-0085-07-03).

- 27.** Méndez R. Sarahi, Olivares R. Arturo. Calificación del área de encapsulado y encapsuladora marca BONAPACE de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza [Tesis de Licenciatura]. México D.F; UNAM. FES Zaragoza 2008.
- 28.** Rubio O. Lucía. Validación del proceso de Limpieza de la encapsuladora DOTT & BONAPACE. [Tesis de Licenciatura]. México D.F; UNAM. FES Zaragoza 2010.
- 29.** USP 30. Vol. II The United States Pharmacopeia. United States Pharmacopeia Convention. U.S.A, 2007.
- 30.** Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos. Guía de Validación México: Colegio Nacional de Químicos farmacéuticos Biólogos.2002.

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	<p>UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA</p>	
<p>PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN</p>	<p>CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00</p>	<p>PAG. 1/41</p>



<p>ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA</p> <p>FECHA:</p>	<p>REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ</p> <p>FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ</p> <p>FIRMA:</p> <p>FECHA:</p>	<p>APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB.</p> <p>FECHA:</p>
--	---	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN	CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00	PAG. 2/41

CONTENIDO

1.0 Introducción	4
2.0 Política de validación	4
3.0 Alcance	5
4.0 Objetivos	5
5.0 Recursos Humanos para las actividades de Validación	6
5.1 Responsabilidades	7
6.0 Instalaciones, equipo, servicios y proceso a validar	8
6.1 Instalaciones del área de encapsulado	8
6.2 Equipo	8
6.3 Servicios	9
6.4 Personal	9
7.0 Estrategia de validación	9
7.1 Metodología	11
7.2 Proceso de Fabricación a Validar	11
7.3 Pre-requisitos	12
7.4 Fórmula Maestra	13
7.5 Procedimiento de Fabricación	14
7.6 Diagrama de proceso	17
7.7 Etapas para la validación del proceso	18
7.7.1 Etapa I. Tamizado de Polvos	18
7.7.2 Etapa II. Mezclado de principio activo y excipientes	20
7.7.3 Etapa III. Mezclado final (lubricación)	21
7.7.4 Etapa IV. Llenado de cápsulas	23
7.8 Método Analítico para la valoración de Acetaminofén	25
8.0 Ciclo de la Validación	25

ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA FECHA:	REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ FIRMA: FECHA:	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB. FECHA:
--	--	--

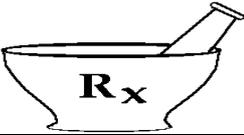
Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	<p align="center">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA</p>	
<p>PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN</p>	<p align="center">CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSION: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00</p>	<p align="center">PAG. 3/41</p>

8.1 Diagrama del ciclo de validación	26
8.2 Calificación de Diseño (CD)	27
8.3 Calificación de la instalación y operación (CI/CO)	27
8.4 Calificación de Desempeño (CD)	28
8.5 Validación de Limpieza	29
8.6 Personal	30
8.7 Validación de Métodos Analíticos	31
8.8 Requerimientos de Documentación	32
8.8.1 Formatos para Protocolos y Reportes	32
8.9 Sistemas que requieren validación/calificación y sistemas críticos	32
9.0 Programas que soportan los esfuerzos de validación	33
9.1 Programa de Calibración	34
9.2 Control de Cambios	35
9.3 Programa de Mantenimiento Preventivo	35
9.4 Revisiones periódicas que soportan el estado validado	39
9.5 Programa de Capacitación	39
10.0 Revalidación	41

<p>ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA</p> <p>FECHA:</p>	<p>REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ</p> <p>FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ</p> <p>FIRMA:</p> <p>FECHA:</p>	<p>APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB.</p> <p>FECHA:</p>
--	---	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN	CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00	PAG. 4/41

1.0 INTRODUCCIÓN

El Plan Maestro de Validación (PMV) es un documento que especifica la información necesaria para la validación donde se definen detalles y escalas de tiempo para cada trabajo de validación a realizar. Las responsabilidades relacionadas con dicho plan deben ser establecidas dentro de éste.

El Plan Maestro de Validación es una herramienta que sirve para mostrar la planeación de actividades a través de los programas de validación. En este documento los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza plasman su filosofía y sentir hacia la validación, objetivos y como pretende alcanzarlos, considerando el planteamiento y estrategia de las actividades involucradas en la validación relacionada con la fabricación de Cápsulas de gelatina dura de Acetaminofén; por lo que se encuentra clasificado como PMV por Unidad de Fabricación o Producto.

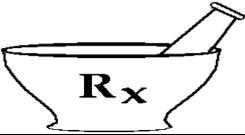
2.0 POLÍTICA DE VALIDACIÓN

En cumplimiento a la normatividad nacional vigente, los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza cuentan con una licencia sanitaria para la elaboración de material odontológico y de curación, por lo que es necesario que todos los procesos de fabricación de las diferentes formas farmacéuticas que ahí se elaboran estén validados.

Siendo además importante en el proceso enseñanza aprendizaje de los alumnos del área de Farmacia Industrial, para que conozcan, aprendan y apliquen la Validación en los procesos de fabricación de medicamentos, como una filosofía de trabajo que lleva al cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación.

ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA FECHA:	REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ FIRMA: FECHA:	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB. FECHA:
--	--	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN	CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00	PAG. 5/41

3.0 ALCANCE

Este documento PMV aplica a la fabricación, área, equipos, servicios y personal involucrados en la elaboración de Cápsulas de gelatina dura de Acetaminofén de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

4.0 OBJETIVOS

- Establecer políticas y responsabilidades para las actividades que involucra el PMV de fabricación de Cápsulas de Acetaminofén.
- Integrar todos los documentos concernientes en cada etapa de la validación del proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén.
- Presentar la metodología, los recursos y la planificación para realizar la validación del proceso.
- Evidenciar que los equipos y servicios involucrados en el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén, están correctamente documentados, funcionan adecuadamente y permiten su reproducibilidad de acuerdo a requisitos de calidad definidos.

ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA FECHA:	REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ FIRMA: FECHA:	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB. FECHA:
--	--	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

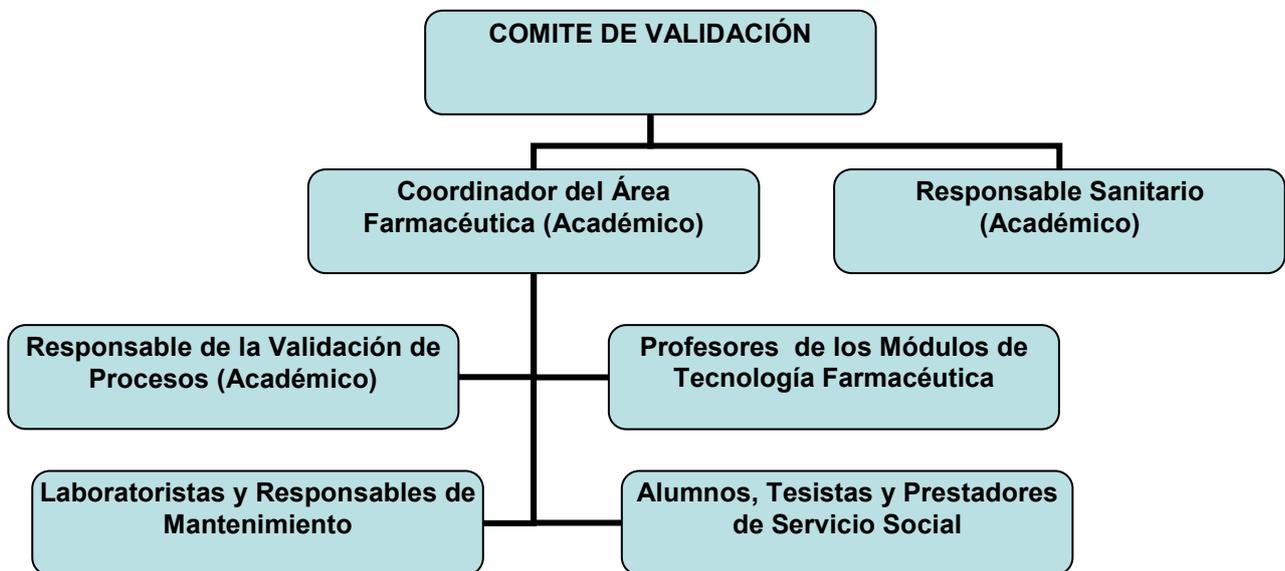
	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN	CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00	PAG. 6/41

5.0 RECURSOS HUMANOS PARA LAS ACTIVIDADES DE VALIDACIÓN.

El Comité de Validación de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza se encuentra organizado en el siguiente organigrama donde se desprenden las responsabilidades de cada uno de los miembros del comité.

