

300627

11



UNIVERSIDAD LA SALLE *2ej*

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS
INCORPORADA A LA U.N.A.M.

LINEAMIENTOS GENERALES PARA LA
CALIFICACION DE EQUIPO DE PROCESO
FARMACEUTICO

TESIS PROFESIONAL
PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
VERONICA LOPEZ VELASCO

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Lineamientos generales para la calificación de equipo de proceso farmacéutico

Objetivo General .-

- ♦ Establecer lineamientos generales de calificación que permitan determinar que el equipo de proceso farmacéutico y los sistemas auxiliares funcionan satisfactoriamente.

Objetivos Específicos .-

- a) Determinar las condiciones que debe reunir el equipo de proceso que requiere ser calificado.

- b) Elaborar protocolos que especifiquen los procedimientos para comprobar que el equipo de proceso farmacéutico opera consistentemente dentro de los límites establecidos.

- c) Definir los criterios de aceptación generales en la realización de pruebas de calificación al validar un sistema.

- d) Documentar la información que incluya todo lo relacionado al equipo utilizado en la fabricación de medicamentos.

CONTENIDO

| <i>Capitulación</i> | <i>Página:</i> |
|--|----------------|
| I Introducción ----- | I |
| II Generalidades ----- | 6 |
| III Procedimiento general de calificación de equipo ----- | 40 |
| IV Protocolos ----- | 55 |
| V Criterios de aceptación ----- | 65 |
| Conclusiones ----- | 74 |
| Glosario ----- | 76 |
| Bibliografía ----- | 81 |

INDICE DE FIGURAS

| <i>Figura</i> | | <i>Página</i> |
|---------------|---|---------------|
| 1. | Partes de un aerosol | 14 |
| 2. | Partes de una válvula | 15 |
| 3. | Mezclador a doble cono | 17 |
| 4. | Mezclador tipo V | 18 |
| 5. | Secador a lecho fluidizado | 22 |
| 6. | Esquema de horno a bandejas | 23 |
| 7. | Máquina rotatoria | 25 |
| 8. | Esquema de la compresión | 26 |
| 9. | Secuencia de operaciones en la elaboración de comprimidos | 28 |
| 10. | Encapsuladora | 30 |
| 11. | Formatos comunes de bombos para cobertura de comprimidos | 32 |
| 12. | Cuarto de bombos para cobertura | 34 |
| 13. | Homogeneizador | 36 |

CAPITULO I

INTRODUCCION

INTRODUCCION

De acuerdo a las *Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica*, todo el equipo empleado en la fabricación de medicamentos, debe reunir ciertos requisitos como poseer diseño y capacidad propios para el proceso al cual será destinado y también deberá comprobarse que su operación se ajusta a normas aceptadas de seguridad e higiene. Por lo tanto, será necesario determinar su confiabilidad mediante pruebas de evaluación y desempeño adecuadas y deberán hacerse cuantas pruebas sean necesarias para verificar que el equipo se desempeña dentro de sus especificaciones.

Al realizar la validación de un sistema se pretende proporcionar la evidencia documental para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de cualquier operación o proceso. La documentación de validación deberá incluir además la evidencia de la adecuabilidad de los materiales y el desempeño y confiabilidad de los equipos y sistemas. Al diseñar un estudio de validación de proceso se deben evaluar todos los factores que intervengan en la calidad del producto.

La *calificación de equipo* constituye uno de estos factores ya que establece la confianza de que el equipo de proceso y los sistemas auxiliares son capaces de operar consistentemente dentro de los límites y tolerancias establecidas. Los estudios de calificación de equipo permiten que se cumpla con las especificaciones y la calidad que requiera el producto final. Los procedimientos de evaluación constituyen elementos de validación a los cuales se puede recurrir cuando exista alguna alteración en el proceso o cuando se requiera verificar su funcionamiento.

Introducción

Existen ciertas normas que especifican las condiciones para el buen funcionamiento de un equipo como son el diseño, construcción, localización, manejo y mantenimiento dentro del cual debe considerarse en especial la calibración. Es importante que la calibración del equipo se realice a intervalos periódicos, simule las condiciones reales de producción incluyendo aquella denominada como la situación más desfavorable y se desarrolle de acuerdo a un programa documentado. La situación más desfavorable es un conjunto de condiciones y circunstancias cercanas a los límites de proceso inferior y superior, incluyendo aquellas dentro de los procedimientos estándar de operación, que poseen una gran oportunidad de falla de producto cuando se comparan a las situaciones ideales.

Las pruebas y los desafíos deberán repetirse en número suficiente de veces para asegurarnos resultados significativos y confiables. Todos los criterios de aceptación deberán cumplirse durante la prueba o desafío. Si alguna prueba muestra que el equipo no se desempeña dentro de sus especificaciones, deberá llevarse a cabo una evaluación para identificar la causa de la falla.

A fin de establecer una guía para el desarrollo de métodos adecuados y funcionales destinados a efectuar los procesos de manufactura de medicamentos y su control, las

1. El equipo deberá:
 - 1.1 Estar constituido de tal manera que las partes que entren en contacto con el producto en proceso no hayan sido fabricadas con materiales reactivos, aditivos o absorbentes respecto a los productos en cuestión.
 - 1.2 Estar diseñado a manera de evitar el contacto del producto con materiales lubricantes, refrigerantes u otros necesarios para su correcto funcionamiento.
 - 1.3 Estar instalado de tal forma que se facilite su limpieza, mantenimiento y operación para asegurar el orden de los procedimientos de control, uniformidad en la producción y evitar la contaminación.

2. Todo equipo empleado en la manufactura y manejo de productos farmacéuticos deberá tener fácilmente disponible un documento donde se especifiquen en forma clara, las instrucciones y precauciones para su manejo. Todo equipo que por su naturaleza requiera de precauciones especiales, deberá ser operado únicamente por personal capacitado para ello.

3. Deberán existir instrucciones detalladas por escrito para efectuar la limpieza, considerando la limpieza química de los materiales y los residuos del proceso.

4. Las operaciones de mantenimiento deberán conservarse en registros por escrito. Cuando se efectúe mantenimiento preventivo o correctivo, dicho registro deberá especificar las condiciones de operación antes y después de efectuado el mantenimiento correspondiente.

Introducción

Cualquier modificación efectuada a un equipo, deberá ser de tal naturaleza que no ponga en riesgo la calidad, seguridad, identidad, pureza o potencia del producto. Esto es, que no se modifiquen las características del diseño. Así mismo, todo equipo modificado deberá ser debidamente evaluado antes de ser puesto en uso.

5. Todo equipo empleado en la manufactura de productos farmacéuticos deberá encontrarse localizado de manera que:

5.1 No obstaculice los movimientos del personal y se faciliten las operaciones para las cuales será utilizado.

5.2 Se asegure el orden durante los procesos y se minimice el riesgo de confusión u omisión de alguna etapa del proceso.

5.3 Esté físicamente separado y cuando sea necesario aislado de otro equipo, para evitar el congestionamiento de las áreas de producción.

6. El equipo automático, mecánico o electrónico usado en la fabricación, proceso y manejo de productos:

6.1 Debe ser rutinariamente calibrado y/o certificado de acuerdo a un programa documentado.

6.2 Deben efectuarse los controles apropiados sobre las computadoras y los sistemas relacionados, para asegurar que los cambios en las instrucciones de producción y control sólo los realice el personal autorizado.

6.3 Se deberá mantener un archivo de la información básica proporcionada por la computadora para asegurar que la información emitida sea exacta y completa y que no existan alteraciones o borraduras inadvertidas.

Introducción

El equipo de proceso utilizado en la fabricación de medicamentos debe cumplir en general con todas las normas y requerimientos establecidos y debe guardar cierta relación con las áreas y controles de fabricación.

CAPITULO II

GENERALIDADES

GENERALIDADES

Las normas y reglamentos vigentes establecen que para que el equipo de proceso farmacéutico opere en forma adecuada se deben considerar ciertos requisitos que debe cumplir el área donde se encuentre instalado.

Las *áreas de fabricación* deben cumplir con los siguientes requerimientos generales:

- a) De acuerdo con las formas farmacéuticas que se elaboren, se deberá contar con áreas que posean el tamaño, diseño y construcción adecuados para efectuar los procesos de manufactura correspondientes.
- b) El conjunto de las áreas de fabricación deberá tener espacio suficiente y funcional a fin de facilitar el flujo de materiales. Las áreas de fabricación deberán ser seguras y de acceso restringido al personal autorizado.
- c) Cuando sea necesario, se adoptarán las medidas de seguridad y protección especiales en las áreas donde se fabriquen productos que por su naturaleza así lo requieran.

También deben tomarse en cuenta algunos aspectos en el *control de fabricación* referentes al equipo que pueden afectar o modificar los procedimientos de manufactura:

- a) Antes de iniciar la fabricación, el responsable del proceso verificará que el equipo y las áreas estén limpios y debidamente identificados. El responsable del proceso tendrá a la vista la orden de fabricación.

- b) Todos los recipientes empleados en la fabricación así como el equipo deberán permanecer identificados a lo largo del proceso indicando el nombre del producto, número de lote y si es necesario la fase del proceso en la que se encuentran.

- c) Todo producto a granel será identificado con una etiqueta que indique: nombre del producto, etapa del proceso, número de lote, cantidad, número del recipiente, número total de recipientes y la situación del producto.

- d) Los controles en proceso que aseguren la calidad del producto final deben precisarse claramente en el procedimiento de fabricación, con especificaciones y límites debidamente autorizados y acordes con las características de calidad establecidas para el producto final.

Cada forma farmacéutica involucra un equipo de proceso diferente el cual para ser calificado debe cumplir con ciertas características y requisitos que permitan determinar su buen funcionamiento. Por lo tanto, para calificar un equipo de proceso farmacéutico es necesario conocer en forma precisa cómo está constituido y cuál es la función que desempeña. Los Laboratorios Farmacéuticos generalmente cuentan con cinco áreas básicas de producción. Cada área se clasifica de acuerdo a la forma farmacéutica que produce. De esta manera, el equipo de proceso a calificar en cada área es el siguiente:

I *Inyectables*

- lavadora de ampollas
- llenadora
- tanque para preparación
- agitador
- revisadora
- etiquetadora

II *Soluciones*

- tanque o reactor
- mezclador

III *Suspensiones*

- tanque de fabricación

IV *Aerosoles*

- compresor
- tanque de fabricación
- llenadora de frasco
- engargoladora

V *Sólidos Orales*

- a) **Tabletas:**
- mezclador-granulador
 - tamizador-granulador

- mezclador en seco
- secador de lecho fluidizado
- horno de lecho fluidizado
- tableteadoras

b) Cápsulas:

- encapsuladoras

c) Grageas:

- bombos de grageo
- revisadora de grageas

VI Semisólidos

a) Cremas:

- agitadores mecánicos
- homogeneizadores
- ultrasonicadores
- mallas coloidales

b) Supositorios:

- moldes para supositorios

A continuación se resumen las características, funciones y ventajas de cada equipo de proceso utilizado así como una breve descripción de la forma farmacéutica para la cual están destinados:

EQUIPO EMPLEADO EN LA FABRICACION DE INYECTABLES, SOLUCIONES Y SUSPENSIONES

Lavadora de ampollitas

El material de vidrio como las ampollitas para ser lavado se introduce en una máquina lavadora. La máquina transporta el material en posición invertida y lo somete a una serie de tratamientos con alta presión, detergente y agua caliente. Finalmente se aplica un enjuague con agua destilada. Si no se emplea detergente, el ciclo consiste básicamente en un proceso de enjuague donde se alternan tratamientos fríos y calientes. La secuencia se adapta a las máquinas con un sistema de rotación. El transportar el material limpio directamente hacia el cuarto estéril donde va a ser llenado proporciona una gran ventaja en la velocidad de producción.

Antes de iniciar el ciclo de lavado las ampollitas son puestas por el operador en una bandeja abierta provista de una hoja de polietileno para minimizar la acumulación de suciedad durante el envío. Después se transportan cerca de un túnel que las esteriliza mediante aire caliente, se aplican los ciclos de lavado e inmediatamente son llevados a través de la pared que separa el cuarto estéril de llenado.

Llenadora

El proceso de llenado consiste en repartir una solución uniformemente de un gran contenedor a contenedores individuales.

