

33
zej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"

DESARROLLO E IMPLEMENTACION DE
PLANES MAESTROS DE VALIDACION EN
LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

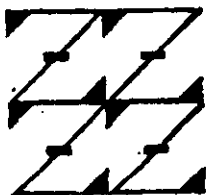
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

JESUS ALEJANDRO RUISECO NOCETTI

U N A M
ZARAGOZA



LO HUMANO
ES
DE NUESTRA REFLEXION

TESIS

FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D.F.

ENERO 1999

271058



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO

PRESIDENTE: Q.F.B. MAURO ARRIETA SANCHEZ

VOCAL: Q.F.B. MA. EUGENIA LINARES AGUIRRE

SECRETARIO: Q.F.B. RAMON RODRIGUEZ HERNANDEZ

SUPLENTE: Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LOPEZ

SUPLENTE: Q.F.B. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTINEZ

ESTE TRABAJO FUE REALIZADO EN:

FARMACEUTICOS LAKESIDE SA DE CV

EN EL DEPARTAMENTO DE VALIDACION

BAJO LA DIRECCION DE LA Q.F.B. MARIA EUGENIA LINARES AGUIRRE

DEDICATORIAS

Con admiración, cariño y respeto:

A MIS PADRES:

† José María Ruiseco Medina
Concepción Nocetti Lanzi

Por darme la oportunidad de trascender gracias al legado educativo que me brindaron.

Por su orientación, cariño, apoyo y comprensión ¡GRACIAS!.

A MIS HERMANOS Y CUÑADOS:

Alma Leticia, José María, Concepción Victoria, Victoria Patricia y Héctor Armando Ruiseco Nocetti.
Elías Tercero, Aída Ilizaliturri, Antonio Díaz, Delfino Ramos, Bárbara Benitez.

Por el apoyo y cariño que siempre me han brindado.

A MIS SOBRINOS:

Para que un futuro no muy lejano sepan apreciar y aprovechar al máximo la oportunidad que tienen de estudiar.

A TONY MI:

Por ser parte de mi vida y motivo de mi superación.

AL I.B.Q. PEDRO DAVID CASTAÑEDA L:

Por su gran calidad humana, confianza y apoyo ¡GRACIAS!.

A MIS COMPAÑEROS:

A mis compañeros de trabajo internos, externos y consultores.

Por su contribución e interés en el presente trabajo.

A LA INDUSTRIA FARMACEUTICA Y/O SIMILAR EN MEXICO:

Por su contribución y apoyo ¡GRACIAS!.

A MIS COMPAÑEROS DE ANTAÑO:

Adriana, Julieta, Claudia, José Luis y David.

Por las cosas que vivimos y por el gran equipo que formamos.

AGRADECIMIENTOS

A mis sinodales por su buena disposición y cooperación durante la revisión del presente trabajo.

A la Q.F.B. Ma. Eugenia Linares Aguirre y al Q.F.B. Ramón Rodríguez Hernández por la dirección y asesoramiento brindado.

Al Q.F.B. Enrique Vargas por su ayuda durante la aplicación del cuestionario diagnóstico.

Al Ing. Carlos E. Millán y a su esposa Adriana por todas las atenciones que tuvieron para conmigo.

A mis compañeros y amigos de trabajo que se encuentran embebidos en el fascinante mundo de la Validación: Gerardo Cuero, Ciro Salazar, Mariano Reyes, Francisco Cortes, Enrique Zamora, Elizabeth González, Leticia Arjona, Roberto Linares, Ramón Mejía, Alberto Camacho, Martha Sandoval, Oscar Mendoza y Jorge García. ¡GRACIAS!

A la Familia Reyes Martínez (Sra. Carmen, Luis Gerardo, Luis Manuel, Luis Alberto, Verónica, Barbara y parientes) por todas las atenciones que han tenido para conmigo.

A todos mis compañeros de trabajo por ser un ejemplo de dedicación y perseverancia.

A Julia E. Morfín, Dolores Cerón, Carlos Millán, Juan Flores, Agustín Estrada, Leticia Garcidueñas, Ramiz Roldan, Ladislao Segura y Enrique Díaz por su gran calidad humana e interés por que se culminara el presente trabajo.

A Pedro Aponte, Víctor Batista y al Dr. Fritz Demmer por su gran amistad y apoyo técnico que me brindaron.

A Farmacéuticos Lakeside SA de CV, por darme la oportunidad de desarrollar el presente trabajo.

A la incesante búsqueda del conocimiento.

A Dios

**“ EMPIECE POR APRENDER PRECISAMENTE QUE HACE SU
EMPRESA Y COMO LO HACE; SOLO ENTONCES PODRA
PERCIBIR CUALES SON SUS NECESIDADES ”.**

TABLA DE CONTENIDO

I.	INTRODUCCION.....	1
II.	FUNDAMENTACION DEL TEMA	4
	A. CARACTERISTICAS DE LA EMPRESA BAJO ESTUDIO	4
	B. ANTECEDENTES HISTORICOS DE LA VALIDACION	6
	C. EL PARADIGMA DE LA VALIDACION.....	11
	D. EL PROCESO ADMINISTRATIVO	14
	E. EL CICLO DE VIDA DE LA VALIDACION	18
	1. DISEÑO DEL PRODUCTO.....	18
	2. DISEÑO CONCEPTUAL.....	19
	3. DISEÑO FUNCIONAL.....	20
	4. INGENIERIA BASICA O PRELIMINAR.....	20
	5. INGENIERIA A DETALLE	20
	6. REVISION O VALIDACION DEL DISEÑO	21
	7. CONSTRUCCION/VALIDACION (IQ, OQ Y PQ).....	21
	8. MANTENIMIENTO DE LA VALIDACION.....	22
	F. PLAN MAESTRO DE VALIDACION.....	23
	1. PROPOSITO Y DEFINICIONES	23
	2. TESTIMONIOS BIBLIOGRAFICOS SOBRE LA TENDENCIA REGU- LATORIA DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA Y/O SIMILAR HACIA EL USO DE PLANES MAESTROS DE VALIDACION.....	25

3. ELEMENTOS, ACTIVIDADES Y OPCIONES DE VALIDACION	
IMPLICADAS EN UN PLAN MAESTRO	28
4. REQUERIMIENTOS PARA EL DESARROLLO DE PLANES	
MAESTROS DE VALIDACION	29
5. CONTENIDO TIPICO DE UN PLAN MAESTRO DE VALIDACION	31
6. MODELOS EMPLEADOS PARA EL DESARROLLO DE PLANES	
MAESTROS DE VALIDACION EN LA INDUSTRIA FARMACEU-	
TICA	36
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	39
IV. OBJETIVOS	40
V. HIPOTESIS	41
VI. MATERIAL Y EQUIPO	42
VII. METODO	43
1. PLANEACION	43
2. ORGANIZACION	44
3. EJECUCION	45
4. CONTROL	46

VIII. RESULTADOS	47
A. FASE I " VALIDACION DE INSTALACIONES Y SISTEMAS CRITICOS "	48
1. DESARROLLO	48
2. IMPLEMENTACION/EJECUCION	50
B. FASE II " EQUIPOS Y PROCESOS "	67
1. DESARROLLO	67
2. IMPLEMENTACION/EJECUCION	69
C. FASE III " VALIDACION DE LIMPIEZA "	86
1. DESARROLLO	86
2. IMPLEMENTACION/EJECUCION	88
D. CUESTIONARIO APLICADO A LA INDUSTRIA FARMACEUTICA EN MEXICO " NACIONAL Y TRANSNACIONAL "	91
IX. DISCUSION DE RESULTADOS	106
X. CONCLUSIONES	111

XI.	RECOMENDACIONES.....	114
XII.	ANEXOS.....	115
	ANEXO No. 1 EJEMPLOS DE REQUERIMIENTOS SOLICITADOS A PROVEEDORES DE EQUIPOS Y SISTEMAS	116
	ANEXO No. 2 EJEMPLOS DE CONTENIDO PARA PROTOCOLOS Y REPORTES DE VALIDACION	129
	ANEXO No. 3 EJEMPLOS DE MECANISMOS DE PROGRAMACION	132
	ANEXO No. 4 EJEMPLO DE FORMATO DE REGISTRO DE INFORMACION	137
	ANEXO No. 5 EJEMPLO DE CONTENIDO DE UN PLAN MAESTRO DE VALIDACION INTEGRADO	143
	ANEXO No. 6 FORMATOS DE REGISTRO PARA LA CALIFICACION DE INSTALACIONES Y ACABADOS	146
	ANEXO No. 7 CUESTIONARIO APLICADO A LA INDUSTRIA FARMACEUTICA Y/O SIMILAR.....	149
	ANEXO No. 8 EJEMPLO DE CONTENIDO DE UN RESUMEN GENERAL DE VALIDACION.....	153
XIII.	GLOSARIO DE TERMINOS.....	155

XIV. ABREVIATURAS 163

XV. BIBLIOGRAFIA..... 164

TABLA DE CUADROS

Cuadro No. 1 EVOLUCION CRONOLOGICA DE LA VALIDACION EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA	9
Cuadro No. 2 FASES, ETAPAS Y ELEMENTOS QUE CONSTITUYEN EL PROCESO ADMINISTRATIVO	15
Cuadro No. 3 ELEMENTOS Y ACTIVIDADES IMPLICADAS EN UN PLAN MAESTRO DE VALIDACION.....	28
Cuadro No. 4 METODOLOGIA EMPLEADA DURANTE EL DESARROLLO E IMPLEMENTACION DE PLANES MAESTROS DE VALIDACION PARA “ PLANTA 2 ”	46
Cuadro No. 5 ALCANCE DE LA CALIFICACION PARA LA FASE I DEL PLAN MAESTRO DE VALIDACION (INSTALACIONES, ACABADOS Y SISTEMAS CRITICOS).....	48
Cuadro No. 6 DISTRIBUCION DE CUARTOS IMPLICADOS EN LA CALIFICACION DE INSTALACIONES Y ACABADOS POR MODULO.....	51
Cuadro No. 7 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DE LAS INSTALACIONES Y ACABADOS.....	51
Cuadro No. 8 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DE INSTALACION DEL SISTEMA DE SUMINISTRO DE AIRE AMBIENTAL (HVAC).....	52

Cuadro No. 9 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DE OPERACION DEL SISTEMA DE SUMINISTRO DE AIRE AMBIENTAL (HVAC).....	53
Cuadro No. 10 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DEL DESEMPEÑO DEL SISTEMA DE SUMINISTRO DE AIRE AMBIENTAL (HVAC).....	53
Cuadro No. 11 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DEL DESEMPEÑO DEL SISTEMA DE AIRE COMPRIMIDO	58
Cuadro No. 12 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DE INSTALACION DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO Y PURIFICACION DE AGUA (OSMOSIS INVERSA) Y RED DE DISTRIBUCION.....	60
Cuadro No. 13 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DE OPERACION DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO Y PURIFICACION DE AGUA (OSMOSIS INVERSA) Y RED DE DISTRIBUCION.....	60
Cuadro No. 14 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DEL DESEMPEÑO DEL SISTEMA DE PRETRATAMIENTO Y PURIFICACION DE AGUA (OSMOSIS INVERSA) Y RED DE DISTRIBUCION.....	61
Cuadro No. 15 SISTEMAS COMPUTARIZADOS Y PROTOCOLOS EMPLEADOS PARA LLEVAR A CABO LA VALIDACION DE COMPUTADORAS Y PLC'S	64

Cuadro No. 16 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DE INSTALACION DE COMPUTADORAS Y PLC'S.....	64
Cuadro No. 17 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DE OPERACION DE COMPUTADORAS Y PLC'S.....	65
Cuadro No. 18 DOCUMENTOS GENERADOS DE LAS ACTIVIDADES DE VALIDACION INTEGRADAS EN EL PLAN MAESTRO FASE I.....	65
Cuadro No. 19 ALCANCE DE LA CALIFICACION PARA LA FASE II DEL PLAN MAESTRO DE VALIDACION	67
Cuadro No. 20 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DE INSTALACION DE EQUIPOS Y PROCESOS DE FABRICACION DE PRODUCTOS SOLIDOS ORALES.....	72
Cuadro No. 21 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DE OPERACION DE EQUIPOS Y PROCESOS DE FABRICACION DE PRODUCTOS SOLIDOS ORALES.....	73
Cuadro No. 22 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DEL DESEMPEÑO DE EQUIPOS Y PROCESOS DE FABRICACION DE PRODUCTOS SOLIDOS ORALES.....	74

Cuadro No. 23 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DEL DESEMPEÑO DE EQUIPOS Y PROCESOS DE FABRICACION DE PARENTERALES	78
Cuadro No.24 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DEL DESEMPEÑO DE EQUIPOS Y PROCESOS DE PREPARACION Y LLENADO DE LIQUIDOS ORALES.....	80
Cuadro No. 25 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DEL DESEMPEÑO DE EQUIPOS Y PROCESOS DE ACONDICIONADO.....	84
Cuadro No. 26 DOCUMENTOS GENERADOS DE LAS ACTIVIDADES DE VALIDACION INTEGRADAS EN EL PLAN MAESTRO FASE II.....	85
Cuadro No. 27 CRITERIOS EMPLEADOS PARA LLEVAR A CABO LA VALIDACION DE LIMPIEZA COMO PARTE DEL PLAN MAESTRO FASE III.....	86
Cuadro No. 28 RELACION DE PRUEBAS PARA LA VALIDACION DE LIMPIEZA EN LOS EQUIPOS.....	89
Cuadro No. 29 DOCUMENTOS GENERADOS DE LAS ACTIVIDADES DE VALIDACION INTEGRADAS EN EL PLAN MAESTRO FASE III.....	89

TABLA DE FIGURAS

Figura No. 1 VISTA PANORAMICA DE LAS INSTALACIONES DE FARMA- CEUTICOS LAKESIDE EN TOLUCA ESTADO DE MEXICO.....	5
Figura No. 2 EJEMPLO DE LA APLICACION DEL CICLO DE VIDA DE LA VALIDACION A UN PROYECTO FDA	22
Figura No. 3 RELACION DE UNIDADES MANEJADORAS DE AIRE, CUAR- TOS Y FLUJOS LAMINARES A LOS QUE DAN SERVICIO	54
Figura No. 4 RELACION DE COLECTORES DE POLVOS Y CUARTOS A LOS QUE DAN SERVICIO.....	56
Figura No. 5 SISTEMA DE AIRE COMPRIMIDO DE LA PLANTA.....	57
Figura No. 6 SISTEMA DE PRETRATAMIENTO Y PURIFICACION DE AGUA (OSMOSIS INVERSA)	59
Figura No. 7 SISTEMA DE PURIFICACION DE AGUA (DESTILADOR DE MULTIPLE EFECTO)	62
Figura No. 8 SISTEMA DE GENERACION DE VAPOR LIMPIO	63
Figura No. 9 PROCESO DE COMPRESION DIRECTA Y EQUIPO INVOLU- CRADO	70
Figura No. 10 PROCESO DE GRANULACION VIA HUMEDA Y EQUIPO INVOLUCRADO	71
Figura No. 11 PROCESO DE LLENADO DE LIQUIDOS CON ESTERILIZA- CION TERMINAL Y EQUIPO INVOLUCRADO	75

Figura No. 13 PROCESO DE LLENADO ASEPTICO DE POLVOS Y EQUI- PO INVOLUCRADO	77
Figura No. 14 PROCESO DE PREPARACION Y LLENADO DE LIQUIDOS ORALES	79
Figura No. 15 PROCESO DE ACONDICIONADO EN BLISTER DE FOR- MAS DE DOSIFICACION SOLIDA Y EQUIPO INVOLUCRA- DO.....	81
Figura No. 16 PROCESO DE ACONDICIONADO EN FRASCO DE FOR- MAS DE DOSIFICACION SOLIDA Y EQUIPO INVOLUCRA- DO.....	82
Figura No. 17 PROCESO DE ACONDICIONADO EN FRASCO DE POLVOS DE DOSIFICACION ORAL Y EQUIPO INVOLUCRADO	83
Figura No. 18 CANTIDAD DE EMPRESAS INVOLUCRADAS EN EL CUES- TIONARIO DIAGNOSTICO	91

I. INTRODUCCION.

En los últimos 35 años la Industria Farmacéutica en la mayoría de los países a nivel mundial, ha venido adoptando e implementando controles cada vez más minuciosos para la fabricación de medicamentos. Dicho control se ha originado con la experiencia debido a la participación dinámica de las Industrias en el ramo y Organismos Regulatorios dedicados a verificar el cumplimiento de los estándares y especificaciones involucrados en la fabricación de Medicamentos. Una de las más conocidas regulaciones que ha tenido mayor impacto son las llamadas " Buenas Prácticas de Manufactura Actuales¹ " (cGMP, por sus siglas en ingles " Current Good Manufacturing Practices ") dadas a conocer por primera vez en los Estados Unidos por la FDA (Food and Drug Administration), las cuales describen los requerimientos mínimos para la fabricación de medicamentos. (39)

Es un requerimiento de cGMP, que cada compañía Farmacéutica identifique que actividades de Validación son requeridas para confirmar el control que se tiene de aquellos aspectos o variables críticas detectadas dentro de sus operaciones y procesos de fabricación, que puedan alterar los atributos de calidad de sus medicamentos **Identidad, Pureza, Potencia y Seguridad.** (23)

La ejecución de dichas actividades deben hacerse bajo la premisa de contar como mínimo con un programa de Validación cuidadosamente preparado y autorizado, a través del cual, se le dé seguimiento a las actividades de calificación y/o verificación de manera lógica, cubriendo todos los aspectos o variables críticas identificadas dentro de las operaciones o procesos de fabricación. (23)

El Programa de Validación de una compañía debe estar claramente definido y documentado en un **Plan Maestro de Validación.** (23)

Un **Plan Maestro de Validación** es un documento aprobado que describe de manera general y con palabras claras y concisas la filosofía, expectativas, intensiones, enfoques y métodos usados durante el esfuerzo de Validación. (23)

¹ En México el término empleado es Prácticas Adecuadas de Manufactura " PAM's ".

En un Plan Maestro de Validación se consideran los siguientes puntos claves: (23)

- a) Identificar cuales operaciones o procesos están sujetos a Validación.
- b) Definir la naturaleza y los límites esperados de las pruebas aplicadas para cada operación o proceso.
- c) Dar una visión general de los procedimientos de prueba y protocolos requeridos para llevar a cabo la Validación.
- d) Describir las responsabilidades del grupo interdisciplinario.
- e) Definir las responsabilidades y requerimientos para documentar durante la ejecución de protocolos los reportes del trabajo realizado y los resultados obtenidos.

Los **Planes Maestros de Validación** sirven para muchos fines, entre los cuales se encuentran: (23)

- a) Familiarización con el alcance de la Validación y fines de capacitación.
- b) Introducción al proyecto y familiarización para las agencias regulatorias Nacionales e Internacionales.
- c) Base para el Programa de Validación y Seguimiento.
- d) Guía para la revisión, actualización y emisión de los procedimientos básicos.
- e) Planeación de los recursos.

La Industria Farmacéutica en México, ya sea de capital Nacional o Extranjero con el afán de ser más competitiva ha ido incorporando como parte de sus políticas y lineamientos el desarrollo de **Planes Maestros de Validación**, debido a que en la actualidad existe una tendencia regulatoria muy marcada y testimonios que indican que el desarrollo de **Planes Maestros de Validación** están siendo incorporados como una práctica común en la Industria Farmacéutica tanto de los de Estados Unidos como de algunos países de Europa.

Aun sin que este fuera un requerimiento regulatorio que la FDA pidiera para la comercialización de medicamentos en los Estados Unidos o instancia regulatoria de cada país, se considera una valiosa herramienta administrativa para englobar y conjuntar toda la información concerniente a la Validación de proyectos nuevos, proyectos ya existentes o remodelaciones en una Industria Farmacéutica o similar.