Para los fines del programa de Validación de procesos que se desarrolló en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza se propuso el siguiente organigrama:

DIAGRAMA 1. Organigrama del Comité de Validación de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza



ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA FECHA:	REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ FIRMA: FECHA:	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB. FECHA:
--	--	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN	CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00	PAG. 7/41

5.1 RESPONSABILIDADES

5.1.1 Responsable de Validación

Es el líder de la Validación; planea, programa y asigna actividades; elabora, revisa y resguarda documentación relacionada a la validación del proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén.

5.1.2 Responsable Sanitario

Revisa y aprueba los documentos generados para la validación, incluyendo el PMV.

5.1.3 Coordinación del Área Farmacéutica

Proporciona los recursos necesarios para la validación.

5.1.4 Profesores de Tecnología Farmacéutica.

- Asigna y distribuye las tareas relacionadas a la validación.
- Recopila y revisa documentación generada.
- Supervisa que las actividades se efectúen de acuerdo a PNO's y Protocolos de validación.

5.1.5 Laboratoristas y Responsables de mantenimiento.

Dar mantenimiento preventivo al equipo y área a validar, así como los materiales y accesorios requeridos para la validación en su parte operacional.

5.1.6 Alumnos, Prestadores de Servicio Social y Tesistas. Es responsabilidad del tesista que elabora el PMV:

- Efectúa revisión bibliográfica
- Recopila documentación ya existente
- Genera la documentación necesaria para el PMV
- Presenta el PMV para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén.

ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA FECHA:	REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ FIRMA: FECHA:	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB. FECHA:
--	--	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN	CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00	PAG. 8/41

El Comité Académico de la carrera de Química Farmacéutico Biológica es el órgano colegiado de la Fes Zaragoza que aprobará el PMV del proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén.

6.0 INSTALACIONES, EQUIPO, SERVICIOS Y PROCESO A VALIDAR

6.1 INSTALACIONES DEL ÁREA DE ENCAPSULADO

DESCRIPCIÓN DEL ÁREA

Ubicada en el área de sólidos de la Planta Piloto de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza: Es un cuarto, de dimensiones de 236 x 214.2 x 227 cm de largo, ancho y alto, respectivamente, que hacen un volumen total de 11.475 m³. Clasificada como “Clase E” de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana de “Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos” (NOM-059-SSA1-2006) por el tipo de proceso que en ella se realiza (llenado de cápsulas de gelatina dura con formulaciones en polvo).⁽²⁹⁾

6.2 EQUIPO

DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO

a) Encapsuladora semi-automática marca DOTT BONAPACE & C diseñada con 150 cavidades para llevar a cabo una producción promedio de 3000 cápsulas/hora con dos operarios y 1,500 cápsulas/hora con un operario. La encapsuladora puede utilizar los tipos de cápsulas: Snap-Fit o Lock, Coni Snap y estándar.

b) Llenadora de cápsulas modelo BB3/S, diseñada con 150 cavidades para una producción promedio de 3000 cápsulas/hora con dos operarios y 1,500 cápsulas/hora con un operario.

ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA FECHA:	REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ FIRMA: FECHA:	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB. FECHA:
--	--	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	<p align="center">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA</p>	
<p>PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN</p>	<p align="center">CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00</p>	<p align="center">PAG. 9/41</p>

c) Orientadora de cápsulas semi-automática modelo A/B-4/S para llenar las charolas alimentadoras con las cápsulas vacías y cerradas para los tipos de cápsulas Snap – Fit o Lock, Coni Snap y estándar.

d) Accesorios: cuenta con una charola orientadora, un bloque orientador, dos charolas insertadoras (que tienen el número del tamaño de la cápsula impreso sobre cada uno de estos), una tolva para polvos y dos espátulas de acrílico. También hay un juego de seis charolas que se cambian en el cuerpo de la llenadora dependiendo del número de cápsula a utilizar. ⁽²⁹⁾

6.3 SERVICIOS

El área de fabricación de cápsulas de gelatina dura requiere de inyección de aire limpio y extracción con el fin de evitar aglomeración de polvos, de lámparas de iluminación con luz blanca y contactos de corriente de luz de 110-220 volts.

6.4 PERSONAL

Todo el personal que utilice las instalaciones, equipo y está autorizado para ello, debe entrar por el área de acceso principal usando el uniforme adecuado para ingresar al área de producción, así como conocer el proceso de fabricación de cápsulas de gelatina dura de Acetaminofén; por lo tanto, le corresponde contar con una capacitación adecuada. Debe ingresar al área de encapsulado, usando el uniforme autorizado de la Planta Piloto, de acuerdo con los establecido en el PNO-0031-03-01

7.0 ESTRATEGIA DE VALIDACIÓN

En la estrategia de validación que presenta el Plan Maestro de Validación están definidos los requerimientos establecidos en los estándares de calidad, sobre los criterios de validación que rigen actualmente en la normatividad vigente y alineados a los procedimientos internos de los Laboratorios

<p>ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA</p> <p>FECHA:</p>	<p>REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ</p> <p>FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ</p> <p>FIRMA:</p> <p>FECHA:</p>	<p>APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB.</p> <p>FECHA:</p>
--	---	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	<p align="center">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA</p>	
<p>PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN</p>	<p align="center">CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSION: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00</p>	<p align="center">PAG. 10/41</p>

Farmacéuticos Zaragoza, que dan cumplimiento a los requerimientos regulatorios vigentes aplicables a la validación de procesos.

La estrategia de validación para este PMV, esta conformada por la política de validación (Apartado no. 2.0), la metodología a seguir con las actividades de validación a través de un ciclo de validación, además de forma general se indica cuáles son los documentos de validación utilizados y las especificaciones o los criterios de aceptación que deben ser cumplidos.

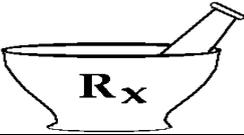
La estrategia de validación que los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza empleará con base a los protocolos de desafío y la técnica del ciclo de vida de Validación. Específicamente, este enfoque involucra probar todos los aspectos de diseño y operación de las instalaciones, diseño y operación del equipo, diseño y operación del proceso y diseño y operación de los sistemas de soporte, empleando una metodología apropiada que refleje las prácticas científicas e industriales actualmente aceptadas. Estas metodologías estarán descritas en los protocolos de validación que se elaboren posteriormente por alumnos Tesistas del área Industrial en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza. Se pretende realizar estas actividades de validación de manera retrospectiva de tres años atrás. Para la validación del producto, podrá evidenciarse su control con el análisis de la documentación del proceso actual.

La calificación de las instalaciones de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza reflejará los requerimientos definidos en los siguientes documentos:

- Plan maestro de validación
- Protocolos de validación
- Procedimientos Normalizados de Operación

<p>ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA</p> <p>FECHA:</p>	<p>REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ</p> <p>FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ</p> <p>FIRMA:</p> <p>FECHA:</p>	<p>APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB.</p> <p>FECHA:</p>
--	---	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN	CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00	PAG. 11/41

7.1 METODOLOGÍA

La metodología para las actividades de validación descritas en esta sección establecen cómo la calificación y validación están ligadas entre si a través de un ciclo de la validación, indica los lineamientos generales de cómo serán ejecutadas dichas actividades.