Generalidades

El llenado se realiza introduciendo la solución en el contenedor mediante un tubo delgado de diámetro menor al vial. El diámetro dependerá del contenedor que será llenado, de la viscosidad y densidad de la solución y de la velocidad del proceso. El tubo debe ser introducido en el contenedor lo suficiente para que permita la salida del aire y no se derrame fuera del vial. El sistema debe ser muy preciso ya que los inyectables requieren de un volumen pequeño y debe cuidarse la uniformidad en la velocidad del llenado. Para obtener una velocidad adecuada en el flujo, eliminar el aire y prevenir la descomposición de la solución se aplica cierta presión que permite la descarga del tubo y mejora la salida del aire. También puede aplicarse presión mediante la descarga de un gas inerte como nitrógeno o dióxido de carbono.

Las máquinas llenadoras deben estar diseñadas de manera que sean fácilmente desmontables para su limpieza y esterilización. Además deberán estar fabricadas de materiales que no reaccionen con las soluciones como acero inoxidable o borosilicato. Los inyectables deben ser sellados en una área aséptica inmediatamente después de ser llenados. Las ampulas se cierran por fusión en una porción del cuello del envase. Generalmente se emplea una flama de muy alta temperatura pero si el calor es excesivo se formarán burbujas en el punto del sellado.

Tanques

Los tanques se emplean en la fabricación de *soluciones* que son mezclas homogéneas transparentes que contienen disueltos al o los principios activos y aditivos.

Generalidades

En términos generales el equipo utilizado en la manufactura de soluciones orales consiste en tanques para mezclar equipados con un sistema de agitación, dispositivos de medición de grandes y pequeñas cantidades de sólidos y líquidos, y un sistema de filtración para la remoción de partículas y/o esterilización de la solución. Todo el equipo debe ser sanitizado y limpiado (si es posible esterilizado) antes de su uso para eliminar la carga microbiana.

Los tanques se utilizan también en la fabricación de inyectables y suspensiones. Una *suspensión* es una mezcla homogénea que contiene suspendidos el o los principios activos y aditivos, para este fin después de eliminar el polvo y las partículas el equipo debe lavarse varias veces. En el primero de los casos el equipo debe ser esterilizado. Si es necesario debe ser desarmado para limpiar por separado cada una de sus partes. Los tanques generalmente se construyen de acero inoxidable pulido y en su diseño se añade una doble pared que permite calentar por agua caliente o vapor de agua. Además están provistos de un sistema de agitación. Los agitadores generalmente son rotatorios y aplicables a diferentes volúmenes. Este tipo de agitadores incluye tres categorías:

Propulsores.- Son del tipo de hélice marina aptos para líquidos livianos. Estos agitadores operan desde 400 r.p.m. hasta 1800 r.p.m. Sobre su mismo eje pueden montarse varios agitadores de este tipo.

Paletas.- Consisten de dos o más paletas con un diámetro del 40 % del tamaño del tanque, giran a baja velocidad (20 - 150 r.p.m.) y crean un flujo circular adecuado para líquidos muy viscosos. Las paletas siguen el contorno del recipiente y rotan a manera de raspar cualquier depósito que pudiera acumularse.

Turbinas. - Son rodets de bombas centrifugas que trabajan sumergidos en el líquido donde las turbinas giran a gran velocidad. Se utilizan para líquidos de baja viscosidad y en tanques no demasiado grandes.

En la fabricación de suspensiones el sistema de agitación tiene velocidad variable para poder mantener las partículas en suspensión.

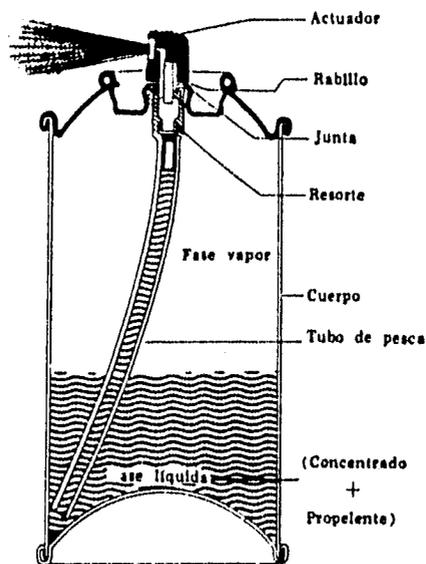
Pueden obtenerse tanques de diferentes medidas, estando completamente cubiertos y equipados con dispositivos de iluminación que permitan una fácil observación de los contenidos. En el mezclado debe prestarse atención en lograr y mantener la homogeneidad de las soluciones, suspensiones o mezclas cuidando la temperatura y acelerando el proceso de enfriamiento. El orden de las materias primas es muy importante en la obtención de los resultados.

Después del mezclado por agitación, se realiza una filtración por pasaje directo a través de septos filtrantes o bien agregando a la solución un intermedio de filtración como pulpa de celulosa o tierra de infusorios. El objetivo de este proceso es la clarificación o disminución del tamaño de partícula (no mayor a 3μ) y la esterilización (remover microorganismos viables y esporas mayores a 0.3μ). La solución filtrada se conduce entonces a la línea de llenado en donde se fracciona en los envases correspondientes. Una vez que el equipo ha sido utilizado debe ser limpiado nuevamente. En el proceso interviene también una máquina revisadora de ampollitas, la cual se encarga de detectar cualquier defecto en el producto final. Revisa que no se encuentren partículas extrañas así como fisuras en el cuello, punta, base y hombro de la ampollita. Como último paso se etiquetan con el nombre del producto y las anotaciones necesarias.

EQUIPO UTILIZADO EN LA FABRICACION DE AEROSOLES

Los *aerosoles* constituyen un sistema coloidal de partículas sólidas o líquidas menores de 50μ dispersas en el seno de un gas o bien en el aire. Es de gran importancia considerar la dimensión de la partícula, cuanto más pequeño es su tamaño es menor el peligro de que la preparación cause irritación. Los aerosoles se consideran como un producto sólido o líquido contenido en un envase descartable, que es descargado a través de una válvula por la fuerza de un propelente (gas comprimido o licuado).

Los *propelentes* constituyen el principal elemento de los aerosoles pues crean en el interior del envase una sobrepresión que permite la descarga del producto al accionar la válvula.



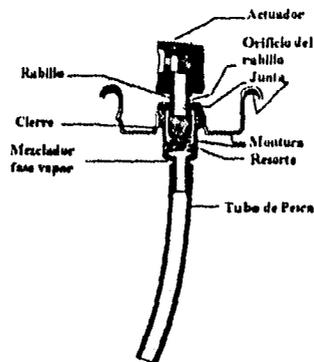
Partes de un aerosol

- Figura No. 1 -

Generalidades

Si se utilizan gases comprimidos se tiene el problema de la disminución de la presión interna que se observa a medida que se va consumiendo el contenido del envase. Dentro de este grupo se encuentran el nitrógeno, anhídrido carbónico y óxido nítrico. Con el uso de gases licuados la presión en el interior del envase permanece más o menos constante a medida que se usa. La constancia en la presión interna se atribuye a que son líquidos muy volátiles o gases fáciles de comprimir.

Otro de los elementos son las *válvulas*, que junto con los actuadores conectan el contenido del envase con el medio externo. Debido a esto existen en el mercado innumerables tipos de válvulas. Desde el punto de vista farmacéutico, uno de los más importantes desarrollos ha sido la incorporación de válvulas dosificadoras que liberan una cantidad específica y constante del producto en cada actuación. Estas válvulas liberan desde 0.25 hasta 5 o 10 ml en cada accionar. Los aerosoles medicinales son aquellos que se administran por vía interna mientras que los aerosoles farmacéuticos son aquellos destinados al uso externo.



Partes de una válvula

- Figura No. 2 -

Es necesario comprobar la miscibilidad de los solventes y la solubilidad de los componentes en el nuevo sistema formado. La operación diferencial en el llenado de aerosoles es la dosificación de propelentes. La secuencia más común de llenado comprende: limpieza de envases, dosificación del concentrado, rebordeado de la válvula, eliminación del aire interior y dosificación del propelente a través de la válvula.

EQUIPO DE PROCESO PARA SOLIDOS ORALES

El equipo de proceso empleado en la fabricación de *sólidos orales* puede clasificarse de acuerdo a la forma farmacéutica para la cual está diseñado. De esta forma se tiene:

- Equipo de proceso para tabletas
- Equipo de proceso para cápsulas
- Equipo de proceso para grageas

Equipo de proceso para tabletas.-

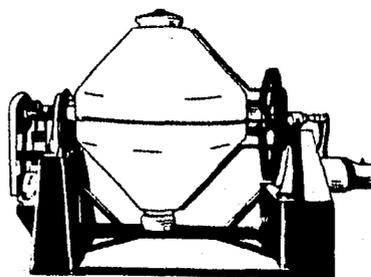
El equipo que se emplea en la producción de la forma farmacéutica *tabletas* (sólido obtenido por compresión o moldeo que incluye el o los principios activos y aditivos), consiste básicamente en mezcladores, granuladores, tamizadores, secadores, hornos y las máquinas tableteadoras.

Mezcladores

El mezclado de sólidos es un proceso que permite homogeneizar determinados productos (comprimidos, grageas) y hacerlos uniformes. Los equipos de mezclado actúan de dos maneras diferentes: el material puede ser empujado por paletas o puede ser levantado hasta cierta altura desde donde cae. El principio se basa en que cuando dos o más grupos de partículas diferentes, contenidas en un mismo recipiente, son movidas al azar, se producirá la mezcla de ellas de tal manera que en un cierto tiempo, cada grupo de partículas se habrá distribuido uniformemente entre las otras. Existen diversos tipos de mezcladores y entre los más comunes se encuentran:

Mezcladores de cintas.- Pueden operar sobre polvos y también permiten el agregado de líquidos a polvos. Consta de un recipiente horizontal semicilíndrico, con un eje horizontal en el cual están montadas dos cintas helicoidales. La externa mueve el material en un sentido y la interna la mueve en sentido inverso a mayor velocidad.

Mezcladores de volteo.- Operan volteando el material contenido en un recipiente de forma variada con eje horizontal. Existen variantes como: el cono doble, cono en V, o cono en Y. La velocidad de rotación puede llegar hasta 100 r.p.m.



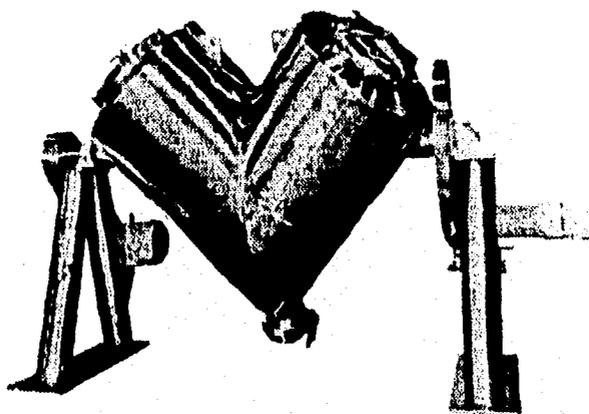
Mezclador a doble cono

- Figura No. 3 -

Generalidades

Mezcladores a lecho fluidizado.- Los lechos fluidizados son mecanismos muy eficientes de mezclado de sólidos especialmente si los materiales a mezclar tienen características de fluidización muy parecidas.

Mezcladores de tornillo vertical.- Es un tanque vertical, cilíndrico o cónico con un tornillo giratorio vertical que eleva el material. Son útiles al incorporar una pequeña cantidad de un producto a una masa grande.



Mezclador tipo V

- Figura No. 4 -

Para evaluar el comportamiento de los diversos equipos de mezclado se toman en cuenta criterios como: uniformidad que produzcan en la muestra, tiempo necesario para llegar a un cierto grado de mezcla, consumo de potencia, ausencia de polvos y baja inversión.

Granuladores

Los equipos mezcladores pueden servir a su vez como granuladores. El granulado es un sólido de tamaño y forma irregular que se obtiene por aglutinación de las partículas de un polvo y que contiene el o los principios activos y aditivos. La mezcla de polvos puede granularse por vía húmeda o por vía seca.

En la granulación *vía húmeda* se emplean mezcladores-granuladores tipo planetario o doble sigma los cuales tienen un bolo inferior removible ajustado con una horquilla. El agitador tiene velocidad variable y movimiento planetario. En los granuladores de torbellino es posible la microgranulación (sin producción de gránulos grandes ni agregados secos, y distribución homogénea). La operación *vía húmeda* se cumple añadiendo la solución ligante en forma progresiva con el equipo en marcha.