El trabajo desarrollado se enfocó a cubrir de manera global los aspectos involucrados en el desarrollo e implementación de **Planes Maestros de Validación** en la Industria Farmacéutica con base a la experiencia adquirida en Farmacéuticos Lakeside SA de CV, durante la construcción de sus Instalaciones Farmaceuticas en Toluca, Estado de México denominadas Planta 2 y la implementación de sus correspondientes Planes Maestros de Validación, durante el periodo comprendido entre 1995-1997. En el presente trabajo queda documentada la experiencia adquirida, la cual puede ser útil como guía para la generación de modelos particulares en la Industria Farmacéutica.

II. FUNDAMENTACION DEL TEMA.

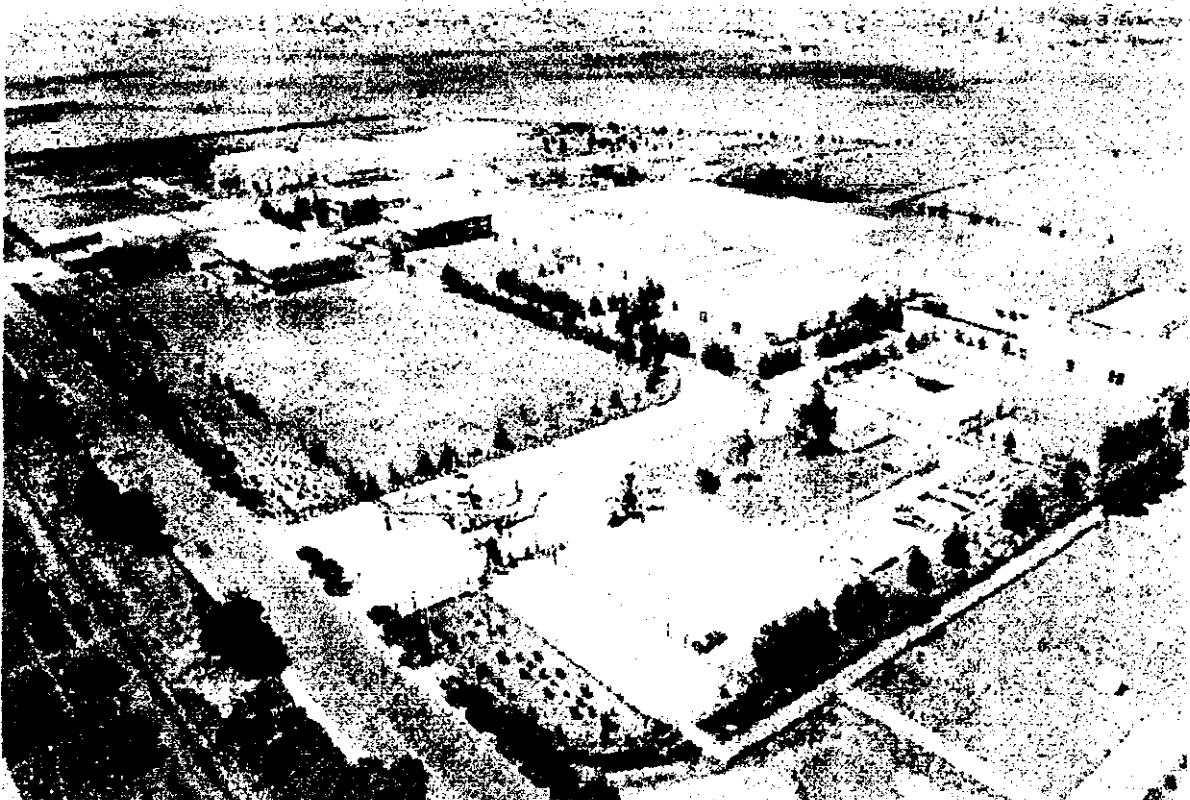
A. CARACTERISTICAS DE LA EMPRESA BAJO ESTUDIO.

Desde hace más de 50 años Farmacéuticos Lakeside no sólo es líder en el mercado de la salud en México sino una de las empresas farmacéuticas de mayor avance tecnológico en América Latina. Pertenece desde 1970 al grupo internacional Boehringer Mannheim, uno de los grupos más reconocidos y diversificados en el cuidado de la salud. Con sus tres divisiones: Terapéutica, Diagnóstica (Cuidado del Paciente, Diagnóstico de Laboratorio) y Bioquímica.

Farmacéuticos Lakeside cuenta con 2 Plantas Farmacéuticas ubicadas en la ciudad de Toluca, Estado de México, dedicadas a la fabricación de Formas Farmacéuticas tanto Orales como Inyectables. Planta 1 (instalada en 1981) destinada para productos betalactámicos y Planta 2 (instalada en 1996) para productos no-betalactámicos. Dichas Plantas proveen productos farmacéuticos para el mercado nacional y exportación a diferentes países (Europa, Asia, Africa y Latinoamérica) así como maquila de productos a terceros. Ambas Plantas cuentan con Certificación ISO 9001, se cuenta con un Laboratorio de Metrología autorizado ante el CENAM para llevar a cabo la calibración de manera oficial de las magnitudes de temperatura, presión, masas y dimensional, se trabaja con un programa de Mantenimiento Productivo Total (TPM) en la compañía.

Las instalaciones de la Planta 2 fueron concebidas bajo estándares FDA con la finalidad de incursionar en el mercado norteamericano. Cuenta con una capacidad de producción de 111 millones de viales, 54 millones de ampolletas y 6 millones de productos sólidos orales. En la Figura No. 1 se muestra una vista panorámica de las Instalaciones de Farmacéuticos Lakeside SA de CV.

Figura No. 1. VISTA PANORAMICA DE LAS INSTALACIONES DE FARMACEUTICOS LAKESIDE EN TOLUCA, ESTADO DE MEXICO.



B. ANTECEDENTES HISTORICOS DE LA VALIDACION.

Las regulaciones para la fabricación y control de calidad de los medicamentos han evolucionado de acuerdo con los condicionamientos impuestos por países de avanzada tecnología (principalmente por los Estados Unidos), concretamente hablando de la regulación titulada Buenas Prácticas de Manufactura (cGMP). Estas prácticas surgieron como una reacción del Gobierno de los Estados Unidos a una serie de sucesos que hicieron evidente la necesidad de una regulación que controlara la manufactura de medicamentos y alimentos para consumo humano (6, 8). A continuación se da una reseña histórica de la aparición de las Buenas Prácticas de Manufactura, así como de la implementación de la Validación como una Práctica común en la Industria Farmacéutica:

A principios de este siglo el Sr. Upton Sinclair publica un libro titulado “La Jungla”, que describe condiciones del manejo de la carne en el mercado de los Estados Unidos. Tan impactante fue esta publicación que la población Norteamericana redujo más de un 50 % el consumo de carne. Como reacción a esta situación, el presidente Theodore Roosevelt convenció al Congreso de los Estados Unidos para crear en 1906 las primeras leyes federales sobre medicamentos y alimentos con el fin primordial de **prevenir** adulteraciones. De esta manera, nació una entidad gubernamental que se conoce hoy como la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA, por sus siglas en ingles “Food and Drug Administration”). (6)

Las intoxicaciones mortales por ingestión de un elixir de sulfanilamida con dietilenglicol como excipiente, determinan que en 1938 la FDA prepare el acta Federal sobre Alimentos, Fármacos y Cosméticos, que se convierte en las primeras Buenas Prácticas de Manufactura. El mensaje con esto era poder demostrar la **seguridad** antes de comercializar el producto. (6, 8)

Durante años, la norma de actuación de la FDA en cuanto a control de medicamentos consistió en la toma de muestras y determinación a través del respectivo análisis y control, si la muestra cumplía o no las especificaciones analíticas establecidas. En resumen, se dictaminaba acerca de la calidad pero no se investigaba acerca de las

razones que podían influir en la misma. Durante este periodo, las inspecciones en el ámbito de plantas de fabricación eran poco frecuentes y la documentación de proceso incompleta. (8)

El impacto en la opinión pública de los efectos secundarios de la talidomida y las intoxicaciones provocadas por contaminación cruzada durante la fase de fabricación y acondicionamiento de penicilina y dietilestilbestrol determinan que en 1962, el Congreso Americano apruebe las enmiendas Kefauver-Harris al Acta Drug and Cosmetic de la FDA en la cual se indica que la Industria Farmacéutica no solo demuestre la **seguridad** de los productos sino también su **eficacia** y con ello se promueven las bases de las Current Good Manufacturing Practices (cGMP). (6, 8)

Las Regulaciones cGMP, seleccionadas del manual de la manufacturers Association, se publican en la Federal Register y con carácter vigente desde 1963, permiten conceptuar la no-idoneidad de un medicamento si las condiciones de elaboración no son las mínimas aceptables. (8)

En la década de los 60's, a pesar de haberse aprobado las inspecciones bianuales a las plantas de fabricación, la FDA concentró todos sus esfuerzos en controlar los productos comercializados, reservando las correspondientes inspecciones para el caso de que tras el muestreo y análisis, el producto no cumpliera con las especificaciones establecidas. (8)

En 1967 y con motivo de la 20 Asamblea Mundial de la Salud, se solicita de la OMS el establecimiento de unas normas de correcta fabricación y de control de calidad que garantice la idoneidad del medicamento elaborado. (8)

El texto provisional estudiado por un grupo de “ expertos ” y sometido a la consideración de todos los estados miembros, permitió redactar la resolución WHA 21.37 en la que se establece una normativa a este respecto. (8)

En 1969, con motivo de la 22 Asamblea Mundial de la salud en su resolución WHA 22.50 se recomendó la aplicación de dicha normativa a todos los estados miembros de la organización. (8)

A principio de 1970 la detección de contaminación bacteriana en algunas unidades de soluciones parenterales de gran volumen, sometidas a un control de proceso de esterilización debidamente cubierto y por otra parte, la falta de homogeneidad de contenido

observada en cierto número de comprimidos de digitoxina y corticoesteroides, entre otros, evidenció que no bastaba con demostrar la identidad del lote, por el análisis representativo de la muestra final, sino que había que asegurar la calidad durante el proceso. (8)

En el simposium celebrado en Ginebra en 1971, con participación de la Industria Farmacéutica, la Organización Mundial de la Salud estableció que las regulaciones recomendadas de fabricación y control de calidad de Productos Farmacéuticos deberían adoptarse como ley. (8)

En la revisión de las normas GMP, propuesta por la FDA en 1976, con el fin de actualizarlas y adecuarlas a los requisitos que proporcionarían una garantía de calidad, aparece por vez primera el concepto de Validación aplicado a proceso, concretamente al de esterilización. (8)

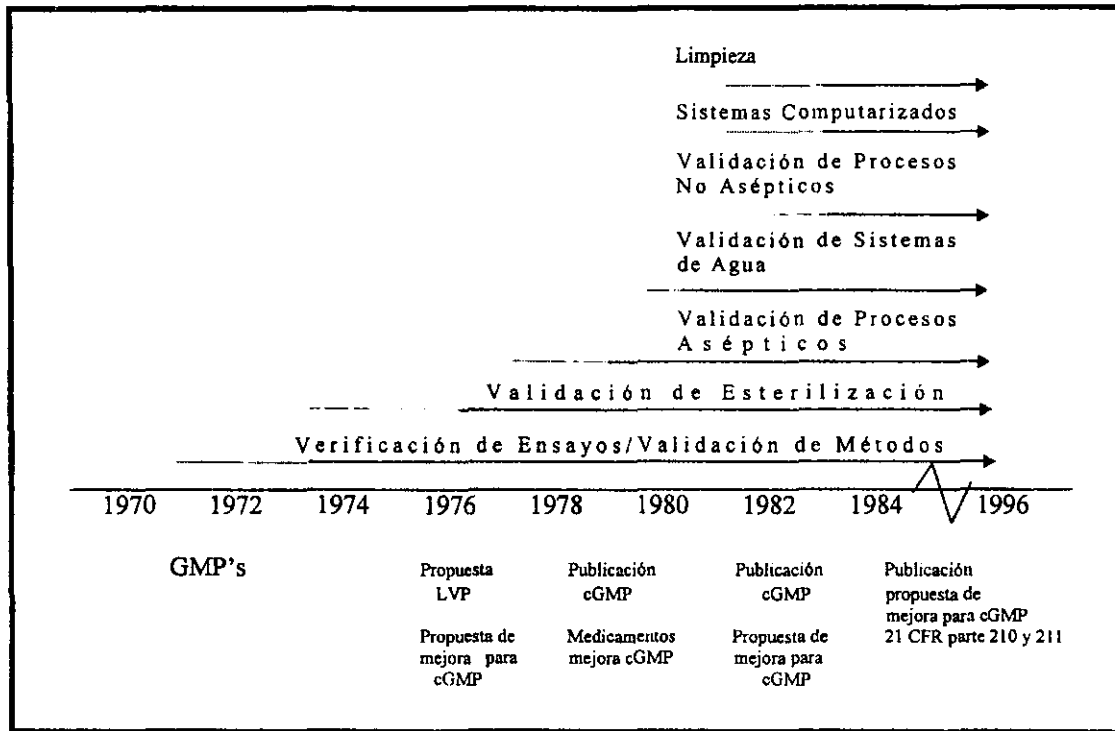
Esta exigencia, incluida en las regulaciones GMP, queda definida y estructurada en la regulación publicada en 1978, siendo objeto de consideración en diferentes estudios. A partir de este momento las regulaciones GMP llevaban el fin principal de ser ley sustantiva bajo el acta del Gobierno Federal Norteamericana la cual quiere decir que un no-cumplimiento es considerado un acto criminal. (6, 8)

Dado el interés e importancia del tema, la FDA estableció en 1983 unas directrices de tipo informativo, más flexibles que una regulación legal, que orientaban acerca de la Validación de procesos en un sentido general. (8)

En 1996 se publicó en la Federal Register Volume 61, Number 87 "21 CFR parts 210 y 211" una propuesta de reglas donde se actualizan los requerimientos para la Validación de los Procesos y Métodos que actualmente se están siguiendo como una práctica común.

De manera resumida en el Cuadro No. 1, se ilustra de manera cronológica la evolución de la Validación en la Industria Farmacéutica.

Cuadro No. 1. EVOLUCION CRONOLOGICA DE LA VALIDACION EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA (17).



La difusión del tema de **Validación de Procesos** en México hasta donde se tiene referencia se dio a conocer a través de una publicación editada por la Asociación Farmacéutica Mexicana A.C. y el Centro Mexicano de Desarrollo e Investigación Farmacéutica A.C. bajo la colaboración del Dr. Benito David Couriel, Q.F.B. Héctor Jara Farjeat, Ing. Emilio Barragán H. y expertos de la Industria Farmacéutica en la materia, en el año de 1982 cuyo nombre fue **VALIDACION DE PROCESOS FARMACEUTICOS** en cual abordaban el tema desde el punto de vista conceptual, normativo y aplicativo. En dicha referencia se menciona lo siguiente:

“ A la fecha la Industria Farmacéutica Mexicana no cuenta aún con reglamentaciones oficiales específicas concernientes a Buenas Prácticas de Manufactura y debido a ello, ha optado por emplear las normas que a este respecto han sido publicadas en otros países ”. (2)

Dicha base bibliográfica a través del tiempo a dado origen al involucramiento de un mayor número de profesionales en la Industria Farmacéutica y afines, así como la participación de entidades gubernamentales, Asociaciones y Comisiones, logrando con ello documentar de todos ellos sus conocimientos y experiencias en una serie de guías y recomendaciones prácticas de uso común para la Industria Farmacéutica en México, hasta la generación de lo que es actualmente de carácter oficial y obligatorio para la Industria Farmacéutica en México la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1 BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUIMICO FARMACEUTICA.

C. EL PARADIGMA DE LA VALIDACION.

“ Romper el Paradigma de la Inspección, Análisis de Materia Prima y Producto Terminado como base fundamental del Aseguramiento de la Calidad a través de la inclusión del Paradigma de la Validación ”.

Durante muchos años el Aseguramiento de la Calidad en la Industria Farmacéutica estuvo basado en dos actividades fundamentales:

- a) Inspección física de productos en proceso y terminados, y
- b) Análisis Físicoquímico y Microbiológico de las materias primas y productos terminados.

Si se deseaba mejorar la exigencia de calidad de un producto farmacéutico, se aumentaba el número de controles al final de la fabricación, modificando y adaptando el sistema y volumen de muestras a las nuevas necesidades. Lo anteriormente descrito llevaba inherentes deficiencias respecto al Aseguramiento de la Calidad, por un número de razones entre las cuales figuraban:

- a) Tamaño muy limitado de la muestra,
- b) Número limitado de análisis sobre la muestra y
- c) Sensibilidad del análisis limitada.

Si bien estas limitaciones se aplican al análisis de todos los productos, estas son más dramáticamente ilustradas con relación a la prueba de esterilidad. El Dr. Broker al respecto menciona:

“ Antes de todo, la naturaleza de la prueba es tal que la falta de crecimiento en una muestra limitada no puede ser extrapolada con mucha certeza para caracterizar la naturaleza del lote entero.

Una desventaja aun más significativa es la inherente falta de sensibilidad de la misma prueba de esterilidad. Por ejemplo, los requisitos de muestreo de la prueba de esterilidad USP son tales que solo puede detectar (con un nivel de confianza del 90 %) un lote en el cual un 10 % de las unidades estén contaminadas. 10 % es un nivel de contaminación mas bien alto, y solo a un nivel de confianza del 90 %, que significa que en uno de cada diez pruebas no se puede detectar ni siquiera este nivel de contaminación ”. (18)

La garantía de esterilidad del producto descansa más sobre los controles de fabricación, en especial sobre un autoclave Validada y controlada, que sobre las pruebas de esterilidad.

Las limitaciones del análisis final y el valor de la Validación para garantizar y asegurar la calidad de un lote es oficialmente reconocido por la USP, que dice:

“ Los datos obtenidos de los estudios sobre la Validación del proceso de fabricación y de los controles de proceso, pueden aportar una mayor garantía que el lote cumpla con las especificaciones de una determinada monografía, que los datos analíticos obtenidos sobre unidades terminadas muestreadas de aquel lote”.

(18)

Puestas en evidencia las limitaciones de la inspección, se impone la tendencia de la Validación como un mecanismo para comprobar de manera sistemática los procedimientos aplicados, los equipos, las áreas, la limpieza, la instrumentación, el personal y los sistemas críticos involucrados en los procesos de fabricación. (19)

Los motivos de este cambio de visión del Aseguramiento de la Calidad podemos argumentarlos, entre otros en dos hechos significativos:

a) La instalación de equipos y los requerimientos regulatorios para el control de los procesos de fabricación en la planta cada vez más complejos, no permite al farmacéutico responsable tener a cada momento una visión global del funcionamiento de la misma en todos sus detalles. De una manera especial, en operaciones críticas cuyos posibles errores no serán detectados en los controles realizados durante el curso de la fabricación y control

final. Ya que se ha comprobado que las antiguas prácticas de inspección dejan abiertas muchas posibilidades al error humano a pesar de la calidad y el alcance de la cobertura de la inspección.

b) La aplicación de métodos estadísticos en algunos tipos de producción, como la fabricación de productos estériles, puso en evidencia la dificultad de detectar un número reducido de unidades contaminadas. No es pues casual que los primeros estudios de Validación se realizasen en aparatos esterilizadores y en procesos de fabricación estéril.
(19)

Lamentablemente, aún persiste la tendencia a conservar estas viejas prácticas de inspección que solo sirven para identificar si un artículo o un servicio son aceptables o inaceptables, sobre una base “pasa/no pasa”. **En su lugar ahora, a través de la práctica de la Validación existen métodos, estrategias, modelos y/o mecanismos que ayudan a reducir la cantidad de actividades de inspección y pruebas no destructivas de producto terminado.** (4)

Hoy en día la filosofía de la Validación se ha difundido y establecido como una práctica común en la Industria Farmacéutica a través de la cual se cuenta con la evidencia objetiva y real de que exista la calidad, en vez de suponerla mediante inspección o aceptar la garantía de un contratista o proveedor de que existe la calidad requerida.