Se partió de un análisis de datos históricos sobre la fabricación de cápsulas de gelatina dura de acetaminofén recabadas entre los años (2007-2010) de dónde se obtuvieron criterios para las pruebas reologicas después de la mezcla de polvos; las especificaciones de producto terminado. La metodología abarca cada una de las etapas del proceso de fabricación: 1) Tamizado, 2) Mezclado de excipientes, 3) Mezclado (lubricante), 4) Llenado de cápsulas.

Para el caso de calificación de área, equipo, Validación de Limpieza, Validación de Procesos de fabricación y Validación de Métodos Analíticos, se adquiere la información correspondiente en los Protocolos y PNO's mencionados en la sección 7.2.

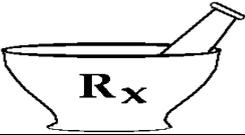
7.2. PROCESO DE FABRICACIÓN A VALIDAR

1. Nombre del producto a validar: Cápsulas de gelatina dura de Acetaminofén de 100 mg.
2. Número de lotes a desarrollar: 3 lotes
3. Tamaño de Lote: 800 cápsulas
4. Frecuencia y condiciones de Revalidación:

La revalidación se llevará a cabo cada dos años, o antes si existe algún cambio significativo en el proceso.

ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA FECHA:	REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ FIRMA: FECHA:	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB. FECHA:
--	--	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN	CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00	PAG. 12/41

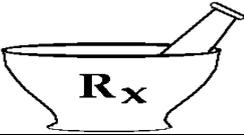
7.3 PRE-REQUISITOS (PROCEDIMIENTOS APROBADOS).

En el siguiente cuadro se encuentran enlistados los PNO's y Protocolos que deben utilizarse para la validación de este proceso, los cuales deben estar aprobados por el Responsable Sanitario de los laboratorios Farmacéuticos Zaragoza y Comité Académico de la Carrera Química Farmacéutico Biológica.

PROCEDIMIENTO / PROTOCOLO	No. DE CÓDIGO
Procedimiento para el acceso a las áreas de fabricación de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza	PNO-031-03-01
Procedimiento para la fabricación y control de Acetaminofén cápsulas	PNO-0095-09-02
Procedimiento de Operación y limpieza para la encapsuladora marca BONAPACE	PNO-0085-07-03
Procedimiento para limpieza de áreas de fabricación de productos no estériles de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza	PNO-0118-04-01
Procedimiento de limpieza, desarmado y armado de la encapsuladora BONAPACE	PNO-0141-07-01
Protocolo para la Calificación del área de Encapsulado	P-0009-07-01
Protocolo para la Calificación de la encapsuladora marca DOTT BONAPACE	P-0010-07-01
Protocolo de Validación de limpieza de la encapsuladora BONAPACE	P-0012-08-01

ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA FECHA:	REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ FIRMA: FECHA:	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB. FECHA:
--	--	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN	CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00	PAG. 13/41

7.4 FÓRMULA MAESTRA

Cada cápsula contiene:

Acetaminofén polvo	100	mg
Lactosa	100	mg
Almidón de maíz	245	mg
Estearato de Magnesio	5	mg
Cápsula de gelatina dura	# 0	1 pza
Total	450	mg

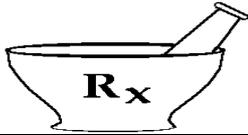
ESPECIFICACIONES DE LA MEZCLA DE POLVOS.

Caracterización Reológica y Granulométrica.

PRUEBA	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
Descripción	Mezcla de polvos blancos libres de partículas extrañas.
Descripción microscópica	Aglomerados de partículas de forma irregular
Densidad Aparente	0.50 -0.85 g/ mL
Densidad Compactada	0.65 – 1.0 g/ mL
Ángulo de reposo	30° - 35°
Velocidad de Flujo	20 – 30 g/seg
Humedad	Menor a 1%
Índice de Carr	15-18%
Índice de Hausner	1.25-1.5
Merma	Máxima 5%

ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA FECHA:	REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ FIRMA: FECHA:	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB. FECHA:
--	--	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN	CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00	PAG. 14/41

ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO

PRUEBA	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
Descripción	Cápsulas cuerpo blanco #0 / tapa azul, conteniendo polvo blanco con olor y sabor característico.
Identidad	Coloración violácea. Conforme
Humedad	Menor a 1%
Variación de Peso	450 mg \pm 7.5% (416.25 – 483.75 mg)
Desintegración	15 min.
Q*	Mínimo 80%
Valoración de Principio Activo	95 – 105%
Uniformidad de Dosis	85 – 115%

*Q Porcentaje disuelto del principio activo (FEUM 9ª. Edición)

7.5 PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

REQUISITOS:

Utilizar el uniforme exclusivo para esta área de acuerdo al Procedimiento Normalizado de Operación para el acceso a las áreas de fabricación de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza (PNO-003-03-01)

Verificar el funcionamiento adecuado del equipo a utilizar (encapsuladora DOTT BONAPACE) y verificar que la calibración y calificación de los instrumentos de medición esté vigente.

A. Pesado e identificación de materias primas.

ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA FECHA:	REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ FIRMA: FECHA:	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB. FECHA:
--	--	--

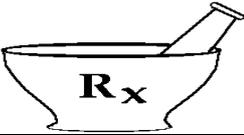
Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	<p align="center">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA</p>	
<p>PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN</p>	<p align="center">CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSION: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00</p>	<p align="center">PAG. 15/41</p>

- B. Tamizar y colocar en un mezclador de corazas gemelas el Acetaminofén, lactosa y almidón de maíz y se mezclan durante 15 minutos a 30 rpm.
- C. Colocar la mezcla de polvo obtenida anteriormente en una bolsa de plástico identificada con la etiqueta de “Uso no Autorizado” y cerrarla herméticamente.
- D. Tomar una muestra representativa de la mezcla y proceder a realizar las pruebas reológicas de control al proceso para el producto, incluyendo:
- Humedad
 - Velocidad del flujo
 - Ángulo de reposo
 - Densidad Aparente
 - Densidad compactada
 - Índice de Carr
 - Índice de Haussner
- E. Colocar el polvo aprobado en el mezclador de corazas gemelas y adicionar el estearato de magnesio previamente tamizado en la etapa A y mezclar 5 minutos a 30 r.p.m.
- F. Encapsular la mezcla anterior a 450 mg en cápsulas del No. 0 considerando los siguientes parámetros establecidos para el control durante el proceso:
- ◆ Variación de Peso
 - ◆ Desintegración
 - ◆ Cumpliendo la gráfica de control por variables.

<p>ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA</p> <p>FECHA:</p>	<p>REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ</p> <p>FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ</p> <p>FIRMA:</p> <p>FECHA:</p>	<p>APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB.</p> <p>FECHA:</p>
--	---	--

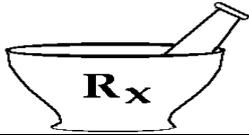
Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	<p align="center">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA</p>	
<p>PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN</p>	<p align="center">CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSION: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00</p>	<p align="center">PAG. 16/41</p>