La granulación por *vía seca* puede hacerse por nodulación o fritado lo cual es común para las mezclas efervescentes. La mezcla de polvos se somete a la acción de la temperatura y se logra la unión de partículas en una masa plástica que aún caliente puede pasarse por tamiz o bien dejar enfriar y pulverizar al tamaño conveniente.

Otro procedimiento por *vía seca* es la granulación por compresión ya que al aproximar dos partículas lo suficiente se producirán fuerzas entre ellas. El método se emplea en fármacos sensibles al agua o al calor. Las máquinas de granulación por *vía seca* se dedican exclusivamente a este fin, deben ser robustas, sencillas y constituir mecánica de fuerza y no precisión. Su desventaja consiste en la necesidad de una gran regulación de la presión y su alto costo pero se evita el empleo de soluciones y el secado que son indispensables en la granulación *vía húmeda*.

Tamizadores

En la industria farmacéutica es común la necesidad de proceder a una disminución del tamaño en productos sólidos, lo que generalmente se realiza por aplicación de fuerzas mecánicas en equipos denominados de trituración o molienda. Se habla de trituración o reducción grosera de tamaño cuando se parte de una alimentación cuya dimensión característica excede de 5 cm. La molienda toma materiales con dimensiones menores y será media, fina o ultrafina.

La reducción de tamaño que puede efectuar un equipo es limitada, por lo que, es necesario utilizar varias máquinas operando en etapas sucesivas, de modo que el producto de uno constituya la alimentación del siguiente. Por lo general se busca obtener un producto que esté contenido en una gama estrecha de tamaños. El método de tamizado es el más sencillo y difundido, es aplicable a los materiales más diversos con tamaños entre 8 y 10 cm; consiste en hacer pasar una muestra pesada del material a través de una serie de tamices apilados unos encima de otros, ordenados de tal manera que sus orificios vayan disminuyendo de manera progresiva hacia abajo, en donde terminan en un plato sólido. Una adecuada agitación facilita la caída por gravedad del sólido a través de las mallas hasta alcanzar un tamiz.

El tamizado debe realizarse en seco, a menos que los polvos tiendan a flocular. En tales casos se recurre al tamizado por vía húmeda eligiendo un solvente adecuado, con esto se evita la formación de aglomerados y la retención de polvos por adherencia. Una vez producida la granulación debe imponerse un límite controlado a la agregación. Ello se logra forzando los compactos a través de una malla de acero inoxidable, o bien, por placas perforadas.

Los tamices se construyen de telas tejidas con alambres metálicos, las aberturas de la malla son cuadradas y el tamaño se determina indicando la longitud del lado del cuadrado (para tamices grandes), o bien el número de aberturas por unidad de longitud. Puede emplearse un granulador-tamizador o granulador oscilante en el que se produce un barrido del granulado contra la malla. La malla es intercambiable, de modo que se pueden lograr diversos tamaños de granulado. La agitación, que facilita el pasaje a través de los orificios puede hacerse mecánicamente o eléctricamente, o bien la malla puede ser colocada en la etapa final del proceso de granulado.

Los equipos de granulado-tamizado en húmedo trabajan las masas humedecidas a través de un disco giratorio sobre el que se presiona la masa, este es un granulado por disco perforado. Los granulados vía seca se deben reducir de tamaño por molienda gruesa y para ello se emplean molinos de martillo.

Secadores

Por secado se entiende aquella operación unitaria en que, por aporte de calor, retiramos la humedad contenida en materiales sólidos. Es común recurrir al aire caliente como vehículo portador de la humedad retirada del material. La razón de aplicar secado a ciertos materiales consiste en conferirle determinadas propiedades como facilidad de flujo o preservarlo de descomponerse en presencia de humedad. Por lo general, un equipo de secado debe utilizarse tomando en cuenta las características del material, la forma en que se transfiere el calor al sólido húmedo y su capacidad.

FALTA PAGINA

No.

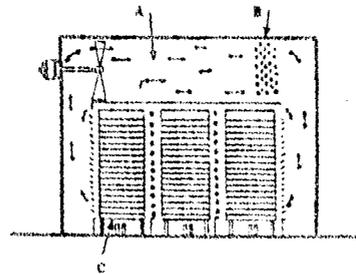
22

Generalidades

La alimentación de sólido es continua y por medio de un tornillo, es automáticamente retirado por debajo. Los gases arrastran finos que son retenidos en los ciclones. En estos equipos se pueden tratar aquellos materiales de alto contenido en humedad. La velocidad de secado es alta por la eficiencia de contacto sólido-gas y el consiguiente incremento en la velocidad de transferencia de calor, provoca que la operación se realice a temperatura uniforme en todo el lecho.

Hornos

Los hornos consisten en una cámara o estufa con tubos calefactores que calientan la carga a secar. Lo clásico es que los granulados húmedos se ubiquen en las bandejas de una estufa tipo cabina. Las bandejas se pueden cargar fuera de la estufa y esto permite aprovechar al máximo su trabajo; deben ser de malla inoxidable sobre la que se coloca una hoja de papel sulfito. La calefacción es una combinación de vapor y electricidad. En la vía húmeda de granulación debe eliminarse el líquido. Este líquido generalmente se elimina por evaporación, para lo cual se coloca en bandejas dentro de una estufa de cabina.



Esquema de horno a bandejas:

A, flujo de aire que puede invertirse; B, serpentines calefactores; C, bandejas sobre carrillos

- Figura No. 6 -

Tableteadoras

Las máquinas tableteadoras son aquellas que realizan la compactación de los gránulos y tienen todos los elementos que poseen las clásicas prensas. La parte esencial la constituye la matriz y los punzones. Los dispositivos se ajustan de modo tal que hay dos tipos de máquinas: las de impacto o excéntricas y las rotativas. En las primeras la presión de compactación se hace desde el punzón superior, el inferior la soporta conjuntamente con el granulado y en el ciclo final este punzón inferior eyecta el comprimido formado. Este equipo se utiliza en volúmenes de producción reducidos y en la granulación en seco. En las máquinas rotativas el esfuerzo de compresión es compartido por los dos punzones; y se emplean para grandes volúmenes de producción.

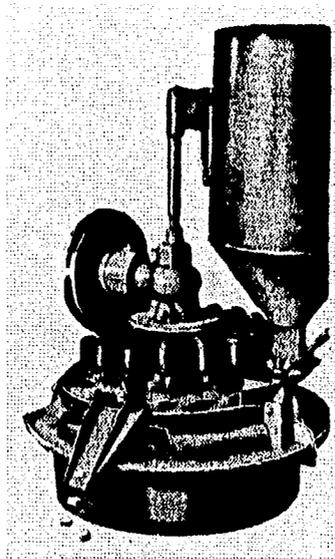
Máquinas excéntricas.- También se conocen como de impacto o alternantes y sus partes principales son: la matriz de acero perforado por uno o más agujeros cilíndricos; los punzones móviles regulables, superior e inferior; la platina de compresión fija que alberga la matriz y representa la pista donde transcurren los eventos; y la tolva-zapata con doble función: pasar sobre la matriz y depositar en el hueco una cantidad de material así como empujar el comprimido al canal de caída al terminar el ciclo de compresión. Las fases más importantes en las máquinas excéntricas son: la alimentación, la compresión y la eyección. Todos los movimientos están sincronizados por árboles de levas movidos por un motor eléctrico. El instante de compresión es momentáneo y representa un esfuerzo brusco.

La moderna maquinaria dispone de un desempolvador de comprimidos, al salir de la máquina el comprimido cae por un canal que puede estar dirigido hacia éste.

Generalidades

En su tránsito por la máquina, el comprimido con estática propia retiene partículas de polvo y los desempolvadores actúan moviendo energicamente el comprimido por tremor sobre una malla.

Máquinas rotatorias.- En ellas la tolva es fija y la función de eyección la cumple otra pieza. La matriz y los punzones se desplazan con movimiento giratorio horizontal. Las fases de compresión son: la alimentación, la precompresión, la compresión y la eyección. La precompresión consiste en un empaquetamiento suave por dos cuñas de acero que producen una ligera compresión engendrando la deformación elástica y el reacomodo de los gránulos. El rendimiento es muy grande pero requieren ajustes de gran precisión y limpieza laboriosa.

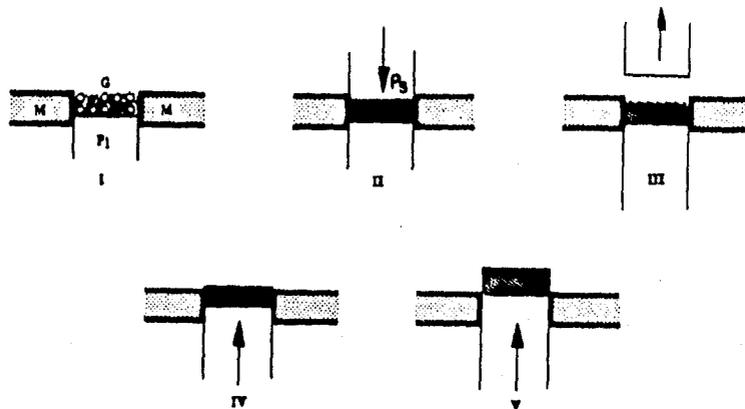


Máquina rotatoria

- Figura No. 7 -

Actualmente disponen de consola de control; regulador de velocidad, carga y presión automáticos; sensores electrónicos de control; y volumen de granulado y peso de comprimido especiales que rechazan en la zona de descarga los comprimidos defectuosos. Las máquinas de comprimir deben ubicarse en ambientes que reúnan las características necesarias para mantener una temperatura, humedad y limpieza adecuada. De acuerdo con el tipo de máquina será el tipo de compresión que se aplique:

- *Compresión directa.* - Como alternativa a los métodos clásicos de granulación por vía seca y húmeda podía aplicarse la compresión directa que consiste en mezclar fármacos activos con el diluyente y eventualmente algo de lubricante y comprimir directamente.



Esquema de la compresión

G, gránulos; M, matriz; Pi, punzón inferior; Ps, punzón superior.

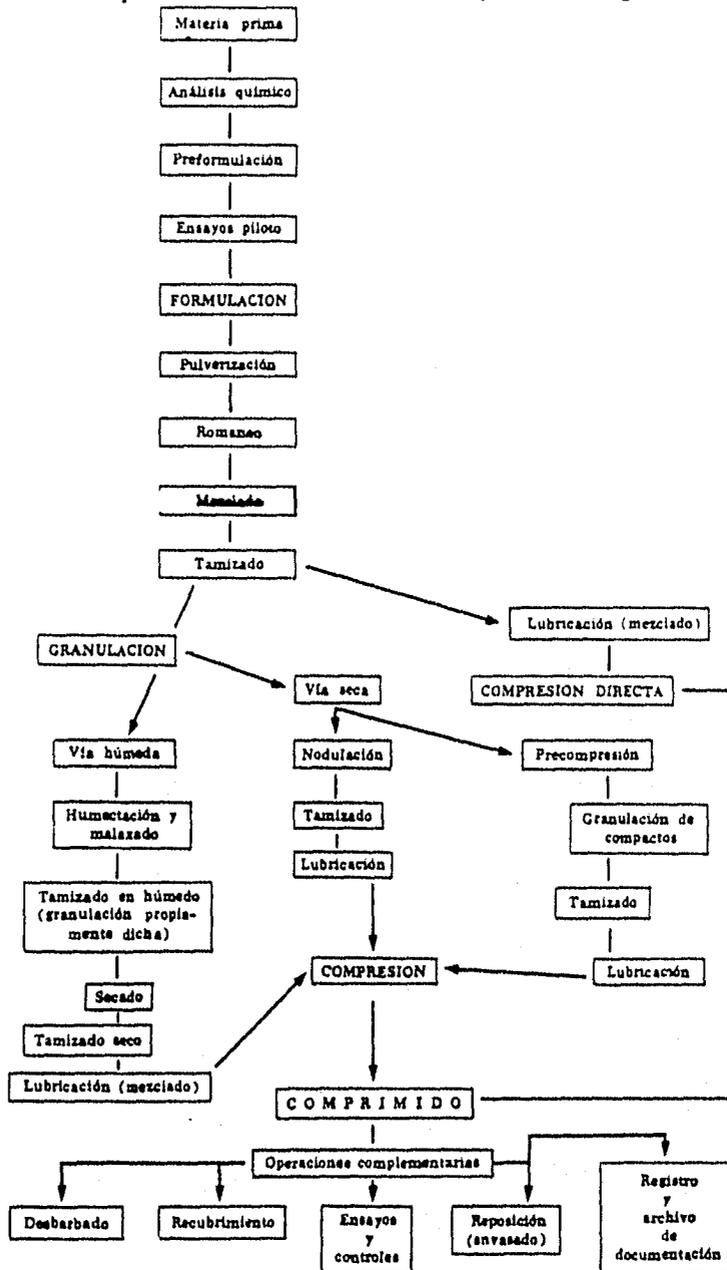
En su forma más esquemática, un comprimido se produce en una matriz o espacio cerrado metálico, por acción de la presión. La figura esquematiza la secuencia de los eventos, ilustra un corte de la matriz (M), que aloja un punzón inferior (Pi), sobre el cual se forma la cavidad que será llenada por los gránulos (G). Acto seguido desciende el punzón superior (Ps), que opera la compresión o compactación. Terminado el trabajo Ps sube y comienza el ascenso del punzón inferior que empuja el comprimido terminado.