Cabe hacer notar que la adopción de la Validación como una disciplina netamente Preventiva dio oportunidad de establecer sistemáticamente métodos escritos para controlar y optimizar los principales parámetros, rangos de operación, fases y/o variables críticas que intervenían en los procesos de fabricación, que no eran detectados en la inspección y análisis del producto terminado; sin embargo, no hay que perder de vista que aunado a los estudios de Validación las actividades de Control en Proceso y el Análisis del Producto Terminado hasta que no se demuestre otra cosa, son indispensables para asegurar la calidad de los productos farmacéuticos fabricados; a su vez estos 3 se complementan unos a otros logrando con ello una sinergia para el logro del objetivo principal que es **la obtención de un medicamento que cumpla los principios de calidad: Identidad, Pureza, Potencia y Seguridad.**

D. EL PROCESO ADMINISTRATIVO.

Se puede definir al Proceso Administrativo como: El conjunto de fases y/o etapas sucesivas a través de las cuales se efectúa la administración, mismas que se interrelacionan y forman un proceso integral. (3)

El Proceso Administrativo tiene aplicación universal ya que esta, es hallada donde quiera que las personas trabajen juntas para lograr objetivos comunes; representa la tela común de los Gerentes y facilita el estudio de la administración. (5)

Por lo anteriormente expuesto se considera al Proceso Administrativo como la base fundamental para la creación y desarrollo de los Planes Maestro de Validación; aun cuando la terminología empleada para este último haya sido estructurada de diferente manera, la esencia del proceso se mantiene presente.

En el Cuadro No. 2 se resume de manera detallada las Fases, Etapas y Elementos que constituyen el Proceso Administrativo:

Cuadro No. 2. FASES, ETAPAS Y ELEMENTOS QUE CONSTITUYEN EL PROCESO ADMINISTRATIVO (3).

FASE	ETAPAS /DEFINICION	ELEMENTOS/DEFINICION
<p>MECANICA O ESTRUCTURAL</p> <p>Parte Teórica de la Administración en la que se establece lo que debe hacerse, es decir se dirige siempre hacia el futuro.</p>	<p>PLANEACION</p> <p>Se define como la determinación de los objetivos y elección de los cursos de acción para lograrlos, con base en la investigación y elaboración de un esquema detallado que habrá de realizarse en el futuro.</p> <p>¿ Que se quiere hacer?</p> <p>¿ Que se puede hacer?</p> <p>¿ Que se va hacer?</p> <p>¿ Cuándo y como se hará?</p>	<p>PROPOSITOS</p> <p>Aspiraciones fundamentales o finalidades de tipo cualitativo que persigue en forma permanente o semipermanente, un grupo social.</p> <p>OBJETIVOS</p> <p>Representan los resultados que la empresa espera obtener, son fines por alcanzar, establecidos cuantitativamente y determinados para realizarse transcurrido un tiempo específico.</p> <p>ESTRATEGIAS</p> <p>Son el curso de acción general o alternativas, que muestran la dirección y el empleo general de los recursos y esfuerzos, para lograr los objetivos en las condiciones más ventajosas.</p> <p>POLITICA</p> <p>Las políticas son guías para orientar la acción; son criterios, lineamientos generales a observar en la toma de decisiones, sobre problemas que se repiten una y otra vez dentro de una organización.</p> <p>PROGRAMAS</p> <p>Esquema donde se establecen: la secuencia de actividades específicas que habrán de realizarse para alcanzar los objetivos, y el tiempo requerido para efectuar cada una de sus partes y todos aquellos eventos involucrados en su consecución.</p> <p>PRESUPUESTOS</p> <p>Plan de todas o algunas de las fases de actividad de la empresa expresado en términos económicos (monetarios), junto con la comprobación subsecuente de las realizaciones de dicho plan.</p> <p>PROCEDIMIENTOS</p> <p>Establecen el orden cronológico y la secuencia de actividades que deben seguirse en la realización de un trabajo repetitivo.</p>

Cuadro No. 2. FASES, ETAPAS Y ELEMENTOS QUE CONSTITUYEN EL PROCESO ADMINISTRATIVO (3).

FASE	ETAPAS /DEFINICION	ELEMENTOS/DEFINICION
<p>MECANICA O ESTRUCTURAL</p> <p>Parte Teórica de la Administración en la que se establece lo que debe hacerse, es decir se dirige siempre hacia el futuro.</p>	<p>ORGANIZACION</p> <p>Se define como el establecimiento de la estructura necesaria para la sistematización racional de los recursos, mediante la determinación de jerarquías, disposición, correlación y agrupación de actividades, con el fin de poder realizar y simplificar las funciones del grupo social.</p> <p>¿ Cómo se va hacer?</p>	<p>DIVISION DEL TRABAJO</p> <p>Es la separación y delimitación de las actividades, con el fin de realizar una función con la mayor precisión, eficiencia y el mínimo esfuerzo, dando lugar a la especialización y perfeccionamiento en el trabajo.</p> <p>-JERARQUIZACION</p> <p>Es la disposición de las funciones de una organización por orden de rango, grado o importancia.</p> <p>-DEPARTAMENTALIZACION</p> <p>División y agrupamiento de las funciones y actividades en unidades específicas, con base a su similitud.</p> <p>-DESCRIPCION DE FUNCIONES</p> <p>Consiste en la recopilación ordenada y clasificada de todos los factores y actividades necesarios para llevar a cabo de la mejor manera un trabajo.</p> <p>COORDINACION</p> <p>Es la sincronización de los recursos y los esfuerzos de un grupo social, con el fin de lograr oportunidad, unidad, armonía y rapidez, en el desarrollo y la consecución de los objetivos.</p>

Cuadro No. 2. FASES, ETAPAS Y ELEMENTOS QUE CONSTITUYEN EL PROCESO ADMINISTRATIVO (3).

FASE	ETAPAS /DEFINICION	ELEMENTOS/DEFINICION
<p>DINAMICA U OPERATIVA</p> <p>Se refiere a como manejar el hecho el grupo social.</p>	<p>DIRECCION O EJECUCION</p> <p>Se define como la ejecución de los planes de acuerdo con la estructura organizacional, mediante la guía de los esfuerzos del grupo social a través de la motivación, la comunicación y la supervisión.</p> <p>Cuando hacerlo</p> <p>Ver que se haga</p> <p>¿ Sé esta haciendo?</p> <p>¿ Con quien se va hacer?</p> <p>CONTROL</p> <p>Se define como la evaluación y medición de la ejecución de los planes, con el fin de detectar y prever desviaciones, para establecer las medidas correctivas necesarias. Saber si se han obtenido los resultados que se esperan.</p> <p>¿ Cómo se ha realizado?</p> <p>¿ Que se hizo?</p>	<p>TOMA DE DECISIONES</p> <p>Elección de un curso de acción entre varias alternativas.</p> <p>INTEGRACION</p> <p>Comprende la función a través de la cual el administrador elige y se allega, de los recursos necesarios para poner en marcha las decisiones previamente establecidas para ejecutar los planes. Comprende recursos materiales así como humanos.</p> <p>MOTIVACION</p> <p>Es la labor más importante de la dirección, a la vez que la más compleja, a través de ella se logra la ejecución del trabajo tendiente a la obtención de los objetivos, de acuerdo con los estándares o patrones esperados.</p> <p>COMUNICACION</p> <p>Puede ser definida como el proceso a través del cual se transmite y recibe información en un grupo social.</p> <p>SUPERVISION</p> <p>Consiste en vigilar y guiar a los subordinados de tal forma que las actividades se realicen adecuadamente.</p> <p>ESTABLECIMIENTO DE ESTANDARES</p> <p>Un estándar puede ser definido como una unidad de medida que sirve como modelo, guía o patrón con base en la cual se efectúa el control.</p> <p>MEDICION</p> <p>Consiste en medir la ejecución y los resultados, mediante la aplicación de unidades de medida, que deben ser definidas de acuerdo con los estándares.</p> <p>CORRECCION</p> <p>Acción correctiva para integrar las desviaciones en relación con los estándares.</p> <p>RETROALIMENTACION</p> <p>A través de la retroalimentación, la información obtenida se ajusta al sistema administrativo al correr el tiempo.</p>

E. EL CICLO DE VIDA DE LA VALIDACION.

En la mayoría de las Industrias Farmacéuticas la Validación es expresada como un “ Ciclo de Vida ”. El concepto de Ciclo de Vida de la Validación es un tema recurrente durante la aplicación de un Plan Maestro. (1,11)

Se define “ El Ciclo de Vida de la Validación ” como el establecimiento de la infraestructura para asegurar que las Operaciones y Procesos de Fabricación, se encuentran soportados con la suficiente documentación a través de su tiempo de vida conceptual y funcional, asegurando que el personal involucrado en un proyecto nuevo o ya existente que implique actividades de Validación en Instalaciones, Equipos, Sistemas y Procesos, ha entendido de manera detallada todos los aspectos que estarán involucrados en el mismo. (5) Este Ciclo de Vida comprende las etapas siguientes: (7, 14, 16, 26, 30)

1. DISEÑO DEL PRODUCTO.

El diseño del producto consiste de la formulación, sistema de envase/cierre, procedimiento básico de fabricación, especificaciones de control de calidad y metodología de prueba. Cronológicamente el diseño de producto es el primer elemento de Validación a ser estudiado. Aun que el diseño de producto es normalmente responsabilidad de la función de Investigación y Desarrollo, es deseable involucrar personal de la planta, pues su experiencia y conocimiento de las capacidades de las plantas pueden ser de mucho valor. Un pobre diseño del producto puede hacer imposible la tarea de validar y controlar el proceso. Considerar las consecuencias de una formulación que es inherentemente inestable o preservada inadecuadamente, especificaciones que son muy rigurosas o metodología analítica que no es específica.

Investigación y Desarrollo debe proveer las operaciones de la planta con lo siguiente:

- a) Un robusto diseño del producto cuyos componentes - formulación, procedimiento de fabricación, metodología analítica y especificaciones de

materiales y producto - han sido validadas. El procedimiento de fabricación debe ser validado por Investigación y Desarrollo al menos en un lote piloto básico.

- b) Identificación de las variables críticas en el producto y procesos.
- c) Límites tentativos para estas variables. Los límites tienen que ser modificados como resultado de los estudios de Validación de Procesos hechos en la planta, así que muchos componentes de los procesos serán diferentes de aquellos usados en los estudios de Investigación y Desarrollo.
- d) Metodología para medición, monitoreo y control de las variables críticas.

2. DISEÑO CONCEPTUAL.

Diagnostico preliminar realizado por un conjunto de personas de diferentes áreas o expertos enfocados a definir el propósito y alcance que tendrá el desarrollo de un proyecto nuevo o alguna mejora en Instalaciones, Equipos, Sistemas y Procesos ya existentes. tomando como base las interrogantes siguientes:

- a) ¿ Que queremos hacer?.
- b) ¿ Que se requiere para hacerlo?.
- c) ¿ Cómo lo vamos hacer?.
- d) ¿ Dónde se va hacer?.
- e) ¿ Con que capital se cuenta para hacerlo?.
- f) ¿ Con que tiempo se cuenta para hacerlo?.
- g) ¿ Cuándo se va hacer?.
- h) ¿ Que disposiciones regulatorias se requieren cumplir?.
- i) ¿Cuál es el beneficio esperado de su implementación?.

3. DISEÑO FUNCIONAL.

Descripción de los requerimientos y perspectivas por parte del usuario directo de las Instalaciones, Equipos, Sistemas y Procesos de fabricación, tomando como base las interrogantes siguientes:

- a) ¿ Que queremos que haga el sistema y/o equipo?.
- b) ¿ Cómo queremos controlar los Sistemas, Procesos y/o Equipos?.
- c) ¿ Qué atributos van a tener los equipos?.
- d) ¿ De qué capacidad se van a manejar los equipos?.
- e) ¿ De que tamaño se requieren las áreas?.
- f) ¿ Cómo va ser el flujo del personal y materiales?.

4. INGENIERIA BASICA O PRELIMINAR.

Corresponde a los primeros bocetos formales donde se representa de manera global el Diseño Conceptual y Funcional del proyecto previamente dilucidado. Los mecanismos comúnmente empleados para representar dicha etapa son: Planos, Esquemas, Diagramas de Flujo para Personal, Materiales y Procesos, Descripciones escritas, Planes y Programas, entre ellos el Plan Maestro de Validación.

5. INGENIERIA A DETALLE.

Descripción detallada de las especificaciones y estándares a cumplir para cada uno de los componentes que intervienen en un proyecto, como por ejemplo: Equipos, Sistemas (Aire Ambiental y Comprimido, Agua Purificada, Potable, Helada y Caliente, Vacío, Drenajes, Eléctrico), Materiales de Construcción y Acabados. El documento formal donde se engloba toda esta información, así como, documentación del proveedor, planos revisados y autorizados, Ordenes de compra, se denomina Base o Especificación de

Diseño. Durante esta etapa se van analizando las propuestas de proveedores-contratistas y se llevan a cabo visitas a los mismos para ir definiendo los controles, pruebas que realiza el proveedor en su fábrica y la documentación que entregara.

6. REVISION O VALIDACION DEL DISEÑO.

Actividad desarrollada por un grupo de especialistas (tales como Arquitectos, Ingenieros en Ventilación y Acondicionamiento de Aire, Ingenieros en Procesos, Especialistas en Validación, y otros) para revisar los documentos de ingeniería y asegurar que el Diseño proyectado (Instalaciones y Componentes) cumple con las Buenas Practicas de Manufactura.

Esta actividad se realiza cubriendo los lineamientos establecidos en un Protocolo de “ Calificación de Diseño ” (DQ, por sus siglas en ingles “ Desing Qualification ”), siendo esto parte de la evidencia integral del expediente de Validación.

7. CONSTRUCCION/VALIDACION (IQ, OQ Y PQ).

Etapa en la cual se lleva a cabo la implementación del proyecto en campo, basada en el apego a las Bases de Diseño previamente establecidas y al cumplimiento de planes y programas autorizados. Durante el desenvolvimiento de esta etapa las actividades de Calificación de la Instalación (IQ), Operación (OQ) y/o Desempeño (PQ) se van integrando de manera secuencial, para corroborar y asegurar que cada uno de los aspectos contemplados desde el concepto se cumplen de manera satisfactoria.

Dichas actividades se realizan cubriendo los lineamientos establecidos en Protocolos de “ Calificación de Instalación, Operación y/o Desempeño ” siendo esto parte de la evidencia integral del expediente de Validación.

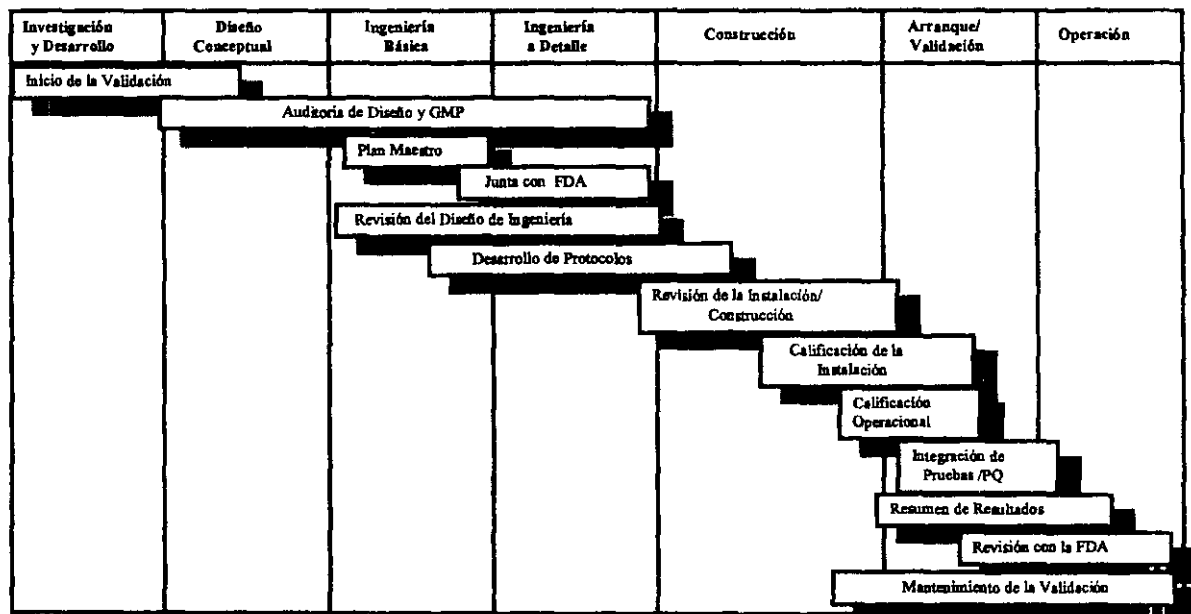
8. MANTENIMIENTO DE LA VALIDACION.

Etapa de sostenimiento del estado Validado de los Sistemas, Operaciones y/o Procesos, a través de la aplicación de los programas de soporte siguientes:

- a) Control de Cambios y Desviaciones.
- b) Revalidación/Recalificación.
- c) Calibración.
- d) Mantenimiento Preventivo.
- e) Seguimiento y Actualización de Procedimientos Estándar de Operación e Instrucciones de Trabajo.
- f) Capacitación.
- g) Auditorias.

En la Figura No. 2 se ilustra un ejemplo de Ciclo de Vida aplicado a un proyecto FDA.

Figura No. 2. EJEMPLO DE LA APLICACION DEL CICLO DE VIDA A UN PROYECTO FDA (26).



F. PLAN MAESTRO DE VALIDACION.

1. PROPOSITO Y DEFINICIONES.

a) El **PROPOSITO** del Plan Maestro de Validación es: (23)

- (1) Describir brevemente: Porqué, Qué, Por Quién, Como y Cuando debe ser llevada a cabo la Validación.
- (2) Suministrar información sobre el estado actual o asuntos relativos a Validación.
- (3) Demostrar el acuerdo de compañías para llevar a cabo adecuadamente la Validación.

Por lo tanto el Plan Maestro de Validación ayuda: (23)

- (1) A la gerencia para saber que involucra el programa de Validación respecto al tiempo, gente, dinero y comprender la necesidad del programa.
- (2) A todos los miembros del equipo de Validación para conocer sus tareas y responsabilidades.
- (3) Al líder del proyecto para el control del proceso.
- (4) A los inspectores de GMP's para entender el objetivo de la empresa, para la Validación y el establecimiento de la organización y todas las actividades de Validación.

b) DEFINICIONES.

(1) “ Un Plan Maestro de Validación es un documento que resume en una visión general la filosofía de la empresa, intención y enfoques para ser usados en el establecimiento de un adecuado desempeño ”. Un Plan Maestro de Validación: (23)

- (a) Identifica cuales temas están sujetos a Validación.
- (b) Define la naturaleza y extensión de pruebas esperadas para hacerse en cada punto.
- (c) El perfil de los procedimientos de prueba y protocolos a seguir para realizar la Validación.

- (d) Describe responsabilidades funcionales.
- (e) Define responsabilidades reportadas y requerimientos para documentar el trabajo llevado a cabo y los resultados obtenidos.