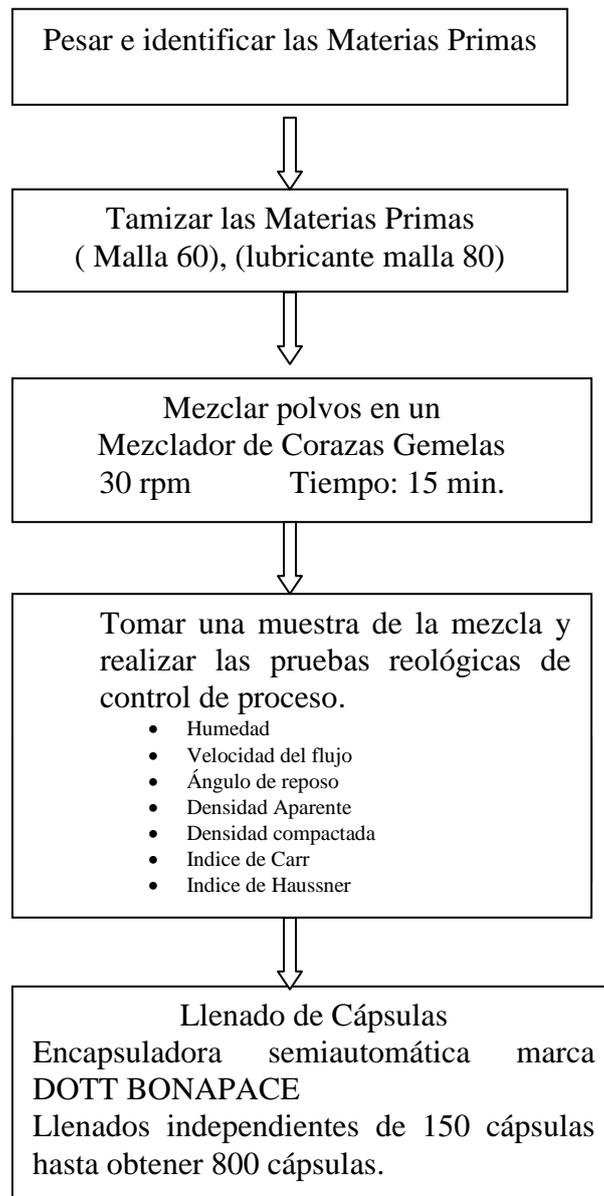
- G. Recibir el producto en una bolsa de plástico identificada con la etiqueta de “Uso no Autorizado” y cerrarla herméticamente. Colocarla dentro de una caja o cuñete identificado con la etiqueta de “Uso no Autorizado”.
- H. Tomar muestra representativa del lote y proceder a realizar los controles establecidos para el producto a granel.
- I. De acuerdo a los resultados obtenidos proceder a :
 - Aprobar
 - Rechazar
 - Reprocesar

<p>ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA</p> <p>FECHA:</p>	<p>REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ</p> <p>FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ</p> <p>FIRMA:</p> <p>FECHA:</p>	<p>APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB.</p> <p>FECHA:</p>
--	---	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN	CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00	PAG. 17/41

7.6 DIAGRAMA DE PROCESO



ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA FECHA:	REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ FIRMA: FECHA:	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB. FECHA:
--	--	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	<p align="center">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA</p>	
<p>PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN</p>	<p align="center">CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSION: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00</p>	<p align="center">PAG. 18/41</p>

7.7 ETAPAS PARA LA VALIDACIÓN DEL PROCESO

La metodología a seguir para la validación de este proceso comprenderá las siguientes etapas:

ETAPA I. Tamizado de Principio activo y excipientes.

ETAPA II. Mezclado de polvos (activo y excipientes).

ETAPA III. Mezclado final (lubricación)

ETAPA IV. Llenado.

Cada fase del proceso se detallará estableciendo en cada una de ellas las condiciones de operación y parámetros que se controlarán durante la manufactura del producto.

7.7.1 ETAPA I: TAMIZADO DE POLVOS

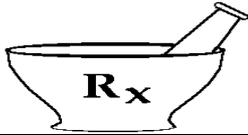
Seguir el procedimiento de manufactura y al término con un muestreador tipo bayoneta de tres orificios tomar muestra y realizar estudio de tamaño de partícula. (50 g-100 g, cantidad de muestra aproximada)

Condiciones de Operación y Parámetros a Controlar:

VARIABLE	PARÁMETRO
No. de Malla	60
Temperatura	Ambiente
Humedad Relativa	Menor a 30%

<p>ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA</p> <p>FECHA:</p>	<p>REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ</p> <p>FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ</p> <p>FIRMA:</p> <p>FECHA:</p>	<p>APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB.</p> <p>FECHA:</p>
--	---	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN	CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00	PAG. 19/41

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN DE LA MEZCLA DE POLVOS

El proceso se considera validado según los siguientes criterios de aceptación:

DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

No. de Malla	Abertura de la malla (mm)	% Retenido
40	0.42	60 -70
60	0.25	10 -15
80	0.177	5 - 10
100	0.148	4 - 7
150	0.105	3 - 5
200	0.074	0 - 3

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN PARA LA MEZCLA DE POLVOS:

PRUEBA	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
Descripción microscópica	Polvo blanco opaco
Ángulo de reposo	30° – 35°
Humedad	Menor a 1%
Velocidad de flujo	20 – 30 g/seg
Densidad Aparente	0.50 – 0.85 g/ml
Densidad Compactada	0.65 – 1.0 g /ml
Índice de Carr	15-18%
Índice de Haussner	1.25-1.5

ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA FECHA:	REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ FIRMA: FECHA:	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB. FECHA:
--	--	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	<p align="center">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA</p>	
<p>PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN</p>	<p align="center">CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00</p>	<p align="center">PAG. 20/41</p>

7.7.2 ETAPA II: MEZCLADO DE PRINCIPIO ACTIVO Y EXCIPIENTES

Durante esta etapa se realizará una prueba reto a este proceso, se tomarán muestras a los 10, 15 y 20 minutos de mezclado a cada uno de los lotes a validar.

Tomar las muestras con un muestreador tipo bayoneta de tres orificios, analizar la concentración del principio activo. Tomar la muestra según la imagen (Figura No. 1)

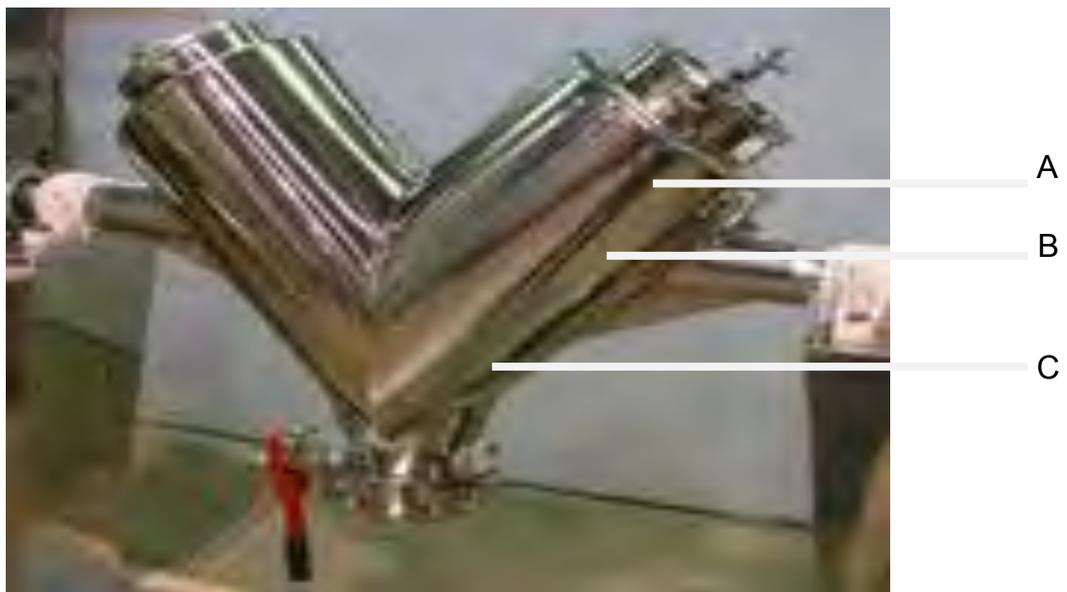
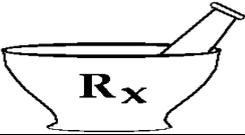


Figura No. 1: Puntos de muestreo del polvo en el mezclado.

<p>ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA</p> <p>FECHA:</p>	<p>REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ</p> <p>FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ</p> <p>FIRMA:</p> <p>FECHA:</p>	<p>APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB.</p> <p>FECHA:</p>
--	---	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN	CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00	PAG. 21/41

CONDICIONES DE OPERACIÓN Y PARÁMETROS A CONTROLAR

VARIABLES	PARÁMETROS
Tamaño de carga	360 g
Tiempo de mezclado	15 min.
Velocidad de mezclado	30 rpm
Temperatura	Ambiente
Humedad Relativa	Menor a 30%

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN.