□ *Compresión en multicapa.*- La posibilidad que brindan las rotativas de más de una alimentación y compresión en cada vuelta de la platina, ha sido aprovechada para comprimir en un sólo compacto dos capas diferentes de granulados. Se pueden procesar en un mismo comprimido materiales que son incompatibles entre sí y cada capa luce un color distinto. Deben utilizarse punzones planos. Las dos o más granulaciones deben tener la misma densidad o por lo menos cercana ya que de no ser así, al comprimirse capas de igual peso no tendrán igual espesor.

En la producción de comprimidos son frecuentes los problemas en las formulaciones y en la parte mecánica. Los más comunes son la laminación y el decapado pues de vez en cuando en la eyección el casquete superior del comprimido se separa (decapado) y otras veces la mitad superior queda hojaldrado (laminación).

Puede suceder que los gránulos sean muy frágiles y muy porosos, la presión en vez de deformarlos los pulveriza. Otro problema es el pegado donde todo o parte del comprimido se pega a los punzones o en la matriz, el origen puede ser humedad en el granulado o en la superficie metálica de los punzones y matriz. La lubricación insuficiente o excesiva produce el pegado, para evitarlo la limpieza de los punzones es suficiente.

Secuencia de operaciones en la elaboración de comprimidos. - Figura No. 9 -



Equipo de proceso para cápsulas. -

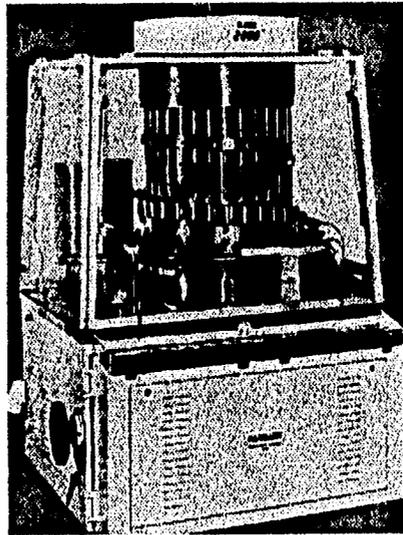
El equipo que se utiliza en la fabricación de cápsulas de gelatina rígida (CGR) consiste principalmente de las máquinas encapsuladoras. Una *cápsula* se define como un contenedor sólido de gelatina que incluye al o los principios activos en forma de sólidos con o sin aditivos.

Encapsuladoras

El llenado puede llevarse a cabo en forma manual, semimanual o automática; las dos últimas requieren de equipo. El principio básico consiste en abrir la cápsula, separando la tapa del cuerpo, llenarla volumétricamente con la compresión del polvo y colocar la tapa nuevamente. Los sistemas semimanuales emplean máquinas sencillas de fácil operación y que rinden hasta 2000 CGR/hora. Los equipos totalmente automáticos son variados y se caracterizan por sus elevados rendimientos que van de acuerdo al tipo de polvo y número de cápsula utilizada. Lo que más demora es el acondicionamiento del polvo y poner a punto el equipo. En el manejo inicial de las cápsulas vacías hay siempre una tolva donde se les coloca como caigan. Esta tolva alimenta un ordenador que las ubicará, con la tapa hacia arriba en un bastidor o en una platina. Acto seguido se desenchajan aplicando a los cuerpos una succión de vacío desde abajo levantando la mitad superior de los bastidores o platinas quedando separadas las tapas de los cuerpos. Los sistemas de llenado pueden ser de varios tipos:

- *sistema de disco*: el bastidor es un disco que se hace girar bajo una tolva cargada con el polvo, este cae por gravedad, produciendo un llenado volumétrico.

- *sistema por tornillo-gusano:* de acuerdo al número de revoluciones del tornillo será la cantidad de polvo que caiga.
- *sistema por pistón:* es adecuado cuando se quiera insertar una cantidad relativamente grande. Una porción medida de polvo se empuja dentro de la cápsula por medio de pequeños pistones metálicos, el procedimiento compacta el polvo pero permite una buena precisión en la dosificación.
- *sistema por alimentador-compresor:* un tubo toma de la tolva una cantidad regulada de polvo, esta cantidad es comprimida por medio de punzones y luego insertada en la cápsula bajo la forma de un comprimido cilíndrico.



Encapsuladora

- Figura No. 10 -

Llenadas y tapadas las cápsulas se someten a operaciones como la limpieza y pulido cuando queda algo de polvo adherido a la superficie externa. Algunas máquinas se proveen con equipo succionador de salida donde la corriente hace que el lote se limpie haciendo rodar las cápsulas. A los efectos de evitar que las cápsulas llenas se abran, se acude a unir sus dos porciones. Esto puede hacerse por soldadura con punto o aro calientes pero el método es mejor si se coloca en la circunferencia de unión una cinta de gelatina que proporcione un cierre firme. Existe la posibilidad de individualizar las cápsulas utilizando máquinas impresoras que graban información en la tapa o en el cuerpo.

Equipo de proceso para grageas.-

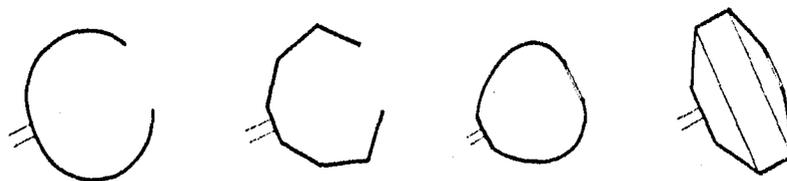
En el desarrollo de un nuevo fármaco, proceder a su cobertura es de gran importancia para mejorar el aspecto del comprimido, identificar el medicamento, facilitar la administración, enmascarar un olor o un sabor desagradable, proteger los componentes, prevenir incompatibilidades, lograr una biodisponibilidad programada e incrementar el rendimiento del equipo.

Una *gragea* es una tableta o comprimido recubierto con azúcar u otros aditivos. Las coberturas protectoras están formadas de varias capas, por la naturaleza de las piezas las aplicaciones deben realizarse con los comprimidos en movimiento rotatorio, dado lo pequeños que son y la necesidad de tapar toda el área. Por lo tanto, el equipo que se utiliza está formado por los bombos de grageo.

Bombos de grageo

Las coberturas protectoras incluyen las siguientes capas: la primera aplicación es una preparación que se extiende bien sobre la superficie a cubrir y se adhiere de manera firme; es el llamado barnizado. A esta cobertura sigue el engrosado el cual con un fijador y una carga de pigmento aplicado en varias capas va cubriendo las grandes irregularidades. Sobre esta superficie se aplican cubiertas de afinado o alisado con los colores seleccionados y que tienen como fin alisar totalmente el área trabajada, colorearla y darle la impresión visual de ser continua. La etapa final incluye el pulido o lustrado que abrillanta la pieza tratada. Las capas se aplican en forma líquida y los procedimientos utilizados son diversos:

- *método clásico*: después del barnizado soluciones de jarabe redondean y colorean el comprimido.
- *recubrimiento por película*: polímeros disueltos en solventes adecuados producen una fina película que redondea los bordes del comprimido.
- *recubrimiento por compresión*: se trabaja en seco utilizando la tecnología de los comprimidos.

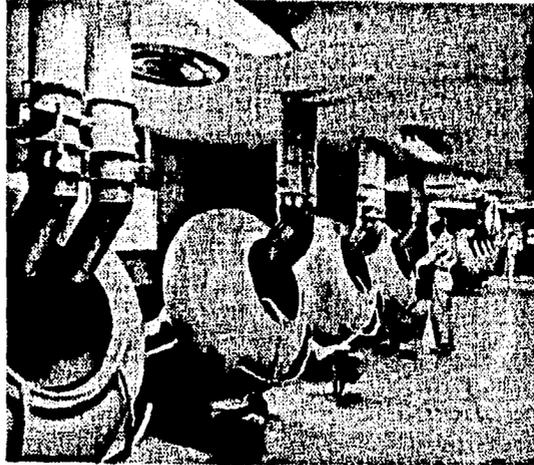


Formatos comunes de bombos para cobertura de comprimidos

De los diversos equipos para cobertura el más importante es la paila o bombo de grageo. Se trata de un recipiente en forma de elipsoide capaz de girar sobre su eje y en el que se colocan los comprimidos a recubrir. Al girar, por fuerza centrífuga y por fricción, el lote adopta una posición de talud y al rodar, los comprimidos ascienden en el sentido del giro, hasta cierta altura para luego caer en cascada. Sobre esa masa móvil se vierten las soluciones cubrientes, se remueve la masa para una distribución uniforme y luego se procede al secado o evaporación del vehículo líquido, por medios térmicos (inyección de aire caliente).

Los bombos se construyen de acero inoxidable dado que el material debe ser buen conductor del calor. Para ello, al comienzo de las operaciones, se pinta la pared interna con una solución de laca o de plástico secándose luego cuidadosamente por inyección de aire caliente y rotación. Los bombos están inclinados sobre su eje en un ángulo que será regulable a voluntad así como la velocidad de rotación. Cada tipo de comprimido requiere de condiciones diferentes. Los formatos de bombos precisan siempre de la mano del operario ya que la simple rotación adopta un comportamiento hidráulico y aparecen zonas de remoción. La mano debe eliminar por desviación y remoción las zonas estáticas.

El secado de los comprimidos constituye otro problema ya que después de añadir y distribuir las soluciones, la entrada de aire seco y la salida del húmedo se hacen por la boca del bombo, requiriéndose ductos individuales para cada uno de estos servicios. La circulación del aire se hace del lecho de comprimidos hasta la pared y vuelta. La succión que se produce en la boca del bombo ayuda a dispersar en toda la masa de comprimidos las soluciones de cobertura.



Cuarto de bombos para cobertura

- Figura No. 12 -

El pulido como etapa final abrillanta las piezas y se realiza en un equipo que consta de recipientes cilíndricos recubiertos de tejido en los cuales por frotamiento contra la pared de tela se logra dar brillo a los revestidos terminados. La inclinación y la velocidad son primordiales, los ángulos grandes acomodan cargas mayores y la velocidad es función del tipo de cobertura que se está aplicando. En la etapa final las grageas se someten a revisión en una máquina que elimina el polvo adherido a ellas y elimina aquellas que estén rotas.

EQUIPO EMPLEADO EN LA FABRICACION DE SEMISOLIDOS

Las *cremas* son preparaciones semisólidas naturales o artificiales. En el proceso de formulación de las cremas intervienen numerosos factores ligados a las emulsiones.

Generalidades

Una emulsión puede considerarse como un sistema disperso de aspecto cremoso, que contiene al menos dos fases líquidas inmiscibles, la primera se encuentra dispersa como pequeños glóbulos en la segunda. A la primera se le denomina fase dispersa, discontinua o interna, mientras que la segunda es comúnmente referida como fase externa, fase dispersante o fase continua. Las emulsiones son muy usadas en cosmética formando la gran mayoría de las cremas de belleza. Su objetivo es llevar a la piel tanto aceite como agua (o bien ingredientes activos en el caso de las cremas medicinales) en forma útil y agradable.

La solubilidad de los aceites permite la penetración en las capas superficiales de la dermis por medio de una miscibilidad mutua con la grasa presente en los folículos capilares y las glándulas sebáceas. En formulaciones con vehículo acuoso, la penetración ocurre por la acción de los agentes humectantes, los solventes orgánicos y los solubilizantes.