(2) “ El Plan Maestro de Validación es un documento aprobado que describe en palabras claras y concisas, la filosofía general, expectativas, intensiones y métodos usados durante el esfuerzo de Validación. Este es un documento activo, regularmente actualizado y modificado durante el curso de un proyecto. Fija el comienzo y las etapas del proceso para el cumplimiento de las GMP’s; actuando como un -Mapa- para todos los miembros envueltos en seguirlo ”. (20)

(3) “ El Plan Maestro de Validación: ” (28)

- (a) Es una guía que conviene las filosofías de la compañía que son seguidas en el esfuerzo de la Validación.
- (b) Es un itinerario para el programa de Validación y debe ser desarrollado en la etapa inicial de diseño/desarrollo.
- (c) Preparados para proyectos complejos tales como:
 - (i) Nuevas Instalaciones.
 - (ii) Nuevos Productos.
 - (iii) Proyectos o Instalaciones Modificadas.
- (d) No es simplemente una forma de documento aprobado es la intención de la firma para el desarrollo de la Validación.
- (e) Tiene como objetivo organizar el proyecto y definir los recursos requeridos para el programa de Validación.
- (f) Identifica Sistemas y Subsistemas a ser Validados.
- (g) Define métodos y niveles de prueba.
- (h) Debe ser aprobado y soportado por la alta dirección ”.

2. TESTIMONIOS BIBLIOGRAFICOS SOBRE LA TENDENCIA REGULATORIA DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA Y/O SIMILAR HACIA EL USO DE PLANES MAESTROS DE VALIDACION.

La evidencia que a continuación se cita ha sido rescatada y recopilada de Bibliografía especializada donde se hace mención a través de testimonios de expertos en la materia y a la tendencia regulatoria que existe hacia el uso de Planes Maestro de Validación en la Industria Farmacéutica y/o similar:

a) “ El Programa de Validación y Calificación de una compañía debe estar definido y documentado en un Plan Maestro de Validación ”. (23)

b) “ Un Plan Maestro de Validación bien escrito refleja en forma general los Programas de Calidad de una Empresa ”. (28)

c) “ La documentación de Planes encontrado por los investigadores es una de las más confiables maneras para predecir problemas de GMP. Durante la fase inicial de una Auditoria FDA se solicita el Plan Maestro de Validación para su revisión. Esto a menudo tiene una indicación sobre la calidad de la documentación de la empresa. Si la empresa no tiene por escrito un Plan de Validación formal es poco probable que el sistema pueda encontrarse en un estado Validado. De igual modo los sistemas son cuestionables si los Planes son pobremente desarrollados, incompletos, desorganizados o carecen de Objetivos y Criterios ”. (25)

d) “ La Validación realizada en Instalaciones de Procesos Asépticos remodeladas se realizaron sin Protocolos escritos comprensibles y prospectivos, lo cual es opuesto a lo estipulado en el Plan Maestro de Validación”. (33)

e) “ No se cuenta con un Plan Maestro de Validación aprobado que cubra todos los aspectos del proceso de Validación de los sistemas de HVAC/DC, antes de la ejecución de los protocolos de Calificación de la Instalación y Desempeño. La condición general de los

requerimientos de la empresa, responsabilidades y procedimientos para todas las actividades en las instalaciones de fabricación y control fueron encontradas aún en borrador el 4/18/94". (32)

f) " El Programa de Validación y Calificación de una empresa debe estar definido y documentado claramente en un Plan Maestro de Validación. Cada actividad de Validación relativa a operaciones técnicas críticas relevantes para producto y controles de proceso dentro de una empresa, deben estar incluidas en un Plan Maestro de Validación. En caso de proyectos de Validación largos como la construcción de una nueva empresa o renovación de una actual a menudo un mejor enfoque es crear un Plan Maestro de Validación ". (23)

g) " Desarrollar un Plan Maestro que al ser aplicado de manera efectiva durante un periodo de tiempo programado cumpla objetivos estratégicos del negocio ". (27)

h) " Cualquier cambio en un proceso de manufactura incluyendo equipo nuevo, automático o cualquier otro y/o relocalización en una nueva instalación requiere revalidación del proceso. Las nuevas instalaciones también deben estar validadas por medio de documentación que cumpla requerimientos actuales de GMP ambientales y para construcción. Se recomienda presentar un borrador del Plan Maestro de Validación a la FDA a través de una solicitud de revisión. La introducción deberá dar una visión general de los objetivos de la compañía en las nuevas instalaciones, seguida por un listado específico de las áreas y temas a ser validados, metodología a ser usada y criterios de aceptación seleccionados. Si la FDA encuentra aceptable el Plan Maestro entonces este representa un compromiso por la Empresa ". (31)

i) " La administración efectiva de proyectos depende del uso de un Plan Maestro de Validación. Un Plan Maestro de Validación es una herramienta invaluable para la Administración de la Validación. Además de su aspecto regulatorio, ayuda a reducir aspectos importantes que pudieran traer consigo alguna falla durante la Validación ". (9)

j) “ La Planeación Maestra de Validación es a un proyecto de Validación como un dibujo a la construcción. Los Planes Maestros de Validación son a menudo no desarrollados por que son vistos como una molestia el de crear un documento sin que tenga algún valor real. Aunque el Plan Maestro de Validación no es un requerimiento de GMP, este es bien visto por la Gerencia y la FDA como una valiosa herramienta de trabajo la cual describe en detalle las etapas y programas a ser implementados para garantizar cumplimiento e instalaciones validadas ”. (20)

k) “ El desarrollo del Plan Maestro para el programa de Validación de Limpieza es esencial. El programa es multitareas y requiere de una serie de protocolos los cuales necesitan estar organizados y basados en sus contingencias y prioridades. El Plan Maestro de Validación puede servir como un “mapa” para las diferentes tareas o protocolos los cuales se necesitan para completar el programa ”. (10)

l) “ Actualmente, no hay un requerimiento regulatorio para el Plan Maestro de Validación. Un Plan Maestro, sin embargo, es un buen camino para mostrar a la FDA que la firma tiene control en sus programas de Validación. Un Plan Maestro de Validación puede ser especialmente útil para mostrar a la FDA que la firma tiene buenas intenciones, cuando todos los procesos que debieran estar validados no han sido validados. Es posible que en el futuro, la FDA pudiera recomendar como parte de una guía a los fabricantes que establezcan Planes Maestros de Validación ”. (12)

La aplicación de los Planes Maestros de Validación no sólo se han centrado en la Industria Farmacéutica sino también en la Farmoquímica y en Instalaciones de Equipo Médico; a continuación se indica el testimonio de manera respectiva:

m) “ Las actividades de Validación y Verificación deben ser específicas y tener el detalle requerido para garantizar que el producto diseñado es adecuado para el uso especificado. Es necesario desarrollar un Plan Maestro de Validación para definir todos los aspectos del Proceso de Validación. Los documentos de Validación del Proceso que son requeridos, especificaciones y objetivos del diseño han sido cubiertos. Este es uno de los

elementos claves de un Programa de Control de Diseño para Instalaciones de Equipo Médico sujetos a revisión regulatoria. ” (13)

n) “ Esta guía sugiere que los documentos de prueba e inspección producidos durante ejecuciones de rutina, no se repitan en protocolos de Validación. Esto puede referirse a documentación existente de ingeniería. La guía también refuerza la necesidad de la Planeación Maestra de la Validación y reportes finales de Validación ”. (24)

3. ELEMENTOS, ACTIVIDADES Y OPCIONES DE VALIDACION IMPLICADAS EN UN PLAN MAESTRO.

El Plan Maestro de Validación abarca los Elementos y Actividades indicadas en Cuadro No. 3.

Cuadro No. 3. ELEMENTOS Y ACTIVIDADES IMPLICADAS EN UN PLAN MAESTRO DE VALIDACION (28).

Elementos	Actividades
Equipos y Sistemas	Calificación (IQ, OQ y PQ). Mantenimiento y Calibración.
Sistemas de Control en Proceso	Validación de Sistemas Computarizados.
Procesos de Fabricación	Validación de Procesos. Validación de Procedimientos de Esterilización. Validación del Empaque.
Procedimientos de Limpieza	Validación de Limpieza.
Métodos Analíticos	Validación de Métodos (Analíticos, Microbiológicos y Ambientales).
Personal	Programas de Capacitación del Personal.
General	Documentación. Control de Cambios.

Las siguientes opciones de Validación pueden ser empleadas en un Plan Maestro:

a) Validación Prospectiva.

Basada en un protocolo de Validación previamente planeado y ejecutado antes de la distribución del producto.

b) Validación Retrospectiva.

Basada en la revisión y análisis de información histórica de los datos de fabricación y/o control de un Producto, Equipo, Sistema y/o Proceso.

c) Validación Concurrente.

Basada en la información generada durante la implementación actual de los procesos.

4. REQUERIMIENTOS PARA EL DESARROLLO DE PLANES MAESTROS DE VALIDACION.

Para el desarrollo de un Plan Maestro de Validación es necesario contar con la información que se cita a continuación, la cual no es limitante ya que dependiendo de las necesidades de la empresa pueden incrementarse dichos requerimientos de manera particular: (26)

a) Descripción de la mayoría de los procesos incluyendo sus correspondientes diagramas de flujo.

b) Dibujos arquitectónicos, de control, P&ID (Tubería e Instrumentación), así como del equipo que este involucrado, Planos donde se indiquen los flujos de materias primas, materiales de empaque, personal, producto terminado, lavado piezas y/o equipos.

c) Manuales de Instalación, Calibración, Limpieza, Operación, Mantenimiento y Lista de Refacciones.

d) Diseño de las Instalaciones incluyendo tamaño de cuartos y requerimientos particulares de control para cada una de las áreas a utilizar. Estructura física de las

instalaciones y áreas a ser utilizadas para fabricación. Un dibujo “ layout ” de las Instalaciones detallando toda esta información es apropiado.

e) Descripción de los servicios que serán utilizados y/o implementados. Si existiesen servicios que fuesen a ser modificados, es necesario contar con el diseño original y el nuevo diseño modificado para su revisión; incluyendo todos aquellos que tienen contacto específico con productos o procesos.

f) Especificaciones de Control de Calidad para los productos terminados y en proceso. Esto incluye cualquier medición en línea que sea registrada manualmente o directamente a través del uso de un sistema de control automatizado (PLC o DCS).

g) Materias primas utilizadas en el proceso. Incluir proveedor, calidad de la materia prima especificada, especificaciones para liberación y procedimientos de prueba.

h) Especificaciones de los servicios requeridos desde su origen hasta su punto de uso.

i) Diseño detallado, diseño conceptual, ingeniería de detalle, compañías de construcción y Validación a ser utilizadas en el desarrollo de las instalaciones y procesos. Incluir los nombres del personal asignado al proyecto y sus respectivos títulos (curriculum).

j) Equipos individuales de Validación para ser asignados a los proyectos. Estas asignaciones incluyen la necesidad del desarrollo del Plan Maestro de Validación, protocolos y reportes.

k) Formato de la documentación a ser usada. Esto incluye el formato y sistema de numeración para los protocolos, plan maestro y reportes. Procedimiento de control de cambios a ser usado antes y después de las actividades de Validación.

l) Especificaciones complementarias desarrolladas para el proceso, equipo, instalaciones u otros sistemas a ser utilizados en el proceso. Esto incluye controles ambientales, HVAC, especificaciones para sistema PLC's o DCS.

m) Programa de ingeniería, construcción y actividades de Validación, como la compañía que los entienda actualmente. Este debe ser el documento disponible más reciente a este respecto.

n) Lista de sistemas a ser validados. Esto incluye servicios y sistemas específicos como los identificados por el proceso o equipo a ser utilizado.

o) Cualquier especificación operacional de parámetros que requieren Validación para los sistemas específicos a ser validados. Si no están identificados específicamente los parámetros entonces el equipo seguirá la aproximación más práctica para Validación (Por Ej. peso mínimo y máximo etc.)

p) Procedimientos que serán requeridos para la operación del equipo, instalación y procesos.

5. CONTENIDO TIPICO DE UN PLAN MAESTRO DE VALIDACION.

El contenido típico que conforma un Plan Maestro de Validación comprende lo siguiente: (1, 9, 20, 23, 28).

a) Página de Aprobación.

La página de aprobación es usualmente una sola. Las firmas deben estar limitadas a la persona que lo escribió, Gerentes de Departamento o áreas directamente involucradas. Aunque Calidad es muy importante ellos deben ser los últimos de la lista, de tal manera que ellos puedan ver los comentarios de cada uno antes de su edición final. Si se cuenta con un contratista externo que escribe el Plan Maestro de Validación, se necesita la firma del Gerente del Proyecto en adición al personal que lo escribió.

b) Introducción.

La introducción describe a manera de resumen general a la compañía y el compromiso que adquiere hacia los aspectos de Validación; en la cual se tocan los puntos siguientes: Localización del Proyecto (estado o ciudad), Tipo de Instalaciones, Filosofía o Política de Validación en la Empresa, Descripción General del Proyecto (Productos y

Procesos), Objetivo del Programa de Validación, Alcance de la Validación, Procedimientos de Validación, Documentos Regulatorios de Referencia o Estándares, Definiciones (Validación, IQ, OQ y PQ), Metodologías o Estrategias de Validación a seguir (Concurrente, Prospectiva o Retrospectiva), Etapas de Validación a cubrir (Calificación de la Instalación, Operación y Desempeño).

c) Organización de la Validación.

En este punto se describen las responsabilidades que tendrá el personal que conforma el equipo de Validación en lo que respecta a: Elaboración del Plan Maestro de Validación, protocolos de proyectos individuales de Validación, Trabajo de Validación, preparación y control de reportes y documentos, aprobación / autorización de protocolos de Validación y reportes en todas las etapas del proceso de Validación, seguimiento del sistema para referencia y revisión, necesidades de entrenamiento y soporte de Validación. Comúnmente para visualizar la organización en su conjunto se elabora un diagrama organizacional. En caso de que se encuentre implicado personal contratista y consultor debe quedar incluido en dicho diagrama.

d) Descripción de las Instalaciones.

Esta sección describe de manera general como se encuentran o se encontraran dispuestas las instalaciones (Areas de proceso, módulos, pisos, cuartos) dependiendo de si son nuevas o forman parte de una expansión a instalaciones ya existentes, características de construcción (Dimensiones, Materiales, Acabados), cantidad de sistemas de HVAC que existen, Clasificación de las Areas. En esta sección se incluyen diagramas de flujo de personal, materiales, procesos y productos, así como los dibujos y/o planos siguientes:

- (1) Planos de Localización de las instalaciones con relación al sitio.
- (2) Planos de Sección transversal de las instalaciones (sí aplica).
- (3) Planos de Vista exterior de las instalaciones.
- (4) Plano de Planta (uno para cada piso) con localización de los equipos.

(5) Planos y/o dibujos relacionados con la Identificación de Zonas GMP.

e) Descripción de los Servicios.

Esta sección describe de manera general como se encuentran distribuidos los servicios que estarán dando soporte a las actividades de proceso y planta, como lo son los Sistemas de HVAC, Agua Purificada (PW), Agua Para la Fabricación de inyectables (WFI), Vapor Limpio, Agua Potable y Caliente, Drenajes, Aire Comprimido, Nitrógeno, Oxígeno, Gas LP y Vacío. Se desglosan de manera resumida para cada uno de ellos (sí aplican) lo siguiente: Como esta constituido, capacidades, en que parte de los procesos se encuentran implicados/puntos de uso, calidad del suministro (sí es que entra en contacto con producto o envase primario que lo contenga). En esta sección se incluyen diagramas y/o planos concernientes a redes de distribución de dichos servicios, puntos de uso y/o muestreo principalmente.

f) Descripción del Proceso.

La descripción de los procesos son usualmente representados por medio de diagramas de flujo en las cuales se indican equipos, operaciones unitarias, parámetros de operación, materiales y controles en proceso.

g) Sistemas a ser Validados.

En esta sección se deja establecido cual va a ser el enfoque que va a seguirse para llevar a cabo las actividades de Validación; ya sea desde el enfoque prospectivo, retrospectivo o concurrente, así como la prioridad o criterios que se van a seguir para llevarlas a cabo, las cuales se pueden enfocar a lo siguiente:

- (1) Impacto de una falla sobre la calidad de un producto (Identidad, Pureza, Potencia y Seguridad).**

- (2) Impacto económico que una falla representaría para la empresa.
- (3) Estrategia competitiva para incursionar en otros mercados.

Se deja dilucidado a través de una matriz en esta sección cual va a ser el alcance de la Validación que va a llevarse a cabo tanto para las Instalaciones, Equipos de Producción y Laboratorio, Procesos, Personal, Métodos Analíticos y Limpieza. La matriz comúnmente empleada se indica a continuación:

Matriz de Validación

Identificación No.	Descripción	DQ	IQ	OQ	PQ	CV [*]

CV^{*} = Validación de Sistemas Computarizados.

h) Requisitos del Programa de Validación.

En esta sección se deja establecido el contenido que debe llevar cada uno de los documentos que van a ser empleados durante el esfuerzo de Validación, entre los cuales se encuentran los Protocolos de Calificación de Instalación, Operación y/o Desempeño, Formatos y Reportes respectivos.

En este apartado también se describe el sistema de numeración que se seguirá para la identificación de dicha documentación (asignación de código), así como un listado de los Procedimientos Estándar de Operación, Instrucciones de Trabajo y/o Guías que serán empleados y algunos otros que deberán prepararse previamente a la ejecución de las actividades de Validación.

i) Criterios de Aceptación.

En esta sección se describen los criterios de aceptación a cubrir para cada una de las pruebas implicadas en las actividades de Calificación de Instalación, Operación y/o Desempeño de las Instalaciones, Equipos, Sistemas y/o Procesos a ser validados. Los cuales es más recomendable integrarlos cuando se habla de cada prueba y no como un elemento final. Comúnmente los Criterios de Aceptación se establecen tomando como referencia las bases de diseño del proyecto, manuales de operación de los equipos, características de diseño del producto, así como del proceso de fabricación; en algunos casos de bibliografía especializada; sin embargo aquí hay que tener cuidado ya que si desde el diseño del producto y/o conceptual de los equipos, sistemas y/o procesos no se consideran desde el principio, el criterio de aceptación difícilmente podrá ser cubierto y se incurrirá en una discrepancia o desviación que en la mayoría de los casos es muy difícil justificar.

j) Planeación y Programación.

En esta sección se analizan los recursos materiales y humanos con los que se cuentan para evitar que durante la ejecución de las actividades en campo existan retrasos por insuficiencia de los mismos, lo que pudiera ocasionar un incremento en los costos del proyecto. En lo que respecta a la programación de las actividades de Validación es necesario contar con mecanismos que nos permitan ir evaluando y a su vez midiendo el avance que se va logrando durante el transcurso de la Validación. Dentro de los mecanismos mas conocidos se encuentran los siguientes: Gráficas de Gantt, Método de la Ruta Crítica y Softwares de Administración de Proyectos como el Microsoft Project.

k) Programas de Soporte.

En esta sección se dejan indicados los programas de soporte que serán requeridos de manera continua durante el transcurso de la Validación, entre los más conocidos se

encuentran: El control de cambios y desviaciones, la capacitación, el mantenimiento preventivo, la calibración, Monitoreos de Rutina y/o actividades de Revalidación/Recalificación.

l) Archivos Históricos de Equipo (Opcional).

En esta sección se establece a manera de soporte documental toda la información que deberá existir concerniente a cada uno de los equipos en planta. Esta información cuidadosamente registrada puede formar parte de la Calificación de la Instalación para planta nuevas o ya existentes.

m) Anexos.

En esta sección pueden quedar incorporados todos los diagramas, dibujos y/o planos implicados en el Plan Maestro de Validación, así como, ejemplos de protocolos de Calificación de Instalación, Operación y/o Desempeño. En caso de requerir elaborar algún addendum este quedaría ubicado en esta sección.