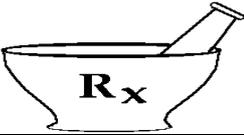
PARÁMETRO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
Valoración del Acetaminofén	95 – 105%
Variación de la Valoración por lote	Desviación Estándar menor a 3%
Variación de la Valoración entre lotes	Desviación Estándar menor a 3%

7.7.3 ETAPA III: MEZCLADO FINAL (LUBRICACIÓN)

Seguir procedimiento de fabricación y al término tomar muestra a cada uno de los lotes a validar con un muestreador tipo bayoneta de tres orificios, realizar estudio de caracterización de la mezcla de polvos obtenida. Tomar muestra según diagrama de la figura No. 1 y seguir método analítico de valoración utilizado en el PNO-00093-02-01

ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA FECHA:	REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ FIRMA: FECHA:	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB. FECHA:
--	--	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN	CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00	PAG. 22/41

CONDICIONES DE OPERACIÓN Y PARÁMETROS A CONTROLAR:

VARIABLES	PARÁMETROS
Tamaño de carga	360 g
Tiempo de mezclado	5 min.
Velocidad de mezclado	30 rpm
Temperatura	Ambiente
Humedad Relativa	Menor a 30%

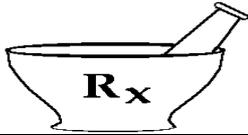
CRITERIOS DE ACEPTACIÓN.

El proceso se considera validado de acuerdo con los siguientes criterios de aceptación:

PRUEBA	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
Descripción microscópica	Polvo blanco opaco
Ángulo de reposo	30 – 35°
Velocidad de flujo	20 – 30 seg
Densidad Aparente	0.50 – 0.85 g/ml
Densidad Compactada	0.65 – 1.0 g /ml
Índice de Carr	15-18%
Índice de Haussner	1.25-1.5
Humedad	Menor que 1%
Merma	Máxima 5%
Valoración del Acetaminofén	95 – 105%
Variación de la Valoración por lote	Desviación Estándar menor a 3%
Variación de la Valoración entre lotes	Desviación Estándar menor a 3%

ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA FECHA:	REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ FIRMA: FECHA:	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB. FECHA:
--	--	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN	CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00	PAG. 23/41

DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA DEL MEZCLADO DE PARTÍCULA DEL MEZCLADO DE POLVOS.

No. de Malla	Abertura de la malla (mm)	% Retenido
40	0.42	60 -70
60	0.25	10 -15
80	0.177	5 - 10
100	0.148	4 - 7
150	0.105	3 - 5
200	0.074	0 - 3

7.7.4 ETAPA IV: LLENADO DE CÁPSULAS

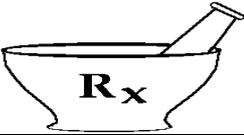
Seguir procedimiento de fabricación y tomar muestra cada 150 cápsulas para determinar la variación de peso y realizar las pruebas correspondientes al producto terminado.

CONDICIONES DE OPERACIÓN Y PARÁMETROS A CONTROLAR

VARIABLES	PARÁMETROS
Acomodo de cápsulas en placa base	150 cápsulas deben quedar en la posición correcta (base abajo y tapa arriba) en la orientadora de cápsulas.
Separación de base y tapa de cápsulas	150 cápsulas deben quedar separadas en la Llenadora de cápsulas.
Nivel de carga (Tolva de alimentación de polvo)	La cantidad de polvo requerida para llenar 150 cápsulas \pm 5%
Temperatura	Ambiente
Humedad relativa	Menor al 30%

ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA FECHA:	REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ FIRMA: FECHA:	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB. FECHA:
--	--	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN	CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00	PAG. 24/41

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN:

El proceso se considera validado de acuerdo con los siguientes criterios de aceptación:

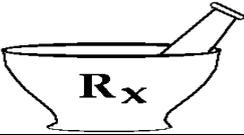
ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO

PRUEBA	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
Descripción	Cápsulas cuerpo blanco / tapa azul, conteniendo polvo blanco con olor y sabor característico.
Identidad	Coloración violácea. Conforme
Humedad	Menor a 1%
Variación de Peso	450 mg \pm 7.5% (416.25 – 483.75 mg)
Desintegración	15 min.
Q*	Mínimo 80%
Valoración de Principio Activo	95 – 105%
Uniformidad de Dosis	85 – 115%

*Q Por ciento disuelto del principio activo (FEUM 9^a. Edición)

ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA FECHA:	REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ FIRMA: FECHA:	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB. FECHA:
--	--	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN	CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00	PAG. 25/41

7.8 MÉTODO ANALÍTICO PARA LA VALORACIÓN DEL ACETAMINOFÉN.

La valoración del principio activo se debe realizar de acuerdo al método que se encuentra descrito en el Procedimiento Maestro para la fabricación y Control de Cápsulas de Acetaminofén, PNO-00093-02-01

Se puede considerar que el método analítico está validado, si cumple de acuerdo con los siguientes criterios de aceptación de acuerdo a la Guía de Validación del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos. Esto se puede comprobar una vez realizado el Protocolo de Validación de método analítico.

PARÁMETRO A EVALUAR	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
Linealidad del Sistema	$r^2 = 0.9800$
Precisión del Sistema	C.V. = No mayor de 1.5
Linealidad del método	$r^2 = 0.98$ m = 1 b = 0
Repetibilidad	C.V. No mayor de 3%
Reproducibilidad	C.V. No mayor de 3%
Exactitud	98 ± 2% de recobro según cantidad nominal
Estabilidad de la muestra	C.V. = no mayor de 2%

r^2 = Coeficiente de correlación

C.V. = Coeficiente de Variación

m = Pendiente

b = Ordenada al origen

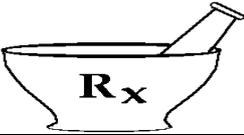
Criterio de Aceptación para la valoración del Acetaminofén: 95 a 105%