La mayoría de los métodos que se emplean para romper la fase interna dependen de una fuerza mayor que requiere cierto grado de agitación. Existen varios tipos de equipo para efectuar la ruptura de las gotas y posteriormente la emulsificación pero básicamente se divide en cuatro categorías:

Agitadores mecánicos

Una emulsión puede ser agitada por medio de mezcladores de turbina provistos de agitadores vigorosos. Otros mezcladores tienen aspas rotatorias o de paleta. El grado de agitación dependerá de la viscosidad de la preparación.

Mallas coloidales

Las mallas coloidales se utilizan en la preparación de emulsiones viscosas. También se emplean para sólidos y en la dispersión de suspensiones que contienen humedad.

El término *supositorio* también incluye preparaciones semisólidas y sólidas que contienen el o los principios activos, disueltos o dispersos en una sustancia que se funde a temperatura adecuada pero moldeadas, dosificadas, generalmente cilíndricas, apuntadas o cónicas por un extremo, y destinadas a introducirse en el recto. El modo de acción de los supositorios se puede clasificar en tres tipos:

Acción mecánica. - son aquellos cuyo excipiente actúa sin que exista una absorción marcada, por ejemplo los laxantes.

Acción tónica local. - en esta categoría se incluyen los supositorios antihemorroidales que pueden aprovecharse como astringente o antiinflamatorio.

Acción sistémica. - la acción general es consecuencia de la absorción que se realiza a través de la rica irrigación del recto. Contienen sustancias cuya acción se manifiesta en regiones del organismo alejadas del recto.

Dentro de los supositorios que actúan mediante una acción sistémica se encuentran los supositorios nutritivos que se utilizan cuando el sistema gastrointestinal en el transcurso de ciertas enfermedades es incapaz de sintetizar los alimentos. En los supositorios medicamentosos el fármaco se introduce en la circulación general actuando específicamente sobre un órgano u otro según su acción farmacológica propia.

Generalidades

Los supositorios se componen básicamente del principio activo y el excipiente y deben reunir ciertas características en su fabricación como ser de tamaño y peso específico y fundir a la temperatura corporal en pocos minutos. Además no deben contener burbujas de aire ni tener aristas agudas. Las sustancias incorporadas deben estar uniformemente repartidas. La preparación de los medicamentos administrados por vía rectal puede realizarse por dos métodos:

Método por compresión

La masa se prepara manualmente y se coloca en un aparato donde se comprime para su moldeado accionando un volante contra la pieza que actúa a manera de molde. Los supositorios se extraen de su molde por otro proceso compresivo. Esta técnica presenta la desventaja de que puede quedar aire incluido en el supositorio lo cual afecta la dosificación, los supositorios pueden ser frágiles o de pesos diferentes y el método por compresión además facilita la oxidación de los productos.

Método Industrial

La preparación de supositorios a nivel industrial sigue los siguientes pasos:

- a) *Preparación de la masa.*- supone la fusión del excipiente y la incorporación de los principios activos. La fusión se lleva a cabo en cubas de acero inoxidable, de doble fondo y provistas de termostato y agitador.

Hecha la mezcla se suele pasar a otros recipientes en los que se almacena asegurando la agitación y temperatura necesaria durante la operación de llenado de moldes.

b) *Llenado de moldes.* - una vez preparada la masa, se vierte en los moldes. Esto se hace tomando fracciones de la masa con una cápsula y llenando con ella los moldes o bien directamente de la cuba.

También existen moldes automáticos y semiautomáticos. Actualmente se utilizan tiras plásticas en bobinas de modo que al ser unidas unas con otras conforman celdas preparadas para el llenado. Entre las pruebas que se realizan a los supositorios terminados se encuentran: el control microbiológico, aspecto, homogeneidad, peso, tiempo de fusión, resistencia a la rotura y liberación de principios activos.

Los supositorios se empaquetan perfectamente en tiras de aluminio o de plástico selladas que los protegen y los mantienen separados para que no existan alteraciones al ocurrir reblandecimiento de la masa. Algunos deben ser protegidos en envases de vidrio para evitar su deformación y cambios por alteraciones de temperatura o humedad.

Estas son en general las características más importantes que definen al equipo de proceso farmacéutico utilizado en la fabricación de medicamentos. Una vez conocida su estructura se puede proseguir a establecer los lineamientos generales de calificación que permitan verificar su buen funcionamiento.

C A P I T U L O I I I

PROCEDIMIENTO GENERAL
DE CALIFICACION
DE EQUIPO

PROCEDIMIENTO GENERAL DE CALIFICACION DE EQUIPO

El objetivo que se persigue al evaluar un equipo de proceso consiste en establecer un procedimiento que marque los lineamientos a seguir para el desarrollo de una calificación, o bien, de una validación. Para ello, debe recurrirse a los departamentos que tienen a su cargo cumplir con las expectativas de una buena calificación como son el Departamento de Validación y la Dirección de Operaciones quienes deben facilitar, coordinar y realizar actividades de acuerdo a los planes descritos en los protocolos correspondientes. Las calificaciones o validaciones deben programarse para su realización una vez que ha sido definido, elaborado y autorizado el plan de pruebas en el protocolo correspondiente.

Antes de iniciar con el procedimiento de calificación de un sistema o equipo deben considerarse los siguientes puntos:

1 Evaluar cuáles de las actividades y equipos utilizados en las diversas áreas de la Dirección de Operaciones requieren ser calificados o validados bajo los siguientes criterios:

1.1 Un equipo, área o sistema requiere ser calificado o bien un proceso requiere ser validado cuando su participación dentro de la manufactura de un producto es crítica de manera que variaciones en el mismo, puedan repercutir para la obtención de los estándares de calidad establecidos.

1.2 Todos los productos requieren ser validados, lo cual implica que sus operaciones críticas requieren estarlo también.

2 La definición de la necesidad de calificar o validar se debe tomar de manera conjunta entre los usuarios de los equipos, instalaciones o sistemas y el personal del área de validación. Así mismo se debe elaborar un programa de actividades por parte de validación y darlo a conocer a las áreas involucradas, las cuales deben revisarlo y comentarlo de manera que quede aprobado por ambas partes.

3 Una vez que se ha definido la necesidad de calificar o validar por parte del coordinador a cargo del proyecto, la planeación de las actividades deben:

3.1 Efectuar una pre-calificación al equipo que se requiera evaluar.

3.2 Elaborar el protocolo de acuerdo a un procedimiento establecido.

Quando se pretende realizar un *Plan Maestro de Validación* además de documentar información segura y precisa sobre las actividades del proceso o equipo que se esté validando, constituye una herramienta con múltiples funciones y proporciona un control y una descripción de las condiciones en que se encuentra el sistema. Por lo tanto, el Plan Maestro de Validación es la fuente de información más importante para el personal tanto externo como interno. Al llevar a cabo este Plan se debe seguir un formato básico establecido que involucra la filosofía de validación, la descripción del área, los sistemas, criterios de aceptación, documentación, procedimientos, itinerarios, recursos humanos y anexos como esquemas y diagramas. Estos puntos representan los requisitos básicos que pueden ser incluidos en cualquier proyecto y se consideran suficientes para elaborar una descripción completa del programa. La *filosofía* corporativa es establecida como parte de las guías de validación.

La *descripción del área* constituye otro de los elementos clave en un programa de validación. Esta descripción se completa de la siguiente manera:

DESCRIPCION DE INSTALACION

- Servicios de la planta
- Servicios en el proceso

DESCRIPCION DEL EQUIPO

- Equipo de Auxiliar
- Equipo de Laboratorio

DESCRIPCION DEL EQUIPO DE PROCESO

- Equipo específico del proceso
- Equipo No-específico del proceso

La descripción de la instalación/proceso incluye una descripción breve de la instalación, áreas, equipo y procesos a incorporarse al proyecto. Descripciones detalladas de sistemas de control de los procesos pueden incluirse aquí. Las descripciones incluyen; servicios de ambas plantas y procesos relacionados; equipos utilizados en la facilidad incluyendo equipo auxiliar y equipo de laboratorio (donde sea apropiado). Todo el equipo relacionado con el proceso debe ser descrito e identificado con suficiente detalle para obtener un entendimiento claro de la función y utilización en el proceso. En algunos casos una sección separada es incluida en el Plan Maestro para describir todos los controles de proceso y los sistemas automatizados que se vayan a incluir en el proyecto.

Los *sistemas* a validar o calificar constituyen otro elemento del Plan Maestro. Cada sistema o pieza de equipo debe ser identificada y deben enlistarse sus requisitos indicando además la responsabilidad de los departamentos involucrados para cada actividad. La matriz de validación es el instrumento más utilizado para establecer los requisitos del proyecto por cada sistema.

De esta manera las actividades de calificación de un equipo o sistema se pueden clasificar como:

I CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.)

II CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN (O.Q.)

III CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO O PROCESO (P.Q.)

Es importante señalar que de acuerdo al procedimiento normalizado para efectuar calificaciones de equipo, los lineamientos serán aplicables tanto a la validación prospectiva como a la validación concurrente.

I CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.)

La calificación de instalación determina que el sistema y/o equipo instalado cumpla con los requisitos de los planos de diseño, las especificaciones y las recomendaciones del fabricante.

Se incluye una descripción del sistema o equipo muy detallada y se hace un listado con la siguiente información: nombre del fabricante, número de modelo, capacidad, materiales de construcción y otra información relacionada para cada unidad de equipo de sistema. Las hojas de cotejo utilizadas en la calificación de instalación verifican que el equipo instalado es en realidad el descrito en los documentos de diseño. Por tanto, el diseño también toma parte en el concepto de la calificación.

Calificación de diseño:

- a) Los departamentos involucrados en la calificación deben participar en el análisis del diseño de una nueva instalación o bien en análisis de las características y en la definición de los requisitos a cumplir a fin de considerarse como una instalación o equipo de calidad. Esto debe ser de manera conjunta con el personal involucrado en el proyecto.

- b) La definición de los requisitos a cumplir también aplica a equipos e instalaciones cuyas especificaciones no se encuentran definidas por escrito, aún cuando se trate de equipo e instalación que ya se encuentran en uso.

- c) En esta fase del protocolo, deben quedar comprendidos todos los criterios de calidad que hayan quedado definidos para la instalación o equipo y se deben plantear de la manera más objetiva y concreta posible.

- d) Siempre que sea factible, estos criterios deberán quedar expresados en términos numéricos, a fin de poder evaluar correctamente su cumplimiento.

Procedimiento General de Calificación de Equipo

e) Cuando los criterios puedan ser planteados solamente en términos de atributos, deberá buscarse la manera de convertir dichos atributos a variables medibles. Si se considera que no hay otra alternativa, se puede plantear como atributo.

f) La fase de diseño no cuenta con reporte, sin embargo, los criterios de aceptación definidos en diseño, deben ser retomados en la fase de calificación de instalación.

Cabe mencionar que lo anterior quedará sujeto al criterio del coordinador que se encuentre a cargo del proyecto de calificación.

Para sistemas y/o equipo existentes, la calificación de instalación desarrollará un cúmulo de documentación de ingeniería referente a diseño, mantenimiento e información operacional. Las hojas de cotejo también documentan requisitos específicos de instalación como: listado de presiones, hojas de verificaciones para motores y diagramas. Mucha de esta información debe ser provista por el contratista responsable de la instalación y la misma documenta que el equipo o sistema ha sido propiamente instalado.

El proceso de calificación de instalación verifica que el sistema o equipo ha sido instalado de forma que permita su funcionamiento de acuerdo con su diseño. La calificación también incluye requisitos y documentación sobre la limpieza y preparación química de los sistemas antes de usarse.

De acuerdo con lo establecido, los *lineamientos generales para la calificación de instalación* de un equipo son los siguientes:

Procedimiento General de Calificación de Equipo

- 1.- La calificación de instalación debe ser siempre parte del protocolo de validación para toda instalación, maquinaria y equipo.
- 2.- Contemplar una revisión de todos los servicios requeridos por el sistema, a fin de asegurar que estos son de la calidad establecida en el diseño y que cumplen con las especificaciones correspondientes. Se debe incluir el listado de piezas de reemplazo, así como la información que soporte que el sistema en general se encuentra dentro de los valores requeridos para su operación.
- 3.- Contemplar una revisión de todos los subsistemas que integren el conjunto para asegurar que estos se encuentran correctamente enlazados entre sí y con los diferentes servicios externos que reciban.
- 4.- Incluir la orden de compra (cuando sea posible), los planos y especificaciones de los sistemas, y la maquinaria o equipo involucrado.
- 5.- Incluir copia del programa de mantenimiento preventivo y evidencia de que el programa ha sido ejecutado conforme al plan.
- 6.- Incluir las especificaciones de los materiales de construcción que tengan contacto con el producto.
- 7.- Considerar siempre la calibración de los instrumentos de medición que se empleen para medir cualquier variable que deba cumplir con un límite de especificación.