6. MODELOS EMPLEADOS PARA EL DESARROLLO DE PLANES MAESTROS DE VALIDACION EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

Dependiendo de las estrategias de planeación y necesidades que en la Industria Farmacéutica existen el enfoque hacia el desarrollo de Planes Maestros de Validación es muy variado en lo que respecta a su estructura, sin embargo su contenido va orientado de manera general a cubrir los aspectos descritos anteriormente en el apartado 5. A continuación se presentan algunos de los modelos que han sido empleados en la Industria Farmacéutica como estrategia para el desarrollo de Planes Maestros de Validación, los cuales a pesar de su nombre o estructura persiguen la misma finalidad y en esencia denotan

el compromiso que se tiene la compañía hacia la Validación a través de una minuciosa proyección y administración de sus recursos. (29, 34, 35, 36).

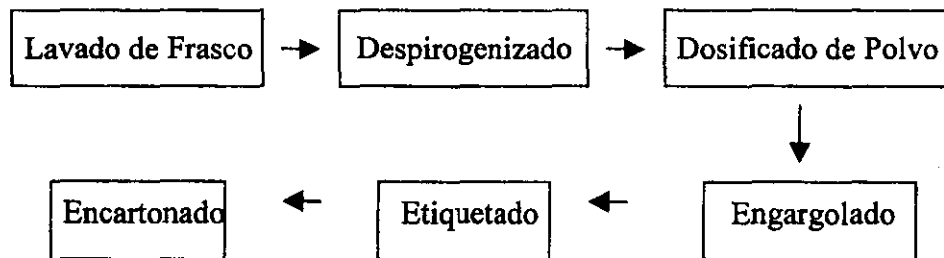
a) Por Fases.

Las actividades de Validación se encuentran separadas por fases y cada fase comprende un Plan Maestro de Validación. Ejemplo:

- Fase I Validación de Instalaciones y Sistemas Críticos.
- Fase II Validación de Equipos y Procesos.
- Fase III Validación de Limpieza.

b) Por Línea de Fabricación.

Las actividades de Validación se encuentran separadas por línea de fabricación y cada línea de fabricación comprende un Plan Maestro de Validación, donde cada uno de los procesos implicados son concebidos como subunidades. El ejemplo puede ser visualizado para una Línea donde se llevan a cabo Procesos Asépticos de Fabricación.



c) Integrado.

Las actividades de Validación para las Instalaciones, Sistemas Críticos, Equipos, Procesos y Limpieza se encuentran integrados en un solo Plan Maestro.

Aun cuando se conciben de diferente manera dichos enfoques para la elaboración de Planes Maestros, las actividades y estrategias de Validación que están implicadas en cada uno de ellos llegan a vincularse de manera sinérgica por acción de la planeación del negocio y la programación de las actividades.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El problema al que se enfrentan actualmente los profesionales que tienen la responsabilidad de implementar de manera formal actividades de Validación, radica principalmente en saber como organizar y dirigir el esfuerzo de grupos interdisciplinarios para la Validación y lograr con esto, que los resultados obtenidos sean una herramienta de utilidad para la **prevención y control** dentro de los Procesos de Fabricación y teniendo la **evidencia documentada** que demuestre la eficiencia de sus procesos.

Existe actualmente una gran cantidad de referencias bibliográficas (Guías de la FDA) y empresas dedicadas a proporcionar el soporte técnico necesario, para establecer Planes Maestros de Validación, donde se abarcan de manera general filosofías, mecanismos, métodos, especificaciones y recomendaciones tanto oficiales como las adquiridas por experiencia, que pueden adoptarse para Validar las Operaciones y los Procesos de Fabricación en Plantas Farmacéuticas nuevas ó ya existentes; sin embargo cada empresa dependiendo de sus políticas, lineamientos, necesidades y experiencia de su personal, aplica las que considera apropiadas ó convenientes encontrándose a menudo con situaciones de poca utilidad ó trabajo innecesario.

Por tal razón se desprende la necesidad de poner a disposición de los profesionales bajo los cuales recae la responsabilidad de Validar las Operaciones y los Procesos de Fabricación en la Industria Farmacéutica, de una **Guía** y una serie de experiencias que le sirvan de referencia para el desarrollo e implementación de **Planes Maestros de Validación**, así como, mecanismos y herramientas útiles, para dirigir el esfuerzo interdisciplinario de Validación de manera efectiva, y con amplias posibilidades de obtener éxito en la tarea de demostrar que las Operaciones y Procesos de Fabricación operan bajo especificaciones y mantienen condiciones de control, de esta manera permitirán la obtención de medicamentos seguros y confiables, cumpliendo con esto el compromiso que una compañía tiene con sus clientes de ofrecer y garantizar la calidad de sus productos.

IV. OBJETIVOS.

- 1. Generar una Guía práctica basada en experiencia profesional que pueda servir como referencia para el desarrollo e implementación de Planes Maestros de Validación en la Industria Farmacéutica.**
- 2. Dar a conocer los mecanismos y estrategias llevadas a cabo para la obtención de resultados satisfactorios en el desarrollo e implementación de Planes Maestros de Validación en Farmacéuticos Lakeside.**

V. HIPOTESIS.

- 1. A través del desarrollo e implementación de Planes Maestros de Validación en la Industria Farmacéutica, se logra contar con una valiosa herramienta para dirigir y dar continuidad al proceso de Validación.**

- 2. Los Planes Maestros son una evidencia documentada que muestran a las autoridades regulatorias o similares la Filosofía y los compromisos que tiene una compañía con la Validación de sus Sistemas y Procesos de Fabricación.**

VI. MATERIAL Y EQUIPO.

1. El desarrollo del presente trabajo se basa principalmente en la Metodología de la Investigación a través de:
 - a) Información técnica especializada del tema en cuestión.
 - b) Asesoría de consultores externos (Puerto Rico, Estados Unidos y Alemania).
 - c) Experiencias adquiridas en Farmacéuticos Lakeside SA de CV, localizada en Toluca Estado de México, durante la construcción de sus Instalaciones Farmacéuticas denominadas “ Planta 2 ” y la implementación de Planes Maestros de Validación para las Instalaciones, Sistemas Críticos, Equipos, Procesos y Limpieza durante el periodo comprendido entre 1995-1997.
 - d) Aplicación de cuestionarios de diagnóstico a la Industria Farmacéutica y/o similar en México.

VIII. RESULTADOS.

1. Se desarrollaron 3 Planes Maestros de Validación los cuales se implementaron de 1995 a 1997 por fases, los cuales se indican a continuación:

- a) Plan Maestro de Validación Fase I “ Validación de Instalaciones y Sistemas Críticos ”.
- b) Plan Maestro de Validación Fase II “ Equipos y Procesos ”.
- c) Plan Maestro de Validación Fase III “ Validación de Limpieza ”.

De manera particular para cada uno de los Planes Maestros de Validación antes mencionados se desglosan los aspectos siguientes:

- a) Desarrollo.
- b) Implementación/Ejecución.

2. Se desarrollo y aplico un Cuestionario compuesto por 7 preguntas a 50 empresas Farmacéuticas o similares instaladas en México, de las cuales se obtuvo respuesta de 26 de ellas: 10 con capital Nacional y 16 con Capital Transnacional; las 26 empresas que respondieron el cuestionario corresponden aproximadamente al 13 % de las empresas Farmacéuticas instaladas en México².

El desarrollo y aplicación del Cuestionario a la Industria Farmacéutica tuvo como finalidad conocer que tanta importancia se le ha dado al uso de Planes Maestros y a la Validación en si en México, así como el impacto y utilidad que se le pude dar al presente trabajo.

² Conforme al Directorio de Socios de CANIFARMA hasta Agosto de 1998 existen 214 empresas farmacéuticas en México.

A. FASE I " VALIDACION DE INSTALACIONES Y SISTEMAS CRITICOS ".

1. DESARROLLO.

El Plan Maestro de Validación incluye para esta Fase la Calificación de las Instalaciones y Acabados de las Areas, así como los Sistemas Críticos indicados en la Cuadro No. 5, donde se ilustra el alcance de su Calificación (34):

Cuadro No. 5 ALCANCE DE LA CALIFICACION PARA LA FASE I DEL PLAN MAESTRO DE VALIDACION (INSTALACIONES, ACABADOS Y SISTEMAS CRITICOS).

AREAS/SISTEMA CRITICOS	IQ	OQ	PQ
Areas	X	N/A	N/A
Aire Comprimido	X	X	X
Agua de Osmosis Inversa	X	X	X
Agua Destilada	X	X	X
Vapor Puro	X	X	X
Suministro de Aire	X	X	X
Colectores de Polvo	X	X	X
Computadoras y PLC's	X	X	N/A

N/A = No Aplica

Nota: Los Sistemas de Suministro de Aire Ambiental, Colectores de Polvo, Agua Purificada y Agua para Inyección tienen Controladores Lógico Programables (PLC's) los cuales fueron calificados.

El Vapor General, Vacío, Agua Potable Fría/Caliente y los Drenajes, se consideraron como servicios auxiliares por lo cual no quedaron contemplados en el Cuadro No. 5; sin embargo dichos servicios son controlados y continuamente verificados a través de Procedimientos Estándar de Operación y/o Instrucciones de Trabajo.

El contenido del Plan Maestro de Validación Fase I “Validación de Instalaciones y Sistemas Críticos” es el siguiente:

CONTENIDO

- I. Introducción
 - A. Generalidades
 - B. Objetivo
 - C. Alcance
- II. Responsabilidades
 - A. Farmacéuticos Lakeside SA de CV
 - B. Consultores Externos y Contratistas
- III. Descripción del Edificio
 - A. General
 - B. Acabados
- IV. Descripción de Sistemas Críticos y Servicios
 - A. Sistemas Críticos
 - 1. Aire Comprimido
 - 2. Agua de Osmosis Inversa
 - 3. Agua Destilada
 - 4. Vapor Limpio
 - 5. Suministro de Aire
 - 6. Colectores de Polvo
 - 7. Computadoras y PLC's
 - B. Servicios Auxiliares
 - 1. Vapor General
 - 2. Vacío
 - 3. Agua Potable Fría
 - 4. Agua Potable Caliente
 - 5. Drenajes
- V. Requerimientos del Programa de Validación
 - A. Calificación de Documentos
 - B. Preparación del Protocolo
 - C. Formato del Protocolo
 - D. Resumen de los Reportes
 - E. Sistema de Codificación de Documentos
 - F. Procedimientos Estándar de Operación
- VI. Sistemas a ser Validados
- VII. Criterios de Aceptación
 - A. Generales
 - B. Específicos del Edificio
 - C. Específicos de los Sistemas Críticos
- VIII. Programas de Apoyo
 - A. Calibración
 - B. Mantenimiento Preventivo
 - C. Programa de Revalidación
 - D. Procedimiento de Control de Cambios
 - E. Capacitación
- IX. Equipo Técnico de Validación para la Ejecución del Plan Maestro
- X. Anexos

VII. METODO.

El método utilizado para el Desarrollo e Implementación de Planes Maestros de Validación consiste en la aplicación del Proceso Administrativo, Ciclo de Vida de la Validación, Buenas Prácticas de Manufactura y Trabajo en Equipo, durante la Construcción de la “ Planta 2 ” de Farmacéuticos Lakeside dedicada a la fabricación de formas farmacéuticas Orales: Sólidas y Líquidas, así como, productos Parenterales: Agua Inyectable, Soluciones y Suspensiones Estériles, en el periodo de 1995-1997. Inicialmente se contó con asesoría de consultores externos internacionales y posteriormente implementado en un 100 % con personal de Farmacéuticos Lakeside.

El Proceso Administrativo cubrió los aspectos siguientes: Planeación, Organización, Ejecución y Control; a continuación se desglosan cada uno de ellos:

1. Planeación.

Información preliminar que formó parte del Ciclo de Vida de la Validación para el proyecto de construcción de la “ Planta 2 ” de Lakeside: Diseño Conceptual, Diseño Funcional e Ingeniería Básica o Preliminar; con esta se desarrollaron las generalidades, propósito, alcance, filosofía o política, las actividades a realizar, elaboración de documentos y ejecución en campo, los programas a cubrir para cada una de las actividades propuestas y desglose de los programas de apoyo existentes que dan soporte al Plan Maestro; en Lakeside los sistemas de apoyo son: Sistema de Calidad Basado en ISO 9001, Departamento de Metrología autorizado ante el CENAM para la calibración de Temperatura, Presión, Dimensión y Masas, Mantenimiento Productivo Total (Sistema de Mejora Continua), Buenas Prácticas de Manufactura y Capacitación.

Estrategias empleadas:

- a) Desarrollo e Implementación por Fases del uso de Planes Maestros para dar seguimiento a las actividades de Validación de manera concurrente y/o prospectiva en Instalaciones, Sistemas Críticos, Equipos, Procesos y Limpieza.**
- b) Asesoría de consultores externos, quienes a través de su experiencia y conocimiento de estándares internacionales implementaron las actividades a desarrollar.**
- c) Capacitación y entrenamiento al personal sobre Manejo y Control de Documentación, Operación de Equipos de Medición y Prueba, Elaboración de Planes Maestros de Validación / Procedimientos Estándar de Operación / Guías / Formatos de Registro, Protocolos y Reportes de Calificación, Control de Cambios, Manejo de Desviaciones y Aspectos Técnicos, los cuales están englobados en el cumplimiento de GMP's.**

2. Organización.

- a) Formación de un Comité de Validación integrado por el Director de Operaciones y las Gerencias de las áreas siguientes: Validación, Producción, Control y Desarrollo Técnico, Control de Calidad, Ingeniería, Mantenimiento, Compras, Relaciones Industriales y Consultoría. Este grupo tiene la función de asegurar los criterios de aceptación respecto a los parámetros técnicos, financieros y toma de decisiones durante el desarrollo del proyecto, aprobar los Planes Maestros de Validación finales, Protocolos de Prueba y Reportes.**
- b) Asignación de responsabilidades para cada una de las Areas y/o Departamentos involucrados.**

- c) Integración de Comités Operativos de Validación los cuales se enfocaron a la implementación de métodos de prueba, revisión de manuales, elaboración de protocolos, ejecución de pruebas, elaboración de reportes, seguimiento a planes de acción y desviaciones.
- d) Asignación de un responsable de coordinar y dar seguimiento al Desarrollo e Implementación de Planes Maestros de Validación en ambos comités.
- e) Semanalmente se tuvieron reuniones con los diferentes Comités Operativos de Farmacéuticos Lakeside y los comités asignados por los contratistas, para dar seguimiento a los avances del proyecto en campo documentándose los acuerdos y compromisos por escrito.
- f) Para lograr las actividades de la a) a la e) se contó con la infraestructura necesaria para la Capacitación del Personal, elaboración de la Documentación como fueron Computadoras e Impresoras, Areas de Trabajo, Equipos de Medición y Prueba Calibrados e Información Técnica concerniente a las Instalaciones, Sistemas Críticos, Equipos, Procesos y Limpieza.

3. Ejecución.

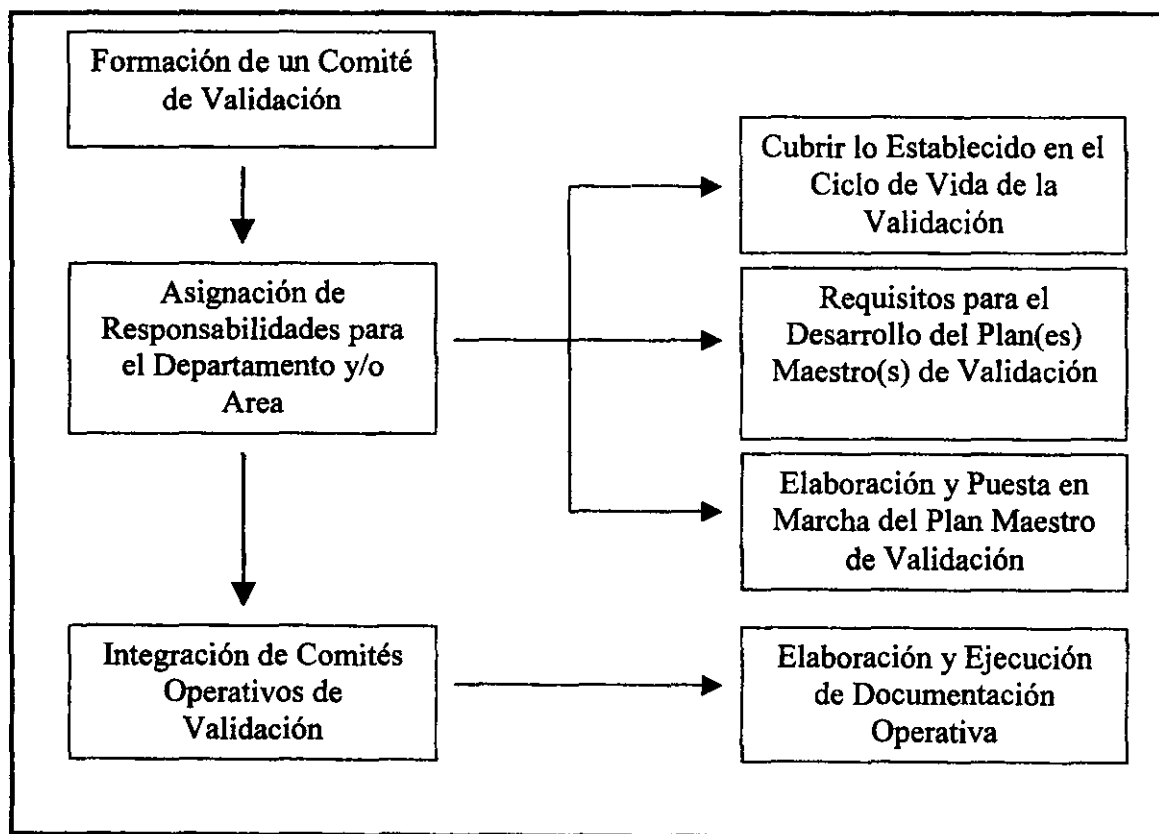
Durante esta etapa se cumplió el plan de actividades establecido a través de la elaboración y ejecución de los Procedimientos Estándar de Operación e Instrucciones de Trabajo que sirvieron como referencia para generar y ejecutar los Protocolos de Calificación de Instalación, Operación y/o Desempeño para Instalaciones, Sistemas Críticos, Equipos, Procesos y Limpieza.

4. Control.

Conforme se fueron ejecutando las pruebas de los Protocolos de Calificación de Instalación, Operación y/o Desempeño, Procedimientos Estándar de Operación e Instrucciones de Trabajo en la etapa de ejecución anterior, se fue evaluando y midiendo el grado de cumplimiento de cada uno de ellos a través de la comparación de los resultados obtenidos contra los estándares o criterios de aceptación previamente establecidos.

En el Cuadro No. 4 se indica de manera resumida la metodología empleada para el Desarrollo e Implementación de los Planes Maestros de Validación para “Planta 2”.

Cuadro No. 4 METODOLOGIA EMPLEADA DURANTE EL DESARROLLO E IMPLEMENTACION DE PLANES MAESTROS DE VALIDACION PARA “ PLANTA 2 ”.



VIII. RESULTADOS.

1. Se desarrollaron 3 Planes Maestros de Validación los cuales se implementaron de 1995 a 1997 por fases, los cuales se indican a continuación:

- a) Plan Maestro de Validación Fase I “ Validación de Instalaciones y Sistemas Críticos ”.
- b) Plan Maestro de Validación Fase II “ Equipos y Procesos ”.
- c) Plan Maestro de Validación Fase III “ Validación de Limpieza ”.

De manera particular para cada uno de los Planes Maestros de Validación antes mencionados se desglosan los aspectos siguientes:

- a) Desarrollo.
- b) Implementación/Ejecución.