8.0 CICLO DE VALIDACIÓN

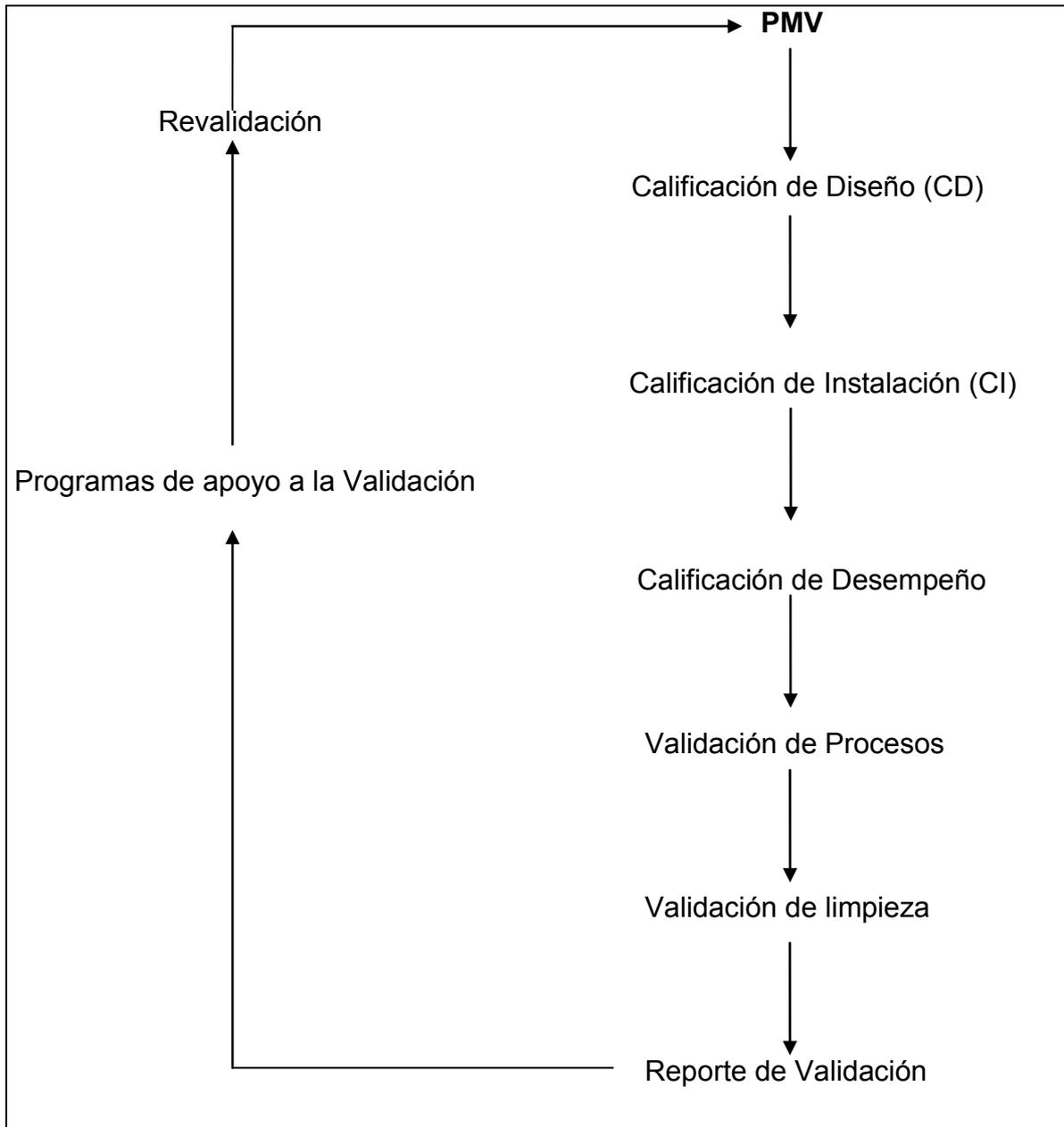
Las actividades de Validación desde el inicio hasta el final, siguen un ciclo (diagrama 2) de tal forma que se asegure que los procesos mantienen un estado validado. Para que un proceso se considere validado, es necesario verificar que todas las etapas del ciclo de validación están cubiertas.

ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA FECHA:	REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ FIRMA: FECHA:	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB. FECHA:
--	--	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

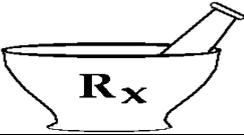
	<p align="center">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA</p>	
<p>PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN</p>	<p align="center">CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSION: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00</p>	<p align="center">PAG. 26/41</p>

8.1 DIAGRAMA DEL CICLO DE VALIDACIÓN



<p>ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA</p> <p>FECHA:</p>	<p>REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ</p> <p>FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ</p> <p>FIRMA:</p> <p>FECHA:</p>	<p>APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB.</p> <p>FECHA:</p>
--	---	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	<p align="center">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA</p>	
<p>PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN</p>	<p align="center">CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSION: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00</p>	<p align="center">PAG. 27/41</p>

A continuación se describe brevemente como se deberán realizar cada una de las etapas de la calificación, así como las diferentes actividades de validación que se llevan a cabo conforme al ciclo de Validación. (*Diagrama 2.*)

8.2 Calificación de Diseño (CD)

La calificación de diseño estará enfocada a verificar que el diseño propuesto de instalaciones, sistemas y equipo es apropiado para el propósito del uso.

8.3 Calificación de la Instalación y Operación (CI/CO)

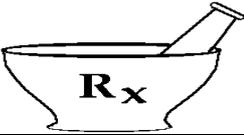
La calificación de Instalación y Operación se realizará para instalaciones, sistemas y equipo nuevos o existentes a través de una verificación documentada de que el equipo, sistema o instalación del área de Encapsulado ha sido adecuadamente instalado de acuerdo con las especificaciones del mismo y evaluado a través de pruebas que demuestren que la operación de dicha instalación, sistema o equipo es conforme a lo especificado utilizando rangos requeridos para la operación a ejecutar.

En la calificación de Instalación se verifican todos los documentos requeridos, si fuera necesario estos deben ser corregidos y/o actualizados. Las actividades, pruebas y criterios de aceptación serán las indicadas en los protocolos específicos correspondientes.

Se verifica que el área cumpla con las especificaciones de requerimientos de usuario y de diseño de acuerdo a la función para la que está destinada.

<p>ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA</p> <p>FECHA:</p>	<p>REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ</p> <p>FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ</p> <p>FIRMA:</p> <p>FECHA:</p>	<p>APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB.</p> <p>FECHA:</p>
--	---	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN	CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00	PAG. 28/41

Para realizar la Calificación de Instalación y operación en el área de Encapsulado de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza se requiere lo siguiente:

- Verificar que el equipo de encapsulado está instalado conforme a las especificaciones de diseño y cumple con los requerimientos.
- Demostrar que cada uno de los componentes del equipo de encapsulado opere conforme a las especificaciones del Procedimiento Normalizado de Operación de la encapsuladora marca BONAPACE (PNO-0085-07-03)

8.4 Calificación de Desempeño (CD)

La Calificación de Desempeño estará enfocada para verificar que las instalaciones, sistemas y/o equipos conectados juntos entregarán un resultado efectivo y reproducible de acuerdo al propósito del uso, bajo condiciones normales de operación en escala piloto.

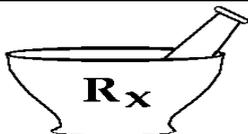
Para la Calificación de Desempeño se requiere realizar lo siguiente:

- Demostrar que el equipo produce consistentemente cápsulas que cumplen con los parámetros y especificaciones del producto específico que son cápsulas de Acetaminofén.
- Demostrar a través de pruebas que incluyan una condición o conjunto de condiciones que abarquen límites de operación superior e inferior o las condiciones del “peor caso” de acuerdo al proceso y producto específico.

Cada una de las etapas anteriormente mencionadas se debe desglosar en un protocolo de Calificación, así como las especificaciones correspondientes.

ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA FECHA:	REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ FIRMA: FECHA:	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB. FECHA:
--	--	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	<p align="center">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA</p>	
<p>PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN</p>	<p align="center">CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00</p>	<p align="center">PAG. 29/41</p>

Esta aplicará cuando sea requerido y definido en los protocolos respectivos. Protocolo de Calificación de la Encapsuladora marca BONAPACE (P-0010-07-01).

8.5 VALIDACIÓN DE LIMPIEZA

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

Los procesos de limpieza de los equipos que están en contacto con el producto requieren ser validados. Así como los procesos de limpieza del área en donde el producto esté expuesto de acuerdo con la normatividad vigente.

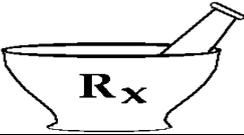
El objetivo de la validación de limpieza es establecer los lineamientos, así como los criterios de aceptación de residuos en la encapsuladora marca Dott Bonapace en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, para garantizar que la limpieza del equipo se efectúe exhaustivamente y evitar contaminación cruzada con productos de contaminación subsecuentes.

Deben realizarse tres corridas consecutivas del procedimiento de limpieza con resultados satisfactorios para demostrar que el método está validado de acuerdo a la NOM-059-SSA1-2006.

Se realiza una precalificación de los procesos, una validación de los métodos de análisis de trazas o residuos de materias primas, disolventes y otros materiales; se califica el proceso de muestreo y finalmente se realizan las pruebas y reto de cada una de las acciones en la limpieza de los equipos, para cualquier operación unitaria.