8.- Siempre que sea factible, los criterios de aceptación deberán quedar expresados en términos numéricos, a fin de poder evaluar correctamente su cumplimiento.

9.- Todos los aspectos mencionados deben quedar documentados en el reporte final del protocolo.

La calificación de instalación de los componentes del sistema y/o equipo tiene que ser completada en su totalidad antes de proseguir con la calificación operacional y con la calificación de desempeño o proceso.

N CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN (O.Q.)

Las pruebas de la calificación de operación están diseñadas para determinar que el equipo o sistema operan según especificaciones y cumplen con los requisitos de diseño para control de los parámetros operacionales. Estas pruebas se realizan antes que el producto actual sea asignado al sistema. En el caso de etapas del proceso, se utilizará un placebo conveniente. Las pruebas de calificación operacional no necesariamente seguirán el proceso ya que están diseñadas para establecer una base para el desempeño y proveer la certeza de que el equipo o sistema opera como debe ser y para corrección de futuros fallos. En el caso de servicios de planta, las pruebas serán realizadas para determinar que el sistema puede proveer el servicio en cargas normales.

Por lo tanto, los *lineamientos generales que corresponden a la calificación de operación* de un equipo o sistema son los siguientes:

Procedimiento General de Calificación de Equipo

- 1.- Las pruebas de calificación operacional, deben diseñarse para establecer una base para el desempeño y poder asegurar que un equipo o sistema opera correctamente. Estas pruebas se realizan antes de que el producto actual sea asignado al sistema.
- 2.- Si los manuales de operación no son lo suficientemente claros en explicar el modo de operación del equipo, es necesario diseñar un formato que lo explique tomando en cuenta todas las variables de control y de respuesta.
- 3.- Siempre que sea factible, los criterios de aceptación deben quedar expresados en términos numéricos, a fin de poder evaluar correctamente su cumplimiento.
- 4.- Dentro de los criterios de aceptación, se debe documentar lo siguiente: el seguimiento de los parámetros operacionales identificados como críticos, la evaluación de secuencias automatizadas, alarmas, actividades interrelacionadas, etc, los cuales deben funcionar repetidamente de acuerdo a la documentación proporcionada por el fabricante.
- 5.- El equipo o sistema debe operar sin falla durante la calificación operacional.
- 6.- Los instrumentos utilizados para indicar y reportar datos de pruebas, deben estar calibrados de acuerdo a procedimientos aprobados con el N.I.S.T (National Institute of Standards and Technology).
- 7.- Una vez obtenidos los intervalos de operación para cada una de las variables de control importantes, se debe determinar el nivel de estabilidad del proceso aplicando análisis estadístico.

- 8.- Una vez concluidas las pruebas de manera satisfactoria, éstas se presentan como conclusiones, incluyendo las principales evidencias de la estabilidad del equipo.
- 9.- Los Procedimientos de Operación del equipo, deben ser desarrollados y aprobados para asegurar la continuidad de la operación dentro de los parámetros validados.
- 10.- Como parte del reporte de esta fase, deben incluirse copias de los Procedimientos de Operación o un listado de los mismos y evidencia del adiestramiento del personal.
- 11.- Se deben cubrir las consideraciones planteadas en el procedimiento correspondiente al manejo de desviaciones a la metodología planteada en un protocolo de calificación.

La calificación de operación de los componentes del equipo o sistema tiene que ser completada antes de la calificación de desempeño o proceso.

III CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO O PROCESO (P.Q)

La calificación de desempeño (P.Q.) se realiza en los pasos críticos del proceso y en los equipos asociados como también a los sistemas y servicios de planta críticos para asegurar la consistencia y/o efectividad del proceso. Un mínimo de tres lotes de producto deben ser evaluados para verificar la consistencia y efectividad del proceso. Los parámetros de producción durante estas corridas pueden variar, donde sea factible para expandir los intervalos de operación aceptados propuestos.

Procedimiento General de Calificación de Equipo

Se debe retar al equipo que trabaja en el límite operacional establecido o por debajo del mismo en parámetros críticos de proceso para obtener una confiabilidad adicional a pesar de la validez de los parámetros establecidos. Una vez que se concluya la calificación de operación de manera satisfactoria, se puede proceder a la *calificación de funcionamiento* de la siguiente manera:

- 1.- Se ajusta el sistema involucrado a los valores óptimos para cada variable, determinados durante la calificación de operación.
- 2.- Efectuar la calificación utilizando los materiales del producto que apliquen.
- 3.- Se da inicio al proceso de acuerdo al protocolo correspondiente durante un mínimo de tres corridas de producción. Durante el seguimiento que se realice, se deben monitorear todos los parámetros críticos que se hayan definido en el plan de pruebas en el protocolo.
- 4.- Los parámetros de funcionamiento de un equipo pueden variar durante los periodos de prueba en donde sea factible, para ampliar los intervalos de operación propuestos.
- 5.- Se debe incluir un reto al equipo en parámetros críticos definidos para obtener una confiabilidad adicional.
- 6.- Durante el tiempo establecido para el seguimiento no deben presentarse fallas significativas que pongan el proceso fuera de control. En caso de haberlas se deben solucionar para reiniciar nuevamente el periodo de seguimiento.

Procedimiento General de Calificación de Equipo

7.- El producto final que se obtenga durante el período de seguimiento, debe alcanzar las especificaciones de Control de Calidad.

8.- Ajustar las variables de proceso al valor definitivo y realizar los cálculos que procedan para determinar la reproducibilidad y la capacidad del equipo, auxiliándose de herramientas tales como histogramas, gráficos de medias y rangos.

9.- Los volúmenes y rendimientos obtenidos en los diferentes pasos del proceso, tienen que estar dentro de los intervalos especificados de producción.

10.- Dentro de los criterios de aceptación, se debe contemplar la evidencia de que el funcionamiento del equipo se desarrolla satisfactoriamente, con base en la estabilidad, reproducibilidad y capacidad del mismo, cumpliendo con los parámetros de operación establecidos en el protocolo, así como con las especificaciones establecidas por Control de Calidad.

11.- Una vez concluida la calificación, la documentación completa y detallada se debe reunir en el reporte de cierre de protocolo de validación, de manera que en cada fase se emita un dictamen individual y una vez que se concluya el estudio, se debe emitir un dictamen global en el cual se establezca la aprobación o el rechazo del equipo. De este dictamen, se envía una copia al usuario del equipo.

12.- Cualquier cambio en las condiciones establecidas y validadas, debe ser efectuado de acuerdo al Procedimiento de Control de Cambios, evaluando el grado de impacto de esta nueva condición en la validación del proceso.

Siguiendo con los elementos que forman parte del Plan Maestro de calificación o validación, se encuentran los *criterios de aceptación* ya mencionados en los lineamientos generales que son utilizados para definir las guías a seguir cuando se efectúan las pruebas de calificación. Debido a su importancia y complejidad se tratan con detalle en el capítulo IV.

Por otra parte, es importante que durante el desarrollo del Plan Maestro, el formato de *documentación* de la corporación, departamento o proyecto se presente bien identificado y de acuerdo a los requisitos establecidos que abarcan principalmente:

- ☞ Especificaciones del proyecto
 - formato de los protocolos
 - formato de los reportes finales
 - formato de los procedimientos
- ☞ Control de cambios
- ☞ Sistemas de archivo

En las especificaciones del proyecto deben incluirse los formatos a seguir durante el desarrollo de los protocolos, las distintas etapas de ejecución del proyecto, los procedimientos y los reportes finales.

De estos documentos, el más importante es el protocolo ya que siempre debe estar presente en las pruebas de calificación efectuadas a un equipo. La elaboración de dichos protocolos sigue reglas y formatos especiales que deben respetarse. Por tanto, sus requisitos se especifican en el siguiente capítulo.

El Control de Cambio de la planta debe ser identificado y también debe incluirse una breve descripción del mismo. Esto puede ser una referencia del programa de identificación de la planta, con alguna descripción del enfoque general del programa. El sistema de validación de archivo que se va a utilizar durante la ejecución del proyecto es establecido en los Requisitos de Documentación. Puede ser el programa general o específico para el proyecto.

Los *procedimientos* al igual que la documentación de referencia deben ser incluidos. Al hablar de procedimiento nos referimos a los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's) que son fundamentales en el éxito del programa de validación o calificación. Esto típicamente es presentado en forma tabular e identifica lo siguiente: nombre del procedimiento, número, fecha de efectividad, fecha de aprobación, número de revisión, etc.

En cada grupo operacional deben existir procedimientos que establezcan su limitación. Estos grupos incluyen: Manufactura, Control de Calidad, Aseguramiento de Calidad, Validación; y para Limpieza, Mantenimiento Preventivo y Calibración los procedimientos deben ser específicos en sus limitaciones e incluirse en los protocolos.

La planeación de un *itinerario* y del uso adecuado de los *recursos* al realizar un programa de validación o calificación es de gran ayuda para completar el proyecto a tiempo. Una de las herramientas más usadas en el itinerario o calendario de actividades es el programa de fechas límites y es muy importante ser flexible en cualquier sistema que se utilice, desglosar las tareas a realizar y simplificar las actividades. Las actividades directamente relacionadas con el itinerario deben permitir un asesoramiento preciso de los recursos requeridos para completar las actividades de validación.

Una vez que los requisitos del plan de trabajo están establecidos para la calificación, se pueden planificar los recursos en conjunto con las actividades del itinerario.

Los anexos o *apéndices* también son de gran utilidad no sólo al llevar a cabo un Plan Maestro sino también para proporcionar información suplementaria. La mayoría incluyen diagramas o esquemas del área, del equipo y de la tubería; y pueden incluirse diagramas de proceso y diagramas ambientales que indiquen el flujo de personal y material durante el proceso.

CAPITULO IV

PROCOLOS

PROTOS

La elaboración de *protocolos* es de gran importancia ya que constituyen un plan de pruebas experimentales y tienen como objetivo demostrar que el equipo de proceso que requiere ser calificado opera en forma eficaz y reproducible. Los protocolos son un requisito de documentación y existen formatos establecidos que deben utilizarse.

El objetivo que se persigue es el de establecer los lineamientos a seguir en la elaboración de un protocolo de calificación. Dichos lineamientos también se aplican al desarrollar un protocolo de validación. El departamento responsable de seguir al pie de la letra este procedimiento es la Dirección de Operaciones y cabe mencionar que existen ciertas condiciones que deben cumplirse al elaborar un protocolo:

- a) Se debe cumplir con las buenas prácticas de documentación
- b) Redactar de una manera clara y concisa.
- c) Tratar un sólo punto en cada párrafo y seguir una secuencia.
- d) Escribir los verbos de las frases en infinitivo. En el caso del objetivo del protocolo, se debe iniciar con el verbo "Demostrar" excepto en el caso de la calificación de diseño, en cuyo caso se debe iniciar con la palabra "Determinar".
- e) Las hojas se numerarán de manera consecutiva, indicando el total para el documento. Se debe ubicar como pie de página en el extremo inferior derecho, la carátula no se numerará, pero se contabilizará para el número total de páginas.

f) Cada hoja deberá tener las iniciales (letras minúsculas) de la persona que elaboró el documento y el nombre del archivo electrónico con que se generó el protocolo. Se debe ubicar como pie de página en el extremo inferior izquierdo (letras minúsculas).

El **FORMATO** a seguir de un protocolo de calificación y/o validación también debe presentar ciertas características. Dicho formato es el siguiente:

- Paquete: Word para Windows, versión vigente.
- Tipo de letra: Para títulos.- Univers Bold tamaño 14
Para subtítulos.- Univers Bold tamaño 12
Para el resto del documento.- Univers sencilla tamaño 12
Para tablas, utilizar Univers de tamaño acorde a la amplitud de la tabla.
- Formato de párrafo: Justificado
- Impresión en hojas con logotipo.

Una vez definidas las condiciones y el formato del protocolo, debe considerarse su estructura.