2. Se desarrollo y aplico un Cuestionario compuesto por 7 preguntas a 50 empresas Farmacéuticas o similares instaladas en México, de las cuales se obtuvo respuesta de 26 de ellas: 10 con capital Nacional y 16 con Capital Transnacional; las 26 empresas que respondieron el cuestionario corresponden aproximadamente al 13 % de las empresas Farmacéuticas instaladas en México².

El desarrollo y aplicación del Cuestionario a la Industria Farmacéutica tuvo como finalidad conocer que tanta importancia se le ha dado al uso de Planes Maestros y a la Validación en si en México, así como el impacto y utilidad que se le pude dar al presente trabajo.

² Conforme al Directorio de Socios de CANIFARMA hasta Agosto de 1998 existen 214 empresas farmacéuticas en México.

A. FASE I " VALIDACION DE INSTALACIONES Y SISTEMAS CRITICOS "

1. DESARROLLO.

El Plan Maestro de Validación incluye para esta Fase la Calificación de las Instalaciones y Acabados de las Areas, así como los Sistemas Críticos indicados en la Cuadro No. 5, donde se ilustra el alcance de su Calificación (34):

Cuadro No. 5 ALCANCE DE LA CALIFICACION PARA LA FASE I DEL PLAN MAESTRO DE VALIDACION (INSTALACIONES, ACABADOS Y SISTEMAS CRITICOS).

AREAS/SISTEMA CRITICOS	IQ	OQ	PQ
Areas	X	N/A	N/A
Aire Comprimido	X	X	X
Agua de Osmosis Inversa	X	X	X
Agua Destilada	X	X	X
Vapor Puro	X	X	X
Suministro de Aire	X	X	X
Colectores de Polvo	X	X	X
Computadoras y PLC's	X	X	N/A

N/A = No Aplica

Nota: Los Sistemas de Suministro de Aire Ambiental, Colectores de Polvo, Agua Purificada y Agua para Inyección tienen Controladores Lógico Programables (PLC's) los cuales fueron calificados.

El Vapor General, Vacío, Agua Potable Fría/Caliente y los Drenajes, se consideraron como servicios auxiliares por lo cual no quedaron contemplados en el Cuadro No. 5; sin embargo dichos servicios son controlados y continuamente verificados a través de Procedimientos Estándar de Operación y/o Instrucciones de Trabajo.

El contenido del Plan Maestro de Validación Fase I “Validación de Instalaciones y Sistemas Críticos” es el siguiente:

CONTENIDO

- I. Introducción
 - A. Generalidades
 - B. Objetivo
 - C. Alcance
- II. Responsabilidades
 - A. Farmacéuticos Lakeside SA de CV
 - B. Consultores Externos y Contratistas
- III. Descripción del Edificio
 - A. General
 - B. Acabados
- IV. Descripción de Sistemas Críticos y Servicios
 - A. Sistemas Críticos
 - 1. Aire Comprimido
 - 2. Agua de Osmosis Inversa
 - 3. Agua Destilada
 - 4. Vapor Limpio
 - 5. Suministro de Aire
 - 6. Colectores de Polvo
 - 7. Computadoras y PLC's
 - B. Servicios Auxiliares
 - 1. Vapor General
 - 2. Vacío
 - 3. Agua Potable Fría
 - 4. Agua Potable Caliente
 - 5. Drenajes
- V. Requerimientos del Programa de Validación
 - A. Calificación de Documentos
 - B. Preparación del Protocolo
 - C. Formato del Protocolo
 - D. Resumen de los Reportes
 - E. Sistema de Codificación de Documentos
 - F. Procedimientos Estándar de Operación
- VI. Sistemas a ser Validados
- VII. Criterios de Aceptación
 - A. Generales
 - B. Específicos del Edificio
 - C. Específicos de los Sistemas Críticos
- VIII. Programas de Apoyo
 - A. Calibración
 - B. Mantenimiento Preventivo
 - C. Programa de Revalidación
 - D. Procedimiento de Control de Cambios
 - E. Capacitación
- IX. Equipo Técnico de Validación para la Ejecución del Plan Maestro
- X. Anexos

2. IMPLEMENTACION/EJECUCION.

La implementación del Plan Maestro de Validación Fase I para las Instalaciones y Acabados de las Areas, así como los Sistemas Críticos se llevó a cabo a través de la aplicación de manera programada de Protocolos de Calificación previamente elaborados y basados en su totalidad en Manuales de Proveedores, Procedimientos Estándar de Operación, Instrucciones de Trabajo y/o Guías e Información Técnica de origen Nacional e Internacional, los cuales cubren los aspectos de Instalación, Operación y/o Desempeño según aplique, excepto para el caso de las Instalaciones/Areas las cuales solo requieren Calificación de Instalación (34).

A continuación se desglosan para cada una de las Instalaciones y Acabados de las Areas, así como los Sistemas Críticos, protocolos implementados y pruebas ejecutadas; cada uno de los Protocolos elaborados cuentan con sus correspondientes Reportes de Calificación, los cuales se encuentran controlados a través de un Sistema de Documentación numérico que los identifica como únicos facilitando con ello su rastreabilidad.

a) Instalaciones y Acabados.

La Calificación de las Instalaciones y Acabados de la “ Planta 2 ” se centro en la inspección visual y comparación contra especificaciones de materiales y GMP's para 297 cuartos distribuidos en 5 módulos y el Almacén, como se indica en el Cuadro No. 6. La cantidad de Protocolos que se requirieron para la Calificación de las Instalaciones y Acabados fueron 6.

Cuadro No. 6 DISTRIBUCION DE CUARTOS IMPLICADOS EN LA CALIFICACION DE INSTALACIONES Y ACABADOS POR MODULO.

Modulo	Nombre	No. De Cuartos
Modulo 1	Sociales	54
Modulo 2	Fabricación de Sólidos	64
Modulo 3	Acondicionado y Fabricación de Líquidos	38
Modulo 4	Inyectables	60
Modulo 5 y 5A	Almacén y Central de Pesado	81

En el Cuadro No. 7 se indican las actividades realizadas para llevar a cabo la Calificación de las Instalaciones y Acabados.

Cuadro No. 7 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DE LAS INSTALACIONES Y ACABADOS.

Prueba Realizada (Revisión y Registro de)
Documentación de Ingeniería.
Documentación de Base de Diseño.
Planos de Ingeniería de Referencia y/o Definitivos (As Built).
Verificación de Instalaciones de Planta 2 (Nivel de Iluminación, Lámparas y Contactos, Difusores y Rejillas, Servicios, Acabados Sanitarios en Paredes, Pisos, Techos, Verificación de Puertas y Ventanas, Mobiliario y/o Equipo Instalado). Para almacén se incluye la verificación de racks.
Lista de Procedimientos Estándar de Operación e Instrucciones de Trabajo.
Mantenimiento Preventivo.
Evidencia de Capacitación.
Relación de Desviaciones.

b) Suministro de Aire.

La Validación del Sistema de Suministro de Aire Ambiental cubre la Calificación de la Instalación y Operación de 14 Unidades Manejadoras de Aire, así como, de la Calificación del Desempeño de 11 Unidades Manejadoras de Aire. En la Figura No. 3 se ilustra de manera global la cantidad de cuartos y flujos laminares a los que dan servicio cada una, así como la clase de área correspondiente. La cantidad de Protocolos que se requirieron para la Calificación de la Instalación, Operación y Desempeño fueron 14, 14 y 10 respectivamente.

En los Cuadros 8, 9 y 10, se indican las pruebas ejecutadas para llevar a cabo la Calificación de Instalación, Operación y/o Desempeño para el Sistema de Suministro de Aire Ambiental indicado en la Figura No. 3. En todos los casos se utilizan las Instrucciones de trabajo respectivas y/o Procedimientos Estándar de Operación, según aplique.

Cuadro No. 8 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DE INSTALACION DEL SISTEMA DE SUMINISTRO DE AIRE AMBIENTAL (HVAC).

Descripción de la Prueba
Documentación de Ingeniería.
Planos de Ingeniería de Referencia y Finales (As Built).
Verificación de la Construcción.
Verificación de los Componentes Mayores.
Lista de Filtros y Prefiltros.
Lista de Servicios (Eléctricos y No Eléctricos).
Reporte de Limpieza de Ductos.
Lista de Instrumentos que requieren Calibración.
Lista de Refacciones.
Lista de Lubricantes.
Lista de Procedimientos Estándar de Operación.

Cuadro No. 9 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DE OPERACION DEL SISTEMA DE SUMINISTRO DE AIRE AMBIENTAL (HVAC).

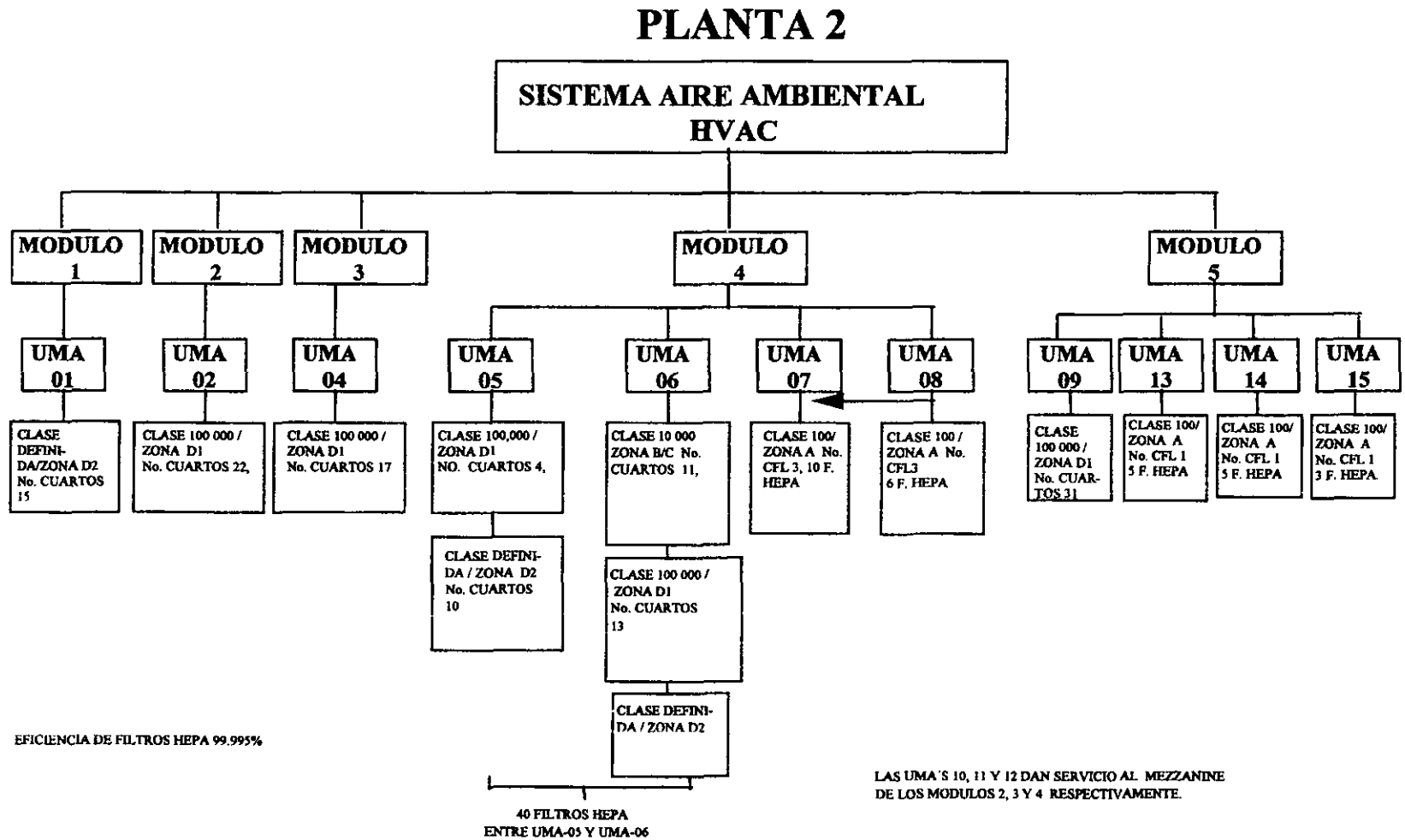
Descripción de la Prueba
Instrumentos de Referencia.
Funcionamiento de Sensores, Dispositivos y Alarmas.
Parámetros de Operación.
Listado de Procedimientos Estándar de Operación y/o Instrucciones de Trabajo.
Evidencia de Capacitación.

Cuadro No. 10 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DEL DESEMPEÑO DEL SISTEMA DE SUMINISTRO DE AIRE AMBIENTAL (HVAC).

Prueba	Clase 100 Zona A	Clase 10,000 Zona B/C	Clase 100,000 Zona D1	Clase Definida Zona D2
Conteo de Partículas en Filtros "HEPA"	X	X	X	X
Integridad en Filtros "HEPA"	X	X	X	X
Determinar Clase de Area	X	X	X	NA
Determinar Temperatura y Humedad Relativa Promedio en Cuartos	X	X	X	X
Cambios de Aire por Hora	NA	X	X	X
Determinación de Coeficiente de Limpieza en Areas	NA	X	NA	NA
Determinación de Presión Diferencial entre Cuartos	NA	X	X	X
Determinar Presión Diferencial en Filtros "HEPA" a Nivel Techo y en Campanas de Flujo Laminar	X	X	X	X
Determinar Velocidad de Flujo de Aire en Filtros "HEPA", Difusores de Inyección y Rejillas de Extracción	X	X	X	X
Registrar la Apertura de las Compuertas de Inyección y Extracción de Aire.	X	X	X	X
Control Ambiental de Zonas Higiénicas	X	X	X	X
Evaluar Patrones de Flujo Laminar en Campanas con Filtración "HEPA".	X	NA	NA	NA

N/A= No Aplica

Figura No. 3 RELACION DE UNIDADES MANEJADORAS DE AIRE, CUARTOS Y FLUJOS LAMINARES A LOS QUE DAN SERVICIO.



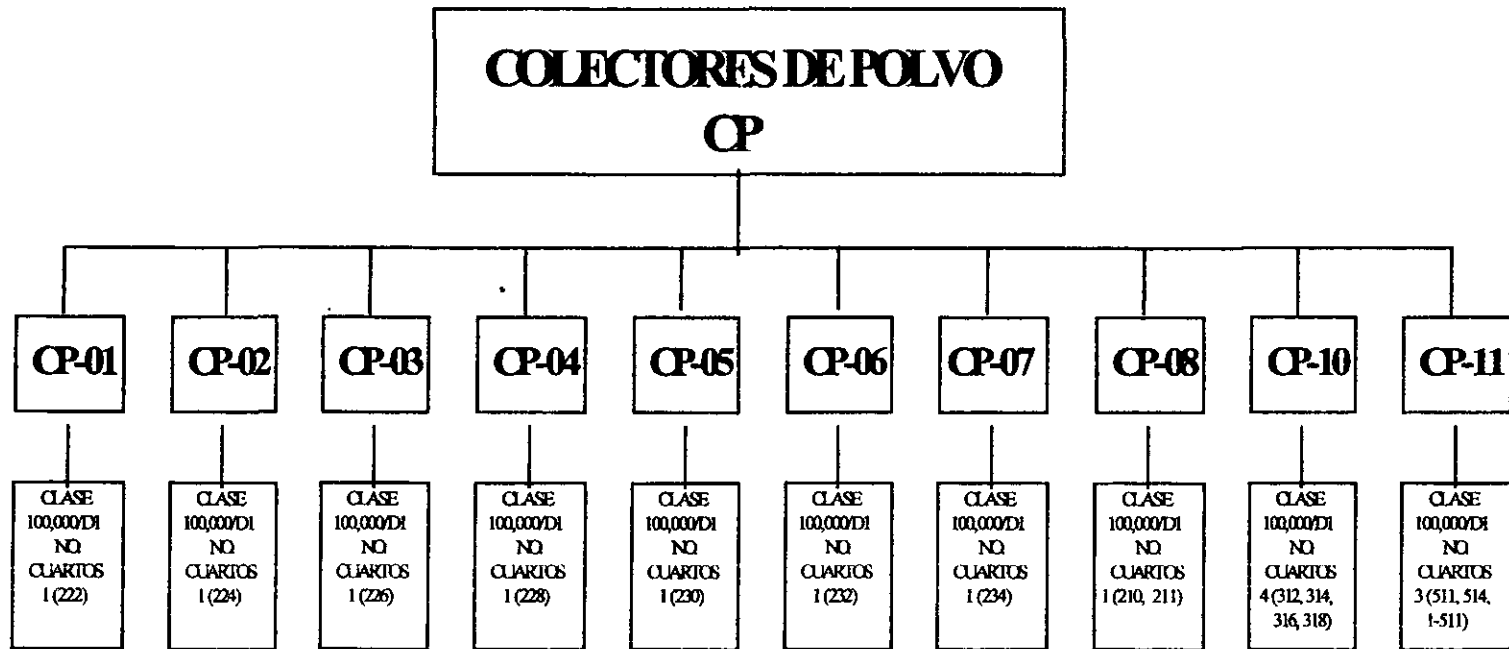
c) Colectores de Polvo.

La Validación del Sistema de Colección de Polvos cubre la Calificación de la Instalación, Operación y/o Desempeño de 11 Colectores de Polvos. En la Figura No. 4 se ilustra de manera global los cuartos a los que dan servicio cada uno de los Colectores de Polvo. La cantidad de Protocolos que se requirieron para la Calificación de la Instalación, Operación y Desempeño fueron 10.

En los Cuadros 8, 9 y 10, se indican las pruebas ejecutadas para llevar a cabo la Calificación de Instalación, Operación y/o Desempeño para el Sistema de Colección de Polvos indicado en la Figura No. 4.

Figura No. 4 RELACION DE COLECTORES DE POLVOS Y CUARTOS A LOS QUE DAN SERVICIO.

PLANTA 2

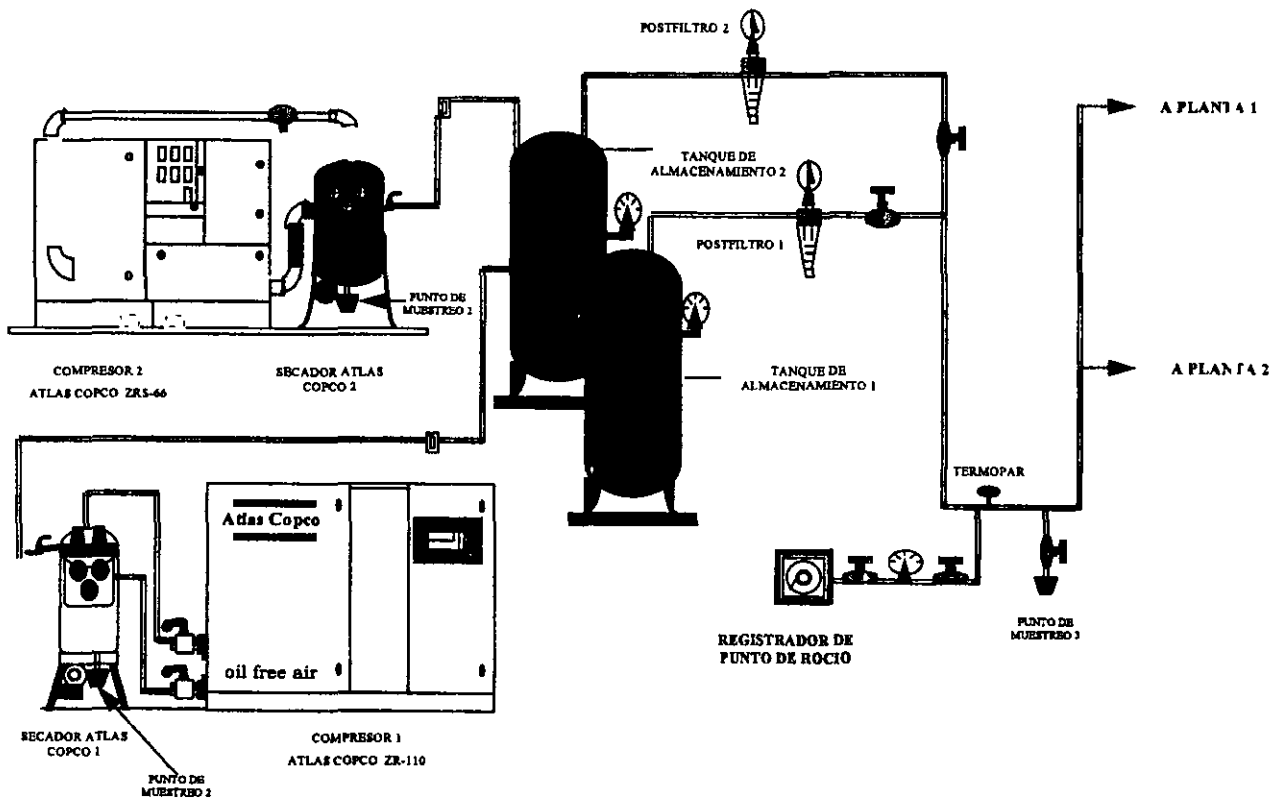


EFICIENCIA DE FILTROS HEPA 99.999%

d) Aire Comprimido.