<p>ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA</p> <p>FECHA:</p>	<p>REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ</p> <p>FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ</p> <p>FIRMA:</p> <p>FECHA:</p>	<p>APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB.</p> <p>FECHA:</p>
--	---	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	<p align="center">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA</p>	
<p>PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN</p>	<p align="center">CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00</p>	<p align="center">PAG. 30/41</p>

Los cálculos de límites de residuos aceptables se realizan con base en los criterios de:

- a) Dosis mínima terapéutica diaria
- b) No más de 10 ppm

Los protocolos de limpieza deben estar validados para garantizar su idoneidad. Como es imposible que la limpieza de un equipo llegue a ser del 100 por ciento, el objetivo de los procedimientos de limpieza consiste en minimizar la posibilidad de que se produzca una contaminación cruzada significativa entre lotes de distintos productos.

Para el caso de la Validación de limpieza de equipo para este proceso específico, referirse al Protocolo de Validación de Limpieza para la encapsuladora BONAPACE (P-0012-08-01).

8.6 Personal

Establecer evidencia documentada que garantice que los estudiantes y personal en general que están en contacto con la fabricación del producto deben realizar las operaciones con instrucciones claras y precisas para la fabricación y control del proceso.

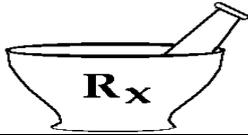
Debe existir un programa documentado continuo para la capacitación y adiestramiento del personal en las funciones que le sean asignadas.

Este programa debe de incluir al menos las siguientes áreas: Inducción al puesto, BPF, los procedimientos y seguridad; como se menciona en la NOM-059-SSA-2006.

Esto se puede hacer mediante cursos, talleres y material didáctico de tal forma que cumplan con los requisitos mínimos aprobados para la capacitación del personal en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza. Se debe contar con un programa de capacitación anual para todo el personal

<p>ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA</p> <p>FECHA:</p>	<p>REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ</p> <p>FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ</p> <p>FIRMA:</p> <p>FECHA:</p>	<p>APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB.</p> <p>FECHA:</p>
--	---	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN	CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00	PAG. 31/41

académico, administrativo, Tesistas y de servicio social, así como la documentación implementada dentro de los LFZ en este caso el Procedimiento para el acceso a las áreas de fabricación (PNO 0031-03-01)

8.7 Validación de Métodos Analíticos

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

- Evaluación de materias primas.
- Evaluación de producto a granel, en proceso y terminado

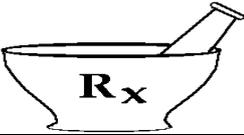
La validación de métodos analíticos es el proceso por el cual se demuestra, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas, es decir, cumple con su propósito.

Los parámetros que deben ser considerados durante la validación de métodos analíticos son:

- Especificidad
- Linealidad
- Exactitud
- Precisión
- Reproducibilidad
- Límite de detección
- Límite de cuantificación
- Robustez
- Tolerancia

ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA FECHA:	REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ FIRMA: FECHA:	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB. FECHA:
--	--	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	<p align="center">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA</p>	
<p>PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN</p>	<p align="center">CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00</p>	<p align="center">PAG. 32/41</p>

Su evaluación dependerá de la aplicación analítica y naturaleza del método. Se debe contar con un Protocolo de Validación de Método analítico que cumpla con los estándares y criterios de aceptación establecidos para la validez y reproducibilidad en la fabricación de las cápsulas de Acetaminofén en los laboratorios Farmacéuticos Zaragoza. Este documento puede aplicar para una posible tesis posterior elaborada por alumnos Tesistas de los LFZ.

8.8 REQUERIMIENTOS DE DOCUMENTACIÓN

La documentación de Validación consiste en documentos controlados y sujetos a Control de Cambios de acuerdo a sus procedimientos respectivos.

8.8.1 FORMATOS PARA PROTOCOLO Y REPORTES

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

8.9 SISTEMAS QUE REQUIEREN VALIDACIÓN/CALIFICACIÓN Y SISTEMAS CRITICOS.

Como un marco de referencia inicial, se incluirán en los anexos de este Plan Maestro de Validación el rango de validación/calificación para cada uno de los sistemas que son equipo, área y producto con los que actualmente cuenta los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

Para el caso de instalaciones, áreas, así como sistemas críticos se lleva a cabo a través de la aplicación de manera programada de Protocolos de

<p>ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA</p> <p>FECHA:</p>	<p>REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ</p> <p>FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ</p> <p>FIRMA:</p> <p>FECHA:</p>	<p>APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB.</p> <p>FECHA:</p>
--	---	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	<p align="center">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA</p>	
<p>PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN</p>	<p align="center">CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00</p>	<p align="center">PAG. 33/41</p>

Calificación previamente elaborados y basados en su totalidad en Manuales, Procedimientos Normalizados de Operación, Instrucciones de trabajo y/o Guías e información técnica nacional e internacional, los cuales cubren los aspectos de Instalación, Operación y/o Desempeño según aplique, excepto para el caso de las Instalación/Área las cuales solo requieren calificación de Instalación.

Cada uno de los rangos contiene como mínimo la información de si se encuentra validada o calificada, cuándo fue realizada o en su defecto cuándo será validado o calificado.

Cabe mencionar que para el área de Encapsulado dentro de las instalaciones de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza no existe algún sistema crítico que esté en contacto directo con el proceso de fabricación de cápsulas de gelatina dura de Acetaminofén.

Dado que el área de encapsulado de acuerdo con la calificación efectuada por Olivares, A. Méndez S. (2007) de los LFZ, en dónde sistemas críticos tales como agua, vapor, son factores que no están directamente en contacto con el proceso de encapsulado en el caso específico de los LFZ no requiere de una calificación estricta únicamente se realizan los cambios de aire por inyección y extracción, esto con el fin de evitar aglomeración de polvos.

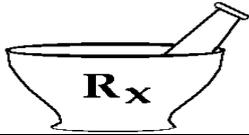
9.0 PROGRAMAS QUE SOPORTAN LOS ESFUERZOS DE VALIDACIÓN

El mantenimiento de la validación es una etapa del estado validado de sistemas, operaciones y/o procesos a través de la aplicación de los siguientes programas:

Para tener un programa de validación exitoso es necesario establecer las bases de validación antes de iniciar el programa de validación. La validación es una actividad basada en la reproducibilidad, consistencia y exactitud de los equipos usados durante el proceso o bien calificar el proceso mismo. Por esto, entre los programas de apoyo de validación se incluyen los siguientes:

<p>ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA</p> <p>FECHA:</p>	<p>REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ</p> <p>FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ</p> <p>FIRMA:</p> <p>FECHA:</p>	<p>APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB.</p> <p>FECHA:</p>
--	---	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN	CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00	PAG. 34/41

- Calibración
- Control de cambios
- Programas de capacitación al personal
- Mantenimiento preventivo.

9.1 PROGRAMA DE CALIBRACIÓN

En lo que se refiere a Calibración, se requiere:

- Calibración trazable de los patrones primarios a utilizar en el proceso.
- Calibración de los instrumentos empleados durante la CI, CO y CD, si los mismos requieren recalibración.
- Calibración de los dispositivos de medida incorporados a equipos instalados.

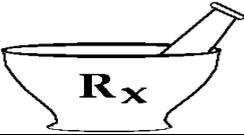
La siguiente tabla muestra identificación de las necesidades de calibración de los instrumentos de medición necesarios para el funcionamiento del equipo involucrado con la fabricación de cápsulas de Acetaminofén.

<i>Instrumento</i>	<i>Código del instrumento</i>	<i>Certificado vigente</i>	<i>Certificado no vigente</i>	<i>Sin calibración</i>	<i>Fecha de calibración</i>
Balanza analítica					
Contador de partículas					
Anemómetro					
Multímetro					
Flexómetro					
Espectrofotómetro UV / Visible					
Termohigrómetro					

Tabla 1. Programa de Calibración de Instrumentos de Control de Calidad.

ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA FECHA:	REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ FIRMA: FECHA:	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB. FECHA:
--	--	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN	CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00	PAG. 35/41

9.2 CONTROL DE CAMBIOS

El propósito es determinar la necesidad de acciones y documentar que el sistema se mantenga en estado validado.