Estructura del Protocolo:

El protocolo se estructura de las siguientes partes:

- I) Carátula
- II) Objetivo / Sección de firmas

- III) Tabla de contenido
- IV) Desarrollo del contenido

I) La hoja de **CARATULA** debe tener el siguiente contenido:

a) *Título*: Iniciar con la palabra "Calificación" (parte superior de la hoja, en mayúsculas y centrado).

b) *Nombre del equipo*: abajo de la palabra "Calificación" en mayúsculas y centrado.

c) *Código del equipo*: abajo del nombre del equipo y centrado.

d) *Escribir la palabra "Protocolo"*: en la parte media de la hoja en mayúsculas y centrado.

e) *Escribir el código del protocolo* con base al siguiente formato:

Siete (7) caracteres, que se deben ubicar en la parte inferior de la palabra "Protocolo".

- Los dos primeros indican el área que elabora el documento.
- Los tres siguientes indican el número consecutivo del documento.
- Los dos últimos indican el año de emisión.

f) Anotar el nombre de la persona que escribe el protocolo.

g) Escribir la fecha de emisión.

h) Escribir el nombre del Laboratorio completo en el extremo inferior derecho.

[Ver ejemplo en el anexo I]

II) La hoja para sección de **OBJETIVO/FIRMAS** deberá ser impresa en hojas con el logotipo de la empresa y contener los siguientes puntos:

a) Escribir el nombre del protocolo, en la parte superior.

b) Objetivo.

c) Sección de firmas, en donde se incluirán: las firmas de las personas involucradas, anotando ellas mismas su nombre, firma, puesto y fecha.

[Ver ejemplo en el anexo II]

III) La hoja para **TABLA DE CONTENIDO** deberá incluir los siguientes puntos:

a) Escribir el nombre del protocolo, en la parte superior.

b) Como contenido debe incluir:

- ☛ Antecedentes
- ☛ Descripción del proceso
- ☛ Plan de prueba. En este punto se incluirán:
 - * Objetivos
 - * Metodología
- ☛ Criterios de aceptación
- ☛ Tabla de tiempos y responsables
- ☛ Formatos de reporte

- ☛ Bibliografía
- ☛ Anexos

[Ver ejemplo en el anexo III]

IV) En el **DESARROLLO DEL CONTENIDO** se deben considerar los puntos siguientes:

Antecedentes: Definir brevemente la justificación y estudios previos relacionados con el proyecto a desarrollar.

Descripción del proceso: Explicar brevemente el proceso o sistema involucrado, auxiliándose de diagramas de flujo, análisis de riesgo y análisis de variables.

Plan de prueba: Incluir el objetivo y describir a detalle la metodología a seguir en cada una de las etapas que constituyen el estudio (calificación de diseño, de instalación, de operación y de funcionamiento) de acuerdo al procedimiento elaborado al respecto.

Criterios de aceptación específicos: Establecidos para cada prueba.

Tabla de tiempos y responsables: Establecer las actividades generadas en la metodología indicando responsables y fechas programadas de ejecución.

Como último punto debe escribirse la **BIBLIOGRAFIA** consultada correctamente y en la siguiente forma:

Protocolos

- 1.- Autor
- 2.- Título del texto
- 3.- País de la edición
- 4.- Editorial
- 5.- Año
- 6.- Página(s)

1.- Para anotar el *autor*:

- 1.1 Escribir el apellido (no es necesario que todo el apellido se escriba en mayúsculas).
- 1.2 Después del apellido va una coma.
- 1.3 Escribir el nombre del autor.
- 1.4 En caso de que haya dos autores se escribe la letra "y". Si hay tres autores o más se anota el apellido y nombre del primero y se agrega: et al.

2.- *Título*:

- 2.1 Debe ir subrayado o en cursivas.
- 2.2 Si el texto encierra artículos de varios autores, se pone el nombre del autor de ese artículo, luego el título entrecomillado; y se agrega en para citar el título general del texto.

3.- *País*:

- 3.1 Después del título debe ir el país de origen de la Publicación.
- 3.2 En caso de que el país no se encuentre, pero se conozca su origen, se escribe entre dos corchetes. Si el dato no aparece en el texto se acota: [sin lugar].

4.- Editorial:

4.1 La editorial se cita después del país de origen. En caso de carecer de editorial se escribe: [sin editorial].

5.- Año:

5.1 Si se desconoce este dato se acota: [sin año].

6.- Paginación:

6.1 Si se trata de una cita que provenga de una sola página, se acota: p. 8.

6.2 Si la cita abarca varias páginas consecutivas, se escribe: pp. 8-20

6.3 Si la cita se toma de varias páginas: pp. 8, 12, 18

**ELABORACION DE PROTOCOLOS DE CALIFICACION
ANEXO I**

| |
|------------------------------------|
| CODIGO 17-002-1 |
| FECHA EFECTIVA 29-FEB-96 |

CALIFICACION OPERACIONAL

MEZCLADOR DIOSNA

17-002-01

PROTOCOLO

12-087-96

ESCRITO POR:

FECHA DE EMISION:

LABORATORIOS TECNULSA S.A DE C.V.

| | | |
|------------------|-----------------|-------------------|
| ELABORADO | REVISADO | AUTORIZADO |
| FECHA | FECHA | FECHA |

**ELABORACION DE PROTOCOLOS DE CALIFICACION
ANEXO II**

**CODIGO
17 - 002 - 1
FECHA EFECTIVA
29 - FEB - 96**

CALIFICACION OPERACIONAL

OBJETIVO:

SECCION DE FIRMAS:

| NOMBRE / FIRMA | PUESTO | FECHA |
|-----------------------|---------------|--------------|
| _____ | _____ | _____ |
| _____ | _____ | _____ |
| _____ | _____ | _____ |

| | | |
|------------------|-----------------|-------------------|
| ELABORADO | REVISADO | AUTORIZADO |
| FECHA | FECHA | FECHA |

ELABORACION DE PROTOCOLOS DE CALIFICACION
ANEXO III

CODIGO
17-002-1
FECHA EFECTIVA
29-FEB-96

CALIFICACION OPERACIONAL

MEZCLADOR DIOSNA

17-002-01

- ANTECEDENTES
- DESCRIPCION DEL PROCESO
- PLAN DE PRUEBA
- CRITERIOS DE ACEPTACION
- TABLA DE TIEMPOS Y RESPONSABLES
- FORMATOS DE REPORTE
- BIBLIOGRAFIA
- ANEXOS

| | | |
|-----------|----------|------------|
| ELABORADO | REVISADO | AUTORIZADO |
| FECHA | FECHA | FECHA |

CAPITULO V
CRITERIOS
DE
ACEPTACION

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

Los Criterios Generales de Aceptación son utilizados para definir las guías cuando se ejecutan las pruebas de calificación. Estas guías son utilizadas en áreas donde muchos de los sistemas o funciones están envueltas en el marco del programa de validación. Sin embargo, se requiere de ciertos requisitos que profundizan más allá de las necesidades generales de cada sistema. Por esta razón, se ha establecido una división en cuanto a la especificidad de los criterios de aceptación y así se tienen:

- Criterios de Aceptación Generales
- Criterios de Aceptación Específicos.

Criterios de Aceptación Específicos

En cada uno de los criterios es importante ser claro y conciso al establecer los requisitos. Sin embargo el ser demasiado detallado en términos de valores numéricos crea problemas cuando los requisitos del sistema cambian durante el transcurso del diseño y/o la instalación. La mayoría de los Planes Maestros son desarrollados en los comienzos del proyecto. Durante la instalación/construcción, ocurren cambios en el campo que pueden ocasionar problemas durante las pruebas y aceptación. Por tanto, se prefieren requisitos de aceptación generales.

Criterios de Aceptación Generales

Debido a que en la calificación de un equipo de proceso deben considerarse tres aspectos fundamentales que son la calificación de instalación, de operación y de desempeño o proceso, también deben considerarse criterios de aceptación para cada una de ellas.

A. CRITERIOS DE ACEPTACION GENERALES PARA LA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

1) El equipo y/o sistema tiene que ser instalado en cumplimiento con los documentos y dibujos de ingeniería aprobados. esta documentación de diseño tiene que ser obtenida para cada unidad de equipo e incluirla en el archivo de validación. Como mínimo la localización de esta documentación tiene que identificarse. Esta documentación generalmente incluye:

- a) Diagramas de flujo de servicios de planta
- b) Diagramas de tubería e instrumentación
- c) Especificaciones de:
 - equipo
 - ambiente
 - eléctricas
- d) Datos del vendedor
- e) Dibujos de líneas eléctricas, diagramas de lazo y escaleras
- f) Documentación sobre la programación (Software)
- g) Esquemáticos de computadora para el equipo (Hardware)

Criterios de Aceptación

2) La documentación de instalación provista por el contratista será identificada en el protocolo y verificada para ver si es correcta y si está completa durante la fase de calificación. Algunos ejemplos de certificaciones de construcción para la calificación de instalación son:

- ◆ Estructurales / Arquitectónicas
 - Informe de acabado de cuartos
 - Informe de prueba de concreto

- ◆ Tubería
 - Certificación de soldadura
 - Informe de inspección de pruebas de presión

- ◆ Equipo
 - Alineamiento de equipo
 - Informe de aislación de equipo

- ◆ Eléctricas
 - Instalación de equipo mayor eléctrico
 - Pruebas de tierra

- ◆ Sistema de aire acondicionado
 - Instalación de los ductos de aire del proceso
 - Limpieza de los ductos de aire del proceso

Criterios de Aceptación

◆ Instrumentación

- Informe de calibración de los instrumentos
- Inspecciones de instalación del vendedor

3) Toda la documentación identificada como requerida en el protocolo aprobado tiene que obtenerse y archivarse según el sistema de archivo designado en el proyecto.

4) Los equipos e instrumentos tienen que ser descritos claramente de acuerdo al vendedor, modelo, capacidad, material y otra información crítica.

5) La cablearía eléctrica tiene que ser completada de acuerdo a diseño y todos los lazos deben funcionar apropiadamente.

6) Los instrumentos tienen que ser calibrados de acuerdo a procedimientos aprobados por el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST).

7) Los motores, agitadores y bombas tienen que ser identificados según el vendedor, requisitos eléctricos, modelo, potencia, capacidad y tienen que ser verificados para operación apropiada bajo condiciones de no carga.

8) Tuberías y equipo que tengan que operar bajo presión y vacío tienen que ser aprobados y certificados.

9) La limpieza, el drenaje copioso y las pruebas hidrostáticas tienen que documentarse para evidenciar que esté libre de gotereo, sucio y desechos.

Criterios de Aceptación

- 10) La tubería sanitaria tiene que ser descrita en los dibujos isométricos y los sistemas de soldaduras deben ser identificados por números, verificados y documentados al igual que las pendientes de la tubería y los puntos de drenaje. Las válvulas de operación manual deben ser numeradas en los diagramas de tuberías y en el área de trabajo.

- 11) Los dibujos actualizados del equipo deben reflejar los mismos tal y como estaban al momento de comisionar el equipo.

- 12) Los filtros de alta eficiencia (HEPA) para particulado en el aire y la velocidad del aire en las campanas de flujo laminar tienen que ser probados e identificados por personal calificado de acuerdo a un procedimiento recomendado.

- 13) Las copias de las aplicaciones de los programas de los sistemas computarizados de control y los controladores lógicos programables tienen que ser obtenidos y anotados apropiadamente para usarse como referencia en la descripción escrita del proceso y en el diagrama de flujo del sistema. A los programas se les documentará su tipo, fuente, versión y fecha.

- 14) Los componentes del Hardware tienen que ser instalados en cumplimiento con las especificaciones y dibujos.

- 15) Los materiales de construcción tienen que cumplir con las especificaciones establecidas y tienen que ser apropiados para el uso aplicado.

Criterios de Aceptación

16) Debe obtenerse un listado de piezas de reemplazo y lubricantes recomendados por el vendedor del equipo. La verificación de estas piezas tiene que ser documentado.

17) Procedimientos de mantenimiento preventivo de equipo deben ser recomendados por el vendedor. Las fuentes proveedoras de los servicios de planta y los requisitos de los mismos serán identificados.

18) Los requisitos de seguridad serán revisados y aprobados por el Departamento de Seguridad.

19) Equipos que han sido previamente calificados requieren solamente una auditoría de la instalación. La documentación establecerá que la unidad ha sido instalada en cumplimiento con los requisitos del fabricante y las especificaciones del diseño.

B. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN GENERALES PARA LA CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN

1) Toda prueba requerida tiene que llevarse a cabo de acuerdo a los protocolos y procedimientos aprobados que apliquen.