La Validación del Sistema de Aire Comprimido cubre la Calificación de la Instalación, Operación y/o Desempeño de 2 Sistemas de Generación y Secado de Aire Comprimido. En la Figura No. 5, se ilustra el Sistema de Aire Comprimido de la Planta. La cantidad de Protocolos que se requirieron para la Calificación de la Instalación, Operación y Desempeño fueron 2.

Figura No. 5 SISTEMA DE AIRE COMPRIMIDO DE LA PLANTA.



En los Cuadros 8 y 9, se indican las pruebas ejecutadas para llevar a cabo la Calificación de Instalación y Operación para el Sistema de Aire Comprimido indicado en la Figura No. 5; las pruebas ejecutadas para llevar a cabo la Calificación del Desempeño se indican en el Cuadro No. 11.

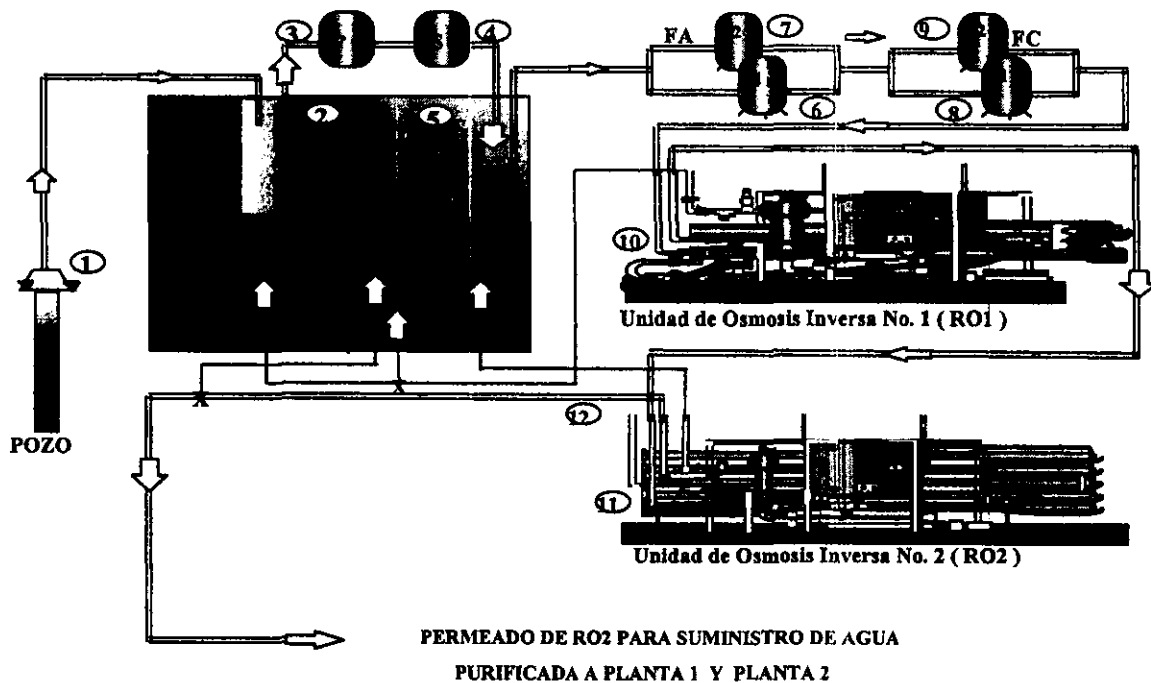
Cuadro No. 11 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DEL DESEMPEÑO DEL SISTEMA DE AIRE COMPRIMIDO.

Prueba	Puntos Evaluados
Presión en Línea Kg/cm ²	24
Partículas Viables UFC/10 Ft ³	16
Partículas No Viables Partículas/Ft ³	9
Punto de Rocío °C	12
Aceites ppm	13

e) Agua de Osmosis Inversa.

La Validación del Sistema de Agua de Osmosis Inversa cubre la Calificación de la Instalación, Operación y Desempeño de 2 Unidades de Osmosis Inversa y en el sistema de pretratamiento del agua de suministro a la misma, Tanque de Almacenamiento y Red de Distribución. En la Figura No. 6 se ilustra de manera global el sistema de pretratamiento y purificación de agua (Osmosis Inversa). La cantidad de Protocolos que se requirieron para la Calificación de la Instalación, Operación y Desempeño fueron 6.

Figura No. 6 SISTEMA DE PRETRATAMIENTO Y PURIFICACION DE AGUA (OSMOSIS INVERSA).



1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12 = Puntos de Muestreo
F=Filtro de antracita; S=Suavizador; FA=Filtros de arena; FC=Filtros de Carbón;
C1, C2 Y C3 = Sistema 1, 2 y 3.

En los Cuadros 12, 13 y 14, se indican las pruebas ejecutadas para llevar a cabo la Calificación de Instalación, Operación y Desempeño para el Sistema Pretratamiento y Purificación de Agua (Osmosis Inversa) indicado en la Figura No. 5.

Cuadro No. 12 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DE INSTALACION DEL SISTEMA DE PRE-TRATAMIENTO Y PURIFICACION DE AGUA (OSMOSIS INVERSA) Y RED DE DISTRIBUCION.

Descripción de la Prueba
Recepción del Equipo Mayor y Componentes del Sistema
Verificación de Especificaciones de Diseño para el Equipo y Componentes del Sistema (Unidades de Pretratamiento y Purificación, Tanque de Recepción y Distribución de Agua Inyectable, Bombas para la Alimentación y Recirculación de Agua, Circuito de Distribución, Tablero de Control Principal y Sistema Computarizado).
Evaluación, Documentación de Ingeniería
Verificación de la Construcción
Verificación de los Planos de Ingeniería
Verificación de Servicios Eléctricos y Mecánicos
Calibración de Instrumentos Instalados
Materiales en Contacto con el Agua purificada
Lista de Refacciones
Mantenimiento Preventivo
Instrumentos de Referencia
Puntos de Muestreo y Puntos de Uso

Cuadro No. 13 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DE OPERACION DEL SISTEMA DE PRE-TRATAMIENTO Y PURIFICACION DE AGUA (OSMOSIS INVERSA) Y RED DE DISTRIBUCION.

Descripción de la Prueba
Funcionamiento de Bombas de Alimentación y/o Recirculación de Agua
Funcionamiento de Equipos y Componentes del Sistema
Funcionamiento de Intercambiadores de Calor
Funcionamiento de los Componentes del Sistema Computarizado
Funcionamiento de Sensores, Dispositivos de Control y Alarmas
Verificación de Procedimientos de Sanitización
Verificación del Procedimiento de Esterilización
Instrumentos de Prueba

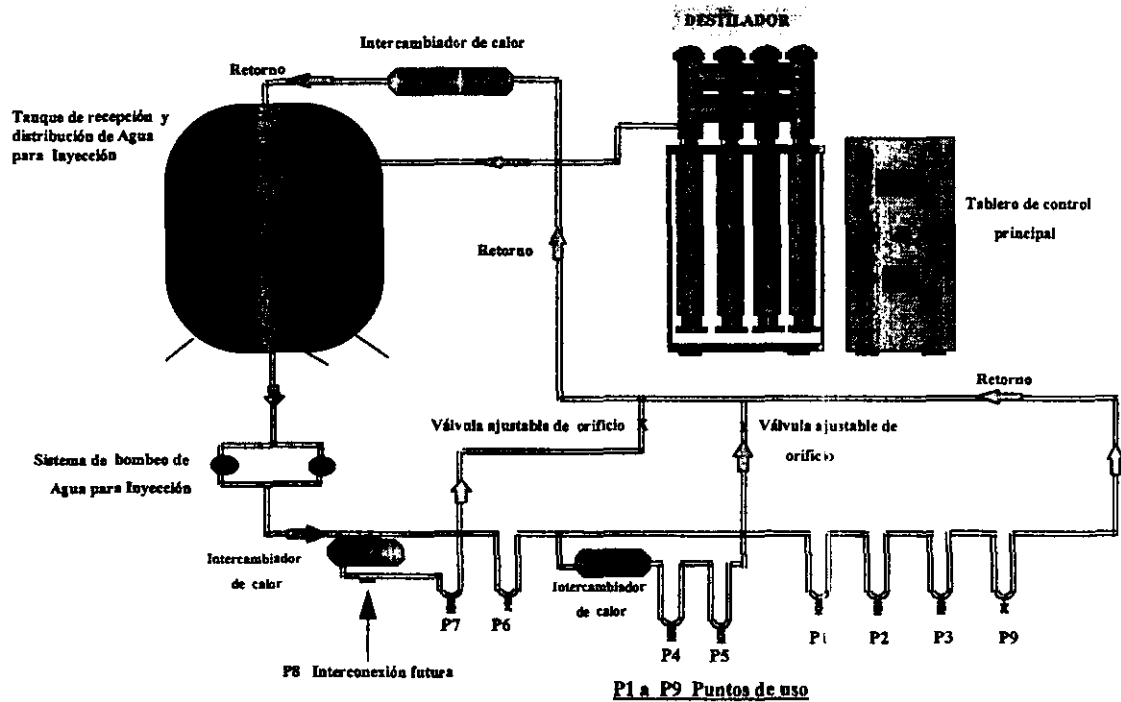
Cuadro No. 14 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DEL DESEMPEÑO DEL SISTEMA DE PRE-TRATAMIENTO Y PURIFICACION DE AGUA (OSMOSIS INVERSA) Y RED DE DISTRIBUCION.

Fase	Descripción	Criterio de Aceptación
1ª.	Programa de Muestreo y Análisis Diario de 2 Semanas	
2ª.	Programa de Muestreo y Análisis Diario de 2 Semanas	Cumplimiento Consistente con las Especificaciones para Agua Purificada Indicada en la USP 23 y FNEUM 6ª Ed.
3ª.	Programa de Muestreo y Análisis Anual Diariamente: Puntos Críticos Semanalmente: Todos los Puntos	

f) Agua Destilada.

La Validación del Sistema de Agua Destilada cubre la Calificación de la Instalación, Operación y Desempeño de 1 Unidad de Destilación de Múltiple Efecto, Tanque de Almacenamiento y Red de Distribución. En la Figura No. 7, se ilustra de manera global el Sistema de Purificación de Agua (Destilador de Múltiple Efecto). La cantidad de Protocolos que se requirieron para la Calificación de la Instalación, Operación y Desempeño fueron 3.

Figura No. 7 SISTEMA DE PURIFICACION DE AGUA (DESTILADOR DE MULTIPLE EFECTO).



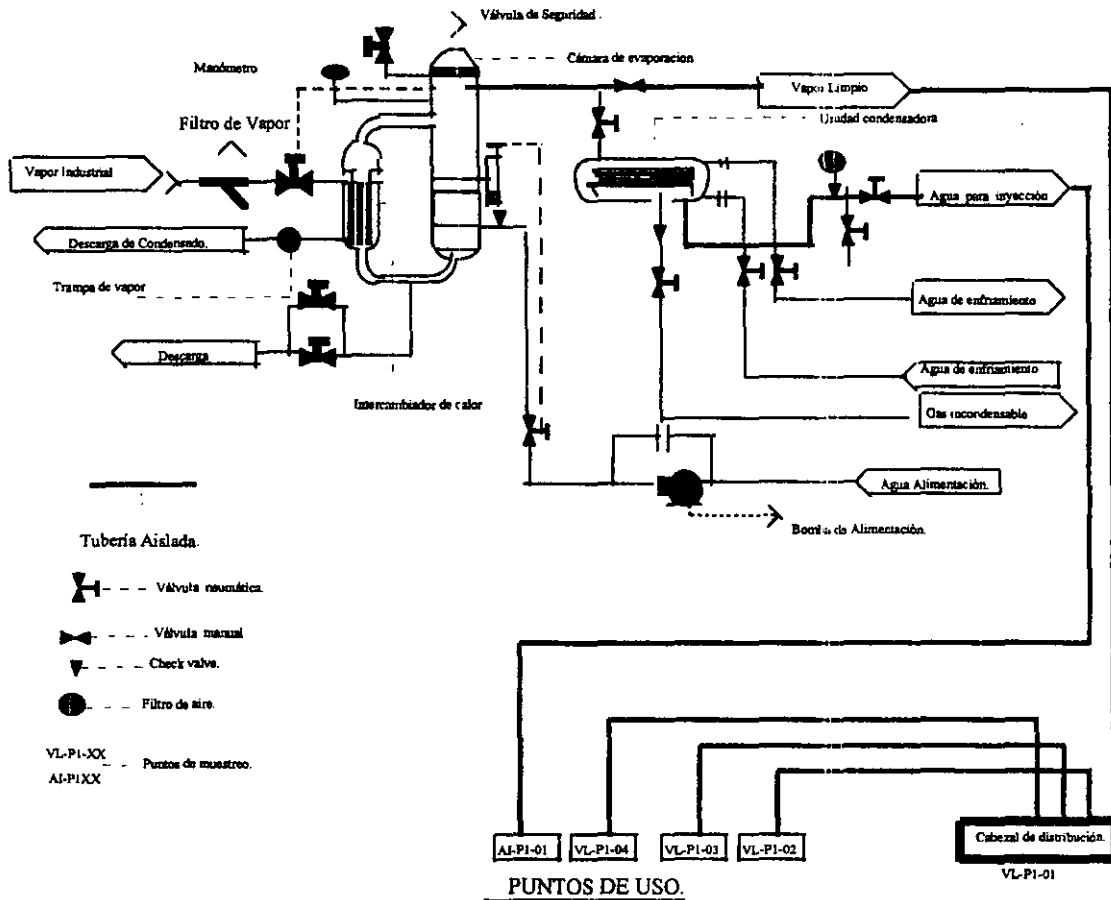
En los Cuadros No. 12, 13 y 14, se indican las pruebas ejecutadas para llevar a cabo la Calificación de Instalación, Operación y/o Desempeño para el Sistema de Destilación de Múltiple Efecto indicado en la Figura No. 7.

g) Vapor Limpio.

La Validación del Sistema de Vapor Limpio se centro en la Calificación de la Instalación, Operación y Desempeño de la Unidad de Generación de Vapor Limpio, Tanque de Almacenamiento y Red de Distribución. En la Figura No. 8, se ilustra de manera global el sistema de Generación de Vapor Limpio. Se requirió de 1 Protocolo para la Calificación de la Instalación, Operación y Desempeño.

Figura No. 8 SISTEMA DE GENERACION DE VAPOR LIMPIO.

DIAGRAMA DE FLUJO DEL GENERADOR DE VAPOR LIMPIO UNIDAD CONDENSADORA Y SISTEMA DE DISTRIBUCION



En los Cuadros No. 12, 13 y 14, se indican las pruebas ejecutadas para llevar a cabo la Calificación de Instalación, Operación y/o Desempeño para el Sistema de Generación de Vapor Limpio indicado en la Figura No. 8.

h) Computadoras y PLC's.

La Validación de los Sistemas Computarizados para cada uno de los Sistemas Críticos indicados en el Cuadro No. 5, se centro en cubrir los aspectos indicados en los Cuadros No. 21 y 22.

En el Cuadro No. 15, se indican los Sistemas Computarizados y protocolos empleados para llevar a cabo su Validación.

Cuadro No. 15 SISTEMAS COMPUTARIZADOS Y PROTOCOLOS EMPLEADOS PARA LLEVAR A CABO LA VALIDACION DE COMPUTADORAS Y PLC'S.

Sistema Computarizado	Cantidad de Protocolos de IQ y OQ
Agua Purificada	1
Aire Ambiental	1
Aire Comprimido	1
Agua Inyectable	1
Colectores de Polvo	10

En los Cuadros No. 16 y 17, se indican las pruebas ejecutadas para llevar a cabo la Calificación de la Instalación y Operación de los Sistemas Computarizados indicados en el Cuadro No. 15.

Cuadro No. 16 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DE INSTALACION DE COMPUTADORAS Y PLC'S.

Descripción de la Prueba
Documentos y Manuales de Instalación/Operación.
Planos, Diagramas y Esquemas (P&ID, Eléctricos, Cartas de Flujo del Proceso y Programa del PLC).
Especificaciones del Hardware.
Especificaciones del Software.
Equipo de Medición.
Verificación Eléctrica.
Lisa de Procedimientos Estándar de Operación e Instrucciones de Trabajo.
Configuración de parámetros de Set-up.
Refacciones.

Cuadro No. 17 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DE OPERACION DE COMPUTADORAS Y PLC'S.

Descripción de la Prueba
Diagramas de Interconexión.
Señales de Interconexión Analógica.
Menú Principal.
Password.
Tabla de Lectura de Variables del Proceso.
Tabla de Lectura de Variables del PLC.
Proceso de Escritura de Variables en Pantalla.
Regulación del PID.
Interferencias.
Fallas de Energía Eléctrica.
Fallas de Energía e Intercomunicaciones.
Operación Funcional.
Ambiente de Operación.

En el Cuadro No. 18 se indica la relación de los documentos generados para cubrir las actividades de Validación integradas en la Fase I, para la "Planta 2" de Farmacéuticos Lakeside.

Cuadro No. 18 DOCUMENTOS GENERADOS DE LAS ACTIVIDADES DE VALIDACION INTEGRADAS EN EL PLAN MAESTRO FASE I.

Fase	IQ		OQ		PQ		CV		IQ, OQ y/o PQ		Total ¹
	P	R	P	R	P	R	P	R	P	R	
I " Validación de Instalaciones y Sistemas Críticos "	23	23	18	18	12	12	14	14	13	13	160

¹ Total de Protocolos y Reportes para Instalaciones y Sistemas Críticos.

P = Protocolos R = Reportes

Por lo tanto quedaron Calificados 297 cuartos distribuidos en 5 Módulos y Validados 6 Sistemas Críticos: Aire Ambiental, Colectores de Polvo, Aire Comprimido,

Agua Purificada (Osmosis Inversa), Agua para la Fabricación de Inyectables (Destilada) y Vapor Limpio, así como sus correspondientes Sistemas Computarizados.

A partir de la Calificación de las Instalaciones y Validación de los Sistemas Críticos, el seguimiento y control de los mismos se realiza a través de:

- a) La aplicación de Procedimientos Estándar de Operación desarrollados para verificar que las condiciones y parámetros de operación se mantienen dentro de los Criterios de Aceptación establecidos.**
- b) Un Sistema de Control de Cambios por medio del cual se evite cualquier intervención no autorizada o programada, que altere las condiciones y parámetros de Operación en los mismos.**
- c) Un Sistema para el Manejo de Desviaciones.**
- d) Un Sistema de Mantenimiento Preventivo.**
- e) Un Programa de Calibración de la Instrumentación Crítica.**
- f) Un Monitoreo Continuo de Variables Críticas.**

B. FASE II " EQUIPOS Y PROCESOS ".

1. DESARROLLO.

El Plan Maestro de Validación incluye para esta Fase los Elementos y Actividades indicadas en el Cuadro No. 19 (35).