Cuando un sistema o proceso ha sido validado, el Sistema de Control de Cambios funciona para que cualquier modificación o cambio a ese sistema o proceso sea documentado y/o probado nuevamente, para así garantizar que aun con la modificación solicitada se mantendrá el estado validado de dicho sistema o proceso.

Un sistema formal, en el que representantes calificados como lo son personal docente del área de Tecnología Farmacéutica de los LFZ revisan los cambios propuestos o realizados que puedan afectar el estado de validación. Por lo que se requiere de un Procedimiento Normalizado de Operación de Control de Cambios, el cual debe establecer la necesidad de realizar una evaluación del tipo de cambio antes de realizarlo, así como una investigación que incluya una evaluación del impacto del cambio realizado y de la necesidad de una revalidación o recalificación. Cabe mencionar que este documento se encuentra programado para su elaboración.

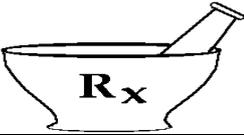
9.3 PROGRAMA DE MANTENIMIENTO PREVENTIVO

El objetivo del programa será asegurar el mantenimiento constante de los requerimientos mecánicos para la operación continua de las instalaciones de producción farmacéutica en específico en el área de encapsulado, guiándose en las especificaciones del equipo.

El programa de mantenimiento preventivo debe incluir procedimientos desarrollados de mantenimiento preventivo para todos los equipos y sistemas de servicio.

ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA FECHA:	REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ FIRMA: FECHA:	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB. FECHA:
--	--	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	<p align="center">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA</p>	
<p>PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN</p>	<p align="center">CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSION: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00</p>	<p align="center">PAG. 36/41</p>

El programa de Mantenimiento deberá registrar cualquier cambio hecho a la operación o a los componentes mecánicos de los sistemas de servicio en el programa del PNO de Control de Cambios.

Los siguientes instrumentos y equipos deben de contar con mantenimiento preventivo para asegurar la reproducibilidad y calidad del producto:

Instrumentos de Control de Calidad.

- Balanza analítica
- Contador de partículas
- Anemómetro
- Multímetro
- Flexómetro
- Termohigrómetro
- Conductímetro y potenciómetro
- Espectrofotómetro UV

Equipos de Producción.

- Encapsuladora: a) Llenadora y b) Orientadora.

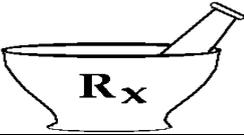
Insumos:

- Validación de proveedores de materias primas y reactivos analíticos

Evidenciar de manera documentada que la calidad de las materias primas empleadas en la fabricación de cápsulas de Acetaminofén, cumplen con las especificaciones en la orden de producción.

<p>ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA</p> <p>FECHA:</p>	<p>REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ</p> <p>FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ</p> <p>FIRMA:</p> <p>FECHA:</p>	<p>APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB.</p> <p>FECHA:</p>
--	---	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN	CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00	PAG. 37/41

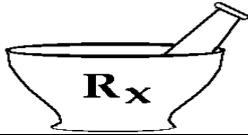
9.3.1 En la tabla siguiente se presentan los equipos e instrumentos que tienen mantenimiento preventivo.

Nombre de la entidad	Código de la entidad Núm. de inventario
Balanza analítica Contador de partículas Anemómetro Multímetro Flexómetro Termohigrómetro Conductímetro y potenciómetro Espectrofotómetro UV/ vis Encapsuladora Llenadora Orientadora	

Tabla 2. Equipos e instrumentos para mantenimiento

ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA FECHA:	REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ FIRMA: FECHA:	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB. FECHA:
--	--	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN	CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00	PAG. 38/41

9.3.2 Cronograma para llevar a cabo el programa de mantenimiento.

PROGRAMA DE MANTENIMIENTO PARA EQUIPO DE LOS LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA.	
AREA:	CLAVE:

EQUIPO	ENE	FEB	MZO	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
Balanza Analítica												
Contador de partículas												
Anemómetro												
Multímetro												
Flexómetro												
Termohigrómetro												
Conductímetro y potenciómetro												
Espectrofotómetro UV/vis												
Encapsuladora												
Llenadora												
Orientadora												

*Se tiene programado, llevar a cabo, el mantenimiento de cada equipo entre 3 y 6 meses dependiendo del uso de cada uno. Las partes sombreadas indican el mes en que se tiene que dar mantenimiento.

ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA FECHA:	REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ FIRMA: FECHA:	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB. FECHA:
--	--	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	<p align="center">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA</p>	
<p>PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN</p>	<p align="center">CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00</p>	<p align="center">PAG. 39/41</p>

9.4 REVISIONES PERIODICAS QUE SOPORTEN EL ESTADO VALIDADO

Son revisiones al estado validado a través de datos acumulados obtenido de documentación de los programas de soporte. Esta revisión confirma que el proceso, equipo o métodos permanecen en un estado validado. El intervalo para realizar las revisiones periódicas no debe ser mayor a 3 años. Como resultado de esas revisiones pueden surgir requisitos para revalidación. La metodología para realizar dichas revisiones quedará descrita en un PNO de Revisiones Periódicas.

9.5 PROGRAMA DE CAPACITACIÓN

El programa de capacitación tiene varios propósitos uno de ellos es para que el personal (estudiantes, profesores, personal laboratorista y de mantenimiento) esté apropiadamente capacitado para ejecutar las actividades de validación y/o calificación de equipo, sistema, proceso y métodos.

Dependiendo de la categoría del trabajo que el personal desempeñe, deberá ser desarrollada basada en los PNO para cada operación involucrada en la validación.

Los proyectos de validación incluidos en el presente Plan Maestro de Validación y los nuevos que se vayan elaborando, deberán ser incluidos también en los programas de capacitación con el fin de asegurarse que todo el personal requerido en las diversas actividades dentro de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, esté debidamente capacitado y exista una evidencia documentada de dicha capacitación.

Esta evidencia deberá ser parte de la documentación requerida para los protocolos de calificación y/o validación.

<p>ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA</p> <p>FECHA:</p>	<p>REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ</p> <p>FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ</p> <p>FIRMA:</p> <p>FECHA:</p>	<p>APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB.</p> <p>FECHA:</p>
--	---	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN	CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00	PAG. 40/41

Este programa de capacitación se realiza mediante cursos y talleres intersemestrales de capacitación continua tanto para alumnos de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza como para profesores y laboratoristas de la misma institución.

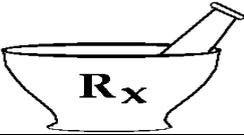
9.5.1 En la siguiente figura se muestra el programa para capacitación de personal operativo en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

PROGRAMA DE CAPACITACIÓN PARA PERSONAL OPERATIVO DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA.															
AREA:								CLAVE:							
PARTICIPANTES	CURSO / TALLER	TEMA	CRONOGRAMA												
			ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	
Personal Docente															
Alumnos área farmacia industrial															
Alumnos Tesistas															
Laboratoristas															
Personal de mantenimiento															
Otros															

Figura No. 2. Programa de capacitación para personal operativo en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA FECHA:	REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ FIRMA: FECHA:	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB. FECHA:
--	--	--

Plan Maestro de Validación para el proceso de fabricación de cápsulas de Acetaminofén en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN	CLAVE: PMV - 0013 - 09 - 01 VERSIÓN: 0 NÚMERO DE EJEMPLAR: 00	PAG. 41/41

10.0 REVALIDACIÓN

Las instalaciones, sistemas, equipos y procesos, incluida la limpieza, se evaluarán periódicamente para confirmar que siguen siendo válidos. Cuando no se hayan producido cambios significativos respecto al estado validado, esta necesidad de revalidación se cubrirá con una revisión que demuestre que las instalaciones, sistemas, equipos y procesos cumplen las exigencias obligatorias.

ELABORADO POR: CINTHYA PÉREZ CIMA FECHA:	REVISADO POR: M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ FIRMA: QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LOPEZ FIRMA: FECHA:	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA DE QFB. FECHA:
--	--	--