2) Los parámetros operacionales identificados como críticos tienen que ser rastreados y mantenidos dentro del límite de los intervalos establecidos. Deben además estar documentados ya que representarán los intervalos operacionales globales para cada unidad.

Criterios de Aceptación

16) Debe obtenerse un listado de piezas de reemplazo y lubricantes recomendados por el vendedor del equipo. La verificación de estas piezas tiene que ser documentado.

17) Procedimientos de mantenimiento preventivo de equipo deben ser recomendados por el vendedor. Las fuentes proveedoras de los servicios de planta y los requisitos de los mismos serán identificados.

18) Los requisitos de seguridad serán revisados y aprobados por el Departamento de Seguridad.

19) Equipos que han sido previamente calificados requieren solamente una auditoría de la instalación. La documentación establecerá que la unidad ha sido instalada en cumplimiento con los requisitos del fabricante y las especificaciones del diseño.

B. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN GENERALES PARA LA CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN

1) Toda prueba requerida tiene que llevarse a cabo de acuerdo a los protocolos y procedimientos aprobados que apliquen.

2) Los parámetros operacionales identificados como críticos tienen que ser rastreados y mantenidos dentro del límite de los intervalos establecidos. Deben además estar documentados ya que representarán los intervalos operacionales globales para cada unidad.

Criterios de Aceptación

- 3) Secuencias automatizadas, alarmas, marcadores de tiempo y actividades entrelazadas tienen que funcionar repetidamente en acuerdo con la documentación de diseño.
- 4) El equipo tiene que operar sin fallas durante la calificación operacional y funcionar repetidamente bajo condiciones ambientales con resultados aceptables en todo momento.
- 5) Para equipo controlado mediante controlador lógico programable no deben observarse cambios de estado a los definidos en el programa. Los lazos de los instrumentos tienen que ser verificados.
- 6) Los instrumentos utilizados para indicar y reportar los datos obtenidos en las pruebas requeridas por el protocolo tienen que estar calibrados de acuerdo a procedimientos aprobados.
- 7) Los Procedimientos Normalizados de Operación tienen que ser desarrollados y aprobados para asegurar la continuidad de la operación dentro de los parámetros validados y tienen que describir correctamente los procedimientos de operación y limpieza.
- 8) La documentación usada en las operaciones de limpieza tiene que demostrar que el equipo es limpiado y queda listo para ser utilizado por el próximo grupo de trabajo.

**C. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN GENERALES PARA LA CALIFICACIÓN
DE DESEMPEÑO O PROCESO**

- 1) Se efectuarán un mínimo de tres corridas de producción para cada proceso o producto sin pasos duplicados. Los pasos del proceso serán rastreados y los datos obtenidos serán revisados y comparados con los parámetros especificados. Los datos de estas corridas serán evaluados para asegurarnos que el equipo se desempeña correctamente.
- 2) Los datos serán observados sobre corridas de pruebas con el propósito de determinar la reproducibilidad. Todos los requisitos específicos de la calificación de proceso tienen que ser alcanzados durante todas las corridas de prueba.
- 3) Los parámetros operacionales críticos tienen que ser identificados y rastreados; y tienen que ser mantenidos dentro de los límites establecidos.
- 4) Todas las pruebas requeridas se conducirán de acuerdo a protocolos y procedimientos aprobados que apliquen.
- 5) Los instrumentos utilizados para indicar y reportar los datos obtenidos en las pruebas requeridas por el protocolo tienen que estar calibrados de acuerdo a procedimientos aprobados.
- 6) Las diversas unidades de equipo tienen que integrarse para operar como un sistema y proveer un flujo continuo del producto durante la operación.

Criterios de Aceptación

- 7) Los sistemas de control tienen que alcanzar los requisitos funcionales de la secuencia de lote y el control de proceso para los pasos automatizados del proceso.
- 8) Los volúmenes y los rendimientos obtenidos en los diferentes pasos del proceso tienen que estar dentro de los intervalos especificados.
- 9) El producto final producido durante tres corridas de lote exitosas tienen que alcanzar todas las especificaciones de Control de Calidad.
- 10) Las pruebas internas del proceso requeridas por el Procedimiento Normalizado de Operación para análisis tienen que demostrar que se encuentran dentro de los intervalos especificados.
- 11) La calificación de desempeño o proceso se efectuará utilizando materiales que apliquen.
- 12) La materia prima crítica utilizada en estos procesos tiene que cumplir con las especificaciones de Control de Calidad y será identificada en los protocolos individuales de calificación de proceso. Se usará un suplidor para proveer la certeza de que el producto producido usando esta materia cumple consistentemente con las especificaciones.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

El objetivo que se persigue al evaluar un equipo no sólo consiste en comprobar su correcto funcionamiento sino también en determinar el estado de aquellas variables externas que se encuentran relacionadas con él y que puedan afectar o alterar su trabajo. Cabe señalar que los límites establecidos para esa calificación dependerán del trabajo realizado y del proceso para el cual el equipo ha sido diseñado. De esta manera, los lineamientos de calificación y los criterios de aceptación podrán variar si así lo requiere el proceso.

Cabe mencionar que el formato diseñado para la elaboración de protocolos proporciona una guía general cuando se requiere documentar la calificación pero puede ser modificado de acuerdo a las necesidades de cada sistema y a la forma de trabajar de cada empresa. La organización de un itinerario y el desarrollo de un programa detallado basado en las Buenas Prácticas de Manufactura permitirán realizar una completa evaluación, acción que se verá reflejada en las condiciones en que se encuentre el equipo de acuerdo a las necesidades de ajuste y mantenimiento que se requieran en la calificación.

Es importante considerar que las actividades de calificación deberán siempre seguir un orden establecido y cada una de ellas debe ser completada en su totalidad antes de proseguir con la siguiente. Los criterios de aceptación deben incluir todas las variables que se relacionen con el equipo y deben sugerir soluciones para cada situación.

Conclusiones

La calificación de equipo constituye uno de los elementos clave del proceso de validación los cuales en conjunto proporcionan la certeza de que los equipos y sistemas cumplen con las expectativas de cada empresa. El buen funcionamiento de los equipos y la organización de la documentación reflejan el cumplimiento de la filosofía corporativa.

G L O S A R I O

GLOSARIO

Calibración .- Es el método científico que se usa para demostrar la precisión, reproducibilidad y exactitud de cualquier instrumento de medición de variables.

Calidad .- Es una serie de sistemas integrados de producción que se llevan a cabo para asegurar y garantizar que el producto cumple con los requerimientos establecidos y proporciona una confianza adecuada para su uso.

Calificación .- Metodología diseñada con la finalidad de comparar las características físicas y operacionales de un sistema, área o equipo contra especificaciones previamente definidas.

Calificación de diseño (D.Q.) .- Proceso a través del cual se definen las especificaciones que requiere cumplir una instalación, operación o equipo para obtener un producto final con las características establecidas por el usuario.

Calificación de funcionamiento (P.Q.) .- Proceso a través del cual se evalúa el funcionamiento global del proceso con la finalidad de determinar su capacidad, estabilidad y reproducibilidad bajo condiciones ya controladas.

Calificación de instalación (I.Q.) .- Proceso a través del cual se compara la situación real de la instalación de un sistema o equipo contra lo definido como condición óptima en la calificación de diseño y lo indicado por el fabricante.

Calificación Operacional (O.Q.) .- Proceso a través del cual se evalúa si los elementos de operación de un equipo o sistema funcionan de manera satisfactoria. Es en esta fase donde se definen los intervalos óptimos para el desarrollo de cualquier operación.

Contaminación.- Es la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables en un producto. Consiste en alterar nocivamente una sustancia por efecto de residuos procedentes de otra actividad o por la presencia de determinados gérmenes microbianos.

Especificación .- Es la descripción de cada material, sustancia y/o producto que incluye la definición de todas sus propiedades o características, con las tolerancias de variación de los parámetros de calidad así como la descripción de todas las pruebas y análisis utilizados para determinar dichas propiedades.

Exactitud .- Es el término que permite conocer la confiabilidad y efectividad de una medición realizada de acuerdo a una metodología específica (la exactitud se corrige con la calibración). Es la concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y un valor de referencia.

Placebo .- Medicamento sin valor terapéutico alguno.

Potencia .- Es la actividad biológica del producto expresada en términos de unidades comparada con una sustancia farmacéutica de referencia.

Prácticas Adecuadas de Manufactura .- Conjunto de normas y actividades relacionadas entre sí destinadas a garantizar que los productos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas para su uso.

Pre-calificación .- Evaluación que se efectúa a un equipo, proceso, sistema o instalación con el propósito de determinar si se encuentra en condiciones de ser calificado o en su caso validado.

Precisión.- Es el término que permite conocer la confiabilidad y efectividad de una medición realizada de acuerdo al instrumento utilizado y sus características inherentes.

Procedimiento .- Documento que establece la realización y la evolución de un proyecto. Un procedimiento registra los límites de un programa.

Proceso de Manufactura .- Son todas las operaciones que intervienen en la elaboración de un medicamento. Se pueden agrupar de la manera siguiente:

- **Fabricación:** Todas las operaciones necesarias para elaborar un producto hasta la fase de granel previa a su envasado.
- **Acondicionamiento:** Todas las operaciones necesarias para envasar y empacar el producto hasta llegar a la presentación final para su conservación, almacenamiento y distribución.

Protocolo .- Plan de pruebas experimentales diseñado para demostrar que un proceso o equipo opera de manera eficaz y reproducible.

Pureza .- Es el grado en el cual las materias primas, los graneles y los productos terminados están exentos de materiales extraños.

Sistemas auxiliares .- Son aquellos sistemas destinados a proporcionar una operación adicional al equipo de proceso asegurando así su correcto funcionamiento.

Validación .- Es el método científico, que proporciona la evidencia documental para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de cualquier operación o proceso (el proceso se encuentra bajo control). Es la evaluación estadística para garantizar que un proceso, método, equipo o proveedor son de calidad.

Validación Concurrente .- Es la validación desarrollada sobre un proceso que ya se encuentra en uso.

Validación de proceso .- 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.

Validación Prospectiva .- Es la evidencia documentada realizada antes de que el producto salga al mercado que demuestre que las operaciones se encuentran bajo control (aplicable a nuevos productos, reformulaciones o cambio de equipo). La validación prospectiva incluye aquellas consideraciones que deberán hacerse antes de que un producto totalmente nuevo es introducido por una compañía o cuando existe un cambio en el proceso de manufactura que pudiese afectar las características del producto tales como uniformidad e identidad.

Validación Retrospectiva .- Es la validación que se lleva a cabo partiendo del análisis de datos históricos de un proceso que ya se encuentra en marcha o de un producto que ya se encuentra en el mercado.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- ♣ CIPAM. Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéutica. 3a.edición. México. 1989.
- ♣ Iachman, Leon *et al.* The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Third edition. Philadelphia. Ed. Lea & Febiger. 1986.
- ♣ Loftus, B y Nash, R. Pharmaceutical Process Validation. Ed. Marcel Dekker. New York. 1984.
- ♣ Secretaría de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Quinta edición. México. 1988
- ♣ Carleton, F y Agalloco, J. Validation of Aseptic Processes. Ed. Marcel Dekker. New York. 1986.
- ♣ CIPAM. Guía de buenas prácticas de manufactura para la fabricación de farmoquímicos. 3a. edición. México, D.F. 1990.
- ♣ Helman, José. Farmacotecnia Teórica y Práctica. México. Ed. CECSA. 1989.

Bibliografía

- ♣ AFM. Comité de Redacción de Guías Generales de Validación. México. 1994.

- ♣ Academic Press Dictionary of Science and Technology. Ed. Academic Press. 1994.

- ♣ Promeco, S.A de C.V. Manual de Validación. 1994.

- ♣ Harold Baseman. How to develop Validation Protocols. FDA course. 1995.

- ♣ Raytheon Catalytic. Master Planning and Management of Validation. FDA course. 1995.

- ♣ Raytheon Catalytic. Curso: Plan Maestro de Validación. 1995.

- ♣ Wells, James y Rubinstein, Michael. Pharmaceutical Technology: tableting technology
Volume 2. Great Britain. Ed. Ellis Horwood. 1993.

- ♣ Lieberman, Herbert and Laclman, Leon. Pharmaceutical Dosage Forms: tablets.
Volume 1. New York. Ed. Marcel Dekker. 1989.