Cuadro No. 19 ALCANCE DE LA CALIFICACION PARA LA FASE II DEL PLAN MAESTRO DE VALIDACION.

ELEMENTO	ACTIVIDADES
Equipo	<ul style="list-style-type: none"> • Equipo Nuevo ⇒ Calificación de Instalación, Operación y/o Desempeño, Validación del Proceso. • Equipo Existente ⇒ Transferencia de Equipo a las Instalaciones de "Planta 2" para ser reinstalado y verificado (pruebas funcionales).
Sistemas de Control en Proceso	<ul style="list-style-type: none"> • Calificación de IQ y OQ ⇒ PLC's de Equipo Nuevo o Transferido.
Procesos (Granulación, Secado, Compresión, Recubrimiento, Llenado y Esterilización Terminal)	<ul style="list-style-type: none"> • Validación de Procesos ⇒ Fabricación (Revisión Retrospectiva y/o Concurrente) <ul style="list-style-type: none"> ◆ Sólidos Orales (Tabletas, Tabletas Recubiertas, Cápsulas y Polvos). ◆ Líquidos Orales (Jarabes y Suspensiones) ◆ Inyectables (Ampolletas Vidrio/Plástico y Frascos). ⇒ Acondicionado <ul style="list-style-type: none"> ◆ Sólidos Orales en Blisters y/o Frascos. ◆ Líquidos Orales en Frascos. ◆ Inyectables (Agua, Soluciones y Suspensiones Estériles) en Ampolletas o Frascos. • Validación de Limpieza (Conforme al Plan Maestro de Validación de Limpieza Fase III). <ol style="list-style-type: none"> 1. Sólidos Orales. Línea de Producción No. 2. 2. Soluciones Estériles. 3. Sólidos Orales. Línea de Producción No. 1. ⇒ Residuos de Principios Activos. • Validación de Procesos Asépticos.
Mantenimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Programa de Mantenimiento. • Programa de Monitoreo Ambiental.
Personal	<ul style="list-style-type: none"> • Programa de Capacitación al Personal.

El contenido del Plan Maestro de Validación Fase II “ Validación de Equipos y Procesos” es el siguiente:

CONTENIDO

- I. Introducción
- II. Descripción del Programa de Validación
 - A. Elementos de la Validación
 - B. Marco Regulatorio
 - C. Conceptos de Validación
- III. Descripción de Equipos y Procesos
 - A. Descripción de Diagramas de Flujo y Proceso
 - B. Descripción del Equipo
 - C. Descripción del Programa de Mantenimiento
- IV. Lista de Actividades de Validación (Matriz)
 - A. Equipo
 - B. Procesos
- V. Procedimientos de Validación
 - A. Procedimiento para la Calificación de Equipo Nuevo
 - B. Procedimiento para la Transferencia y Reinstalación de Equipo Existente
 - C. Procedimiento para Validación de Procesos
 - D. Procedimiento para la Capacitación del Personal
- VI. Resumen de las Actividades de Validación y Planeación
 - A. Calificación de Equipo Nuevo
 - B. Transferencia y Recalificación de Equipo Existente
 - C. Validación de Procesos de Fabricación y Acondicionado
- VII. Organización de la Validación
 - A. Equipo de Trabajo
 - B. Responsabilidades
 - C. Preparación de Protocolos
 - D. Preparación de Reportes
 - E. Sistema de Documentación
- VII. Anexos

2. IMPLEMENTACION/EJECUCION.

La implementación del Plan Maestro de Validación Fase II para los Equipos y Procesos se llevó a cabo a través de la aplicación de manera programada de Protocolos de Calificación previamente elaborados y basados en su totalidad en Procedimientos Estándar de Operación, Instrucciones de Trabajo y/o Guías e Información Técnica de origen Nacional e Internacional, los cuales cubren los aspectos de Instalación, Operación y/o Desempeño según aplique (35).

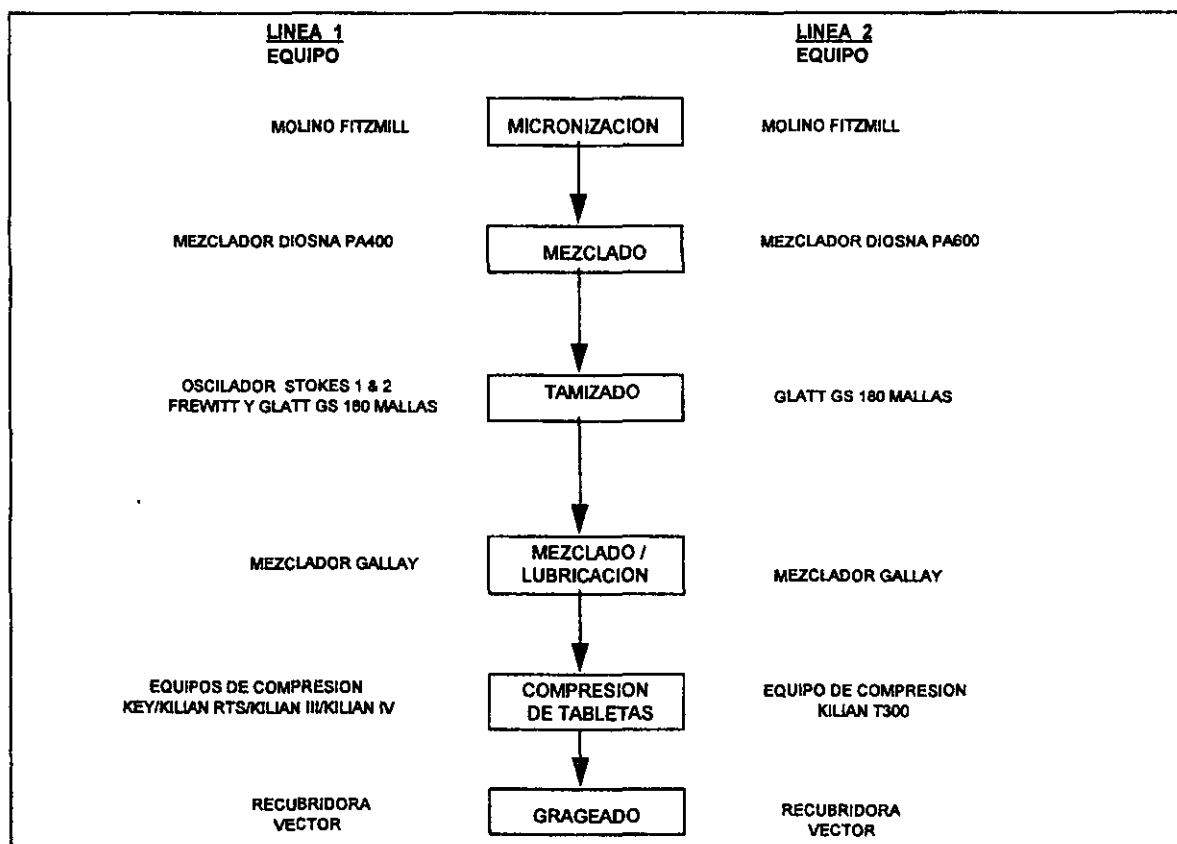
A continuación se ilustran los diagramas de flujo para cada uno de los Procesos de Fabricación mencionados en el Cuadro No. 19, así como los Equipos involucrados en cada uno de ellos; de igual manera se indican los protocolos implementados y pruebas ejecutadas; cada uno de los Protocolos elaborados cuentan con sus correspondientes Reportes de Calificación, los cuales se encuentran controlados a través de un Sistema de Documentación numérico que los identifica como únicos facilitando con ello su rastreabilidad.

a) Formas de Dosificación Oral Sólida.

(1) Compresión Directa.

En la Figura No. 9 se ilustra de manera global el Proceso de Compresión Directa y Equipo involucrado.

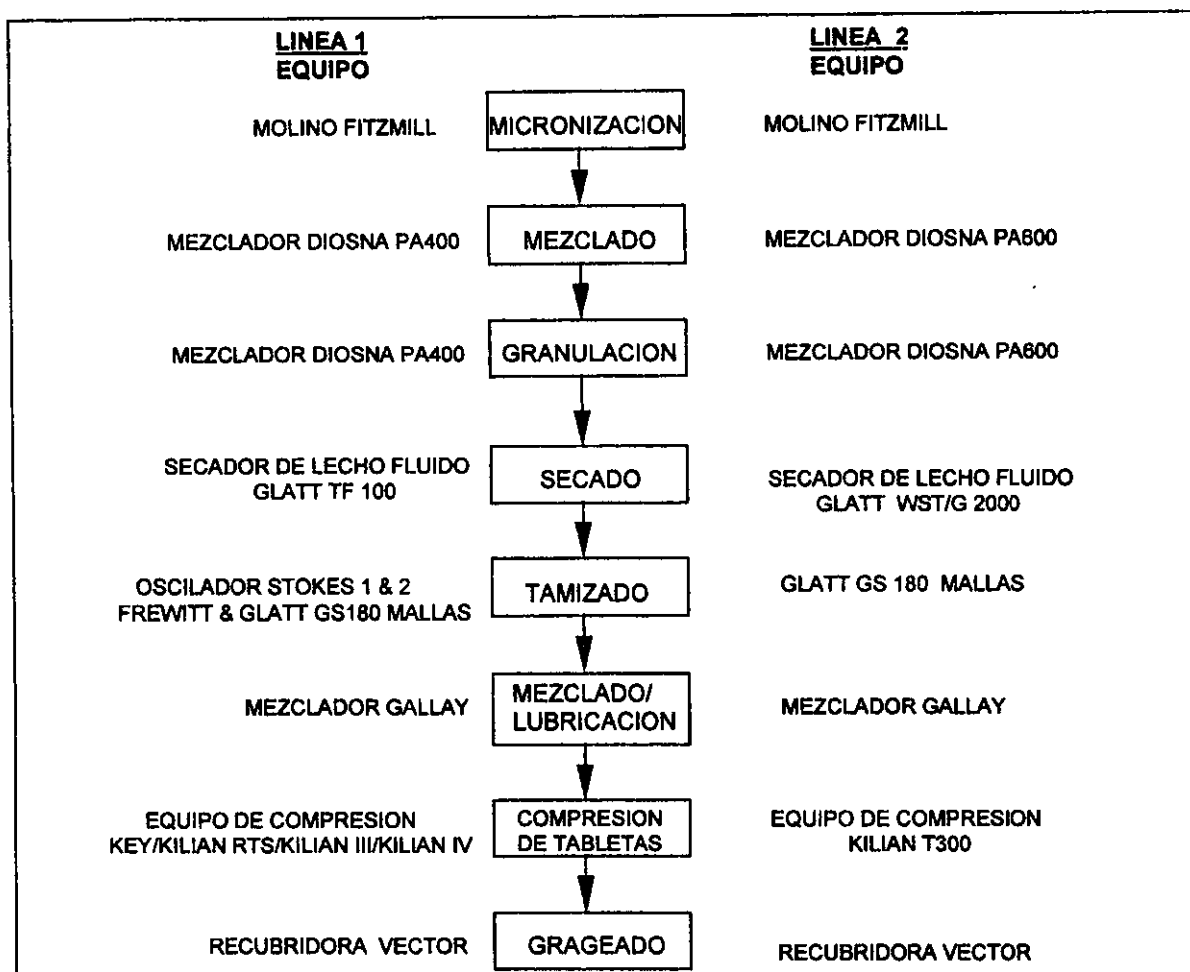
Figura No. 9 PROCESO DE COMPRESION DIRECTA Y EQUIPO INVOLUCRADO.



(2) Granulación Vía Húmeda.

En la Figura No. 10 se ilustra de manera global el Proceso de Granulación Vía Húmeda y Equipo involucrado.

Figura No. 10 PROCESO DE GRANULACION VIA HUMEDA Y EQUIPO INVOLUCRADO.



En los Cuadros No. 20, 21 y 22, se indican las pruebas ejecutadas para llevar a cabo la Calificación de Instalación, Operación y/o Desempeño a los Equipos y Procesos implicados en la Fabricación de Productos Orales Sólidos.

La cantidad de Protocolos que se aplicaron para la Calificación de la Instalación, Operación y/o Desempeño fueron 18.

Cuadro No. 20 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DE INSTALACION DE EQUIPOS Y PROCESOS DE FABRICACION DE PRODUCTOS SOLIDOS ORALES.

Descripción de la Prueba
Equipos
Documentación de Ingeniería.
Planos de Ingeniería de Referencia y/o Definitivos (As Built).
Recepción de Equipo y/o Componentes Mayores del Sistema.
Verificación de la Construcción.
Verificación de la Instalación de los Componentes Mayores.
Lista de Materiales en Contacto con el Producto.
Lista de Filtros y Prefiltros.
Lista de Servicios (Eléctricos y No Eléctricos).
Lista de Instrumentos que requieren Calibración e Instrumentos de Referencia.
Lista de Refacciones.
Lista de Lubricantes.
Mantenimiento Preventivo.
Lista de Procedimientos Estándar de Operación.
Evidencia de Capacitación.
Sistemas de Computo
Documentos y Manuales de Instalación/Operación.
Planos, Diagramas y Esquemas (P&ID, Eléctricos, Cartas de Flujo del Proceso y Programa del PLC).
Especificaciones del Hardware.
Especificaciones del Software.
Equipo de Medición.
Verificación Eléctrica.
Lista de Procedimientos Estándar de Operación e Instrucciones de Trabajo.
Configuración de parámetros de Set-up.
Refacciones.

Cuadro No. 21 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DE OPERACION DE EQUIPOS Y PROCESOS DE FABRICACION DE PRODUCTOS SOLIDOS ORALES.

Equipo
Instrumentos de Referencia.
Funcionamiento de Sensores y Dispositivos de Control.
Verificación de Parámetros y Set-Points de Operación.
Verificación de la Operación de las Principales Pantallas.
Verificación del Acero Inoxidable (Aplica cuando el material se encuentra en contacto con materias primas o producto).
Verificación de Arranque-Paro de Motores y/o Ventiladores, Revoluciones por Minuto.
Verificación de Botones y Lámparas del Panel de Operación.
Verificación de la Operación (Automático y Manual).
Verificación de Alarmas, Paros de Emergencia (Sistema de Seguridad) y Recuperación de la Operación.
Verificación de Operación del Equipo con Carga (Sí Aplica).
Verificación y Ajuste de Velocidades de Operación.
Verificación de Secuencia de Operación de Válvulas (Sí Aplica).
Descripción del Placebo a utilizar en las Pruebas (Sí Aplica).
Distribución de Calor en Tinas, Contenedores y bombos (Sí Aplica).
Lista de Procedimientos Estándar de Operación y/o Instrucciones de Trabajo.
Evidencia de Capacitación.
Sistemas de Computo
Diagramas de Interconexión.
Señales de Interconexión Analógica.
Menú Principal/Elementos de Mando y Panel de Operación.
Niveles de Password o Seguridad Lógica.
Tabla de Lectura de Variables del Proceso.
Tabla de Lectura de Variables del PLC.
Proceso de Escritura de Variables en Pantalla.
Regulación del PID.
Interferencias.
Fallas de Energía Eléctrica.
Fallas de Energía e Intercomunicaciones.
Operación Funcional (Automático y Manual).
Ambiente de Operación.
Edición de Parámetros de Operación.
Paro de Emergencia.
Interruptores y Alarmas (Avisos).
Teclas Adicionales.
Funcionalidad de Impresora (Sí Aplica).

Cuadro No. 22 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DEL DESEMPEÑO DE EQUIPOS Y PROCESOS DE FABRICACION DE PRODUCTOS SOLIDOS ORALES.

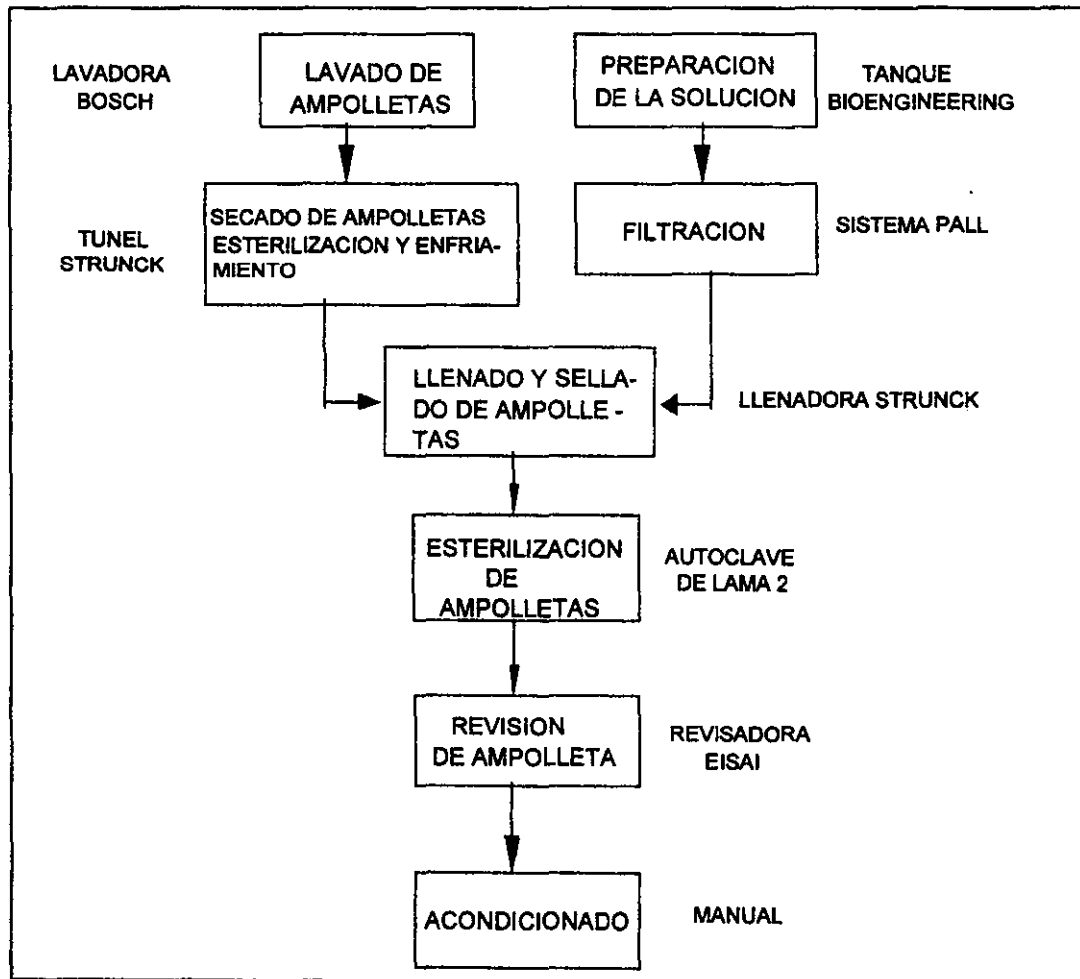
Molino Fitzmill
Determinación de Tamaño de partícula a diferentes mallas y evaluación de densidad aparente a diferentes velocidades.
Mezclador Diosna y Gallay
Distribución de % de Humedad Relativa (para vía húmeda) y de activo a distintos tiempos para cada producto.
Establecimiento de Volumen y tiempo óptimo de mezclado.
Granulador Diosna
Distribución de % de Humedad Relativa (para vía húmeda) y de activo a distintos tiempos para cada producto.
Caracterización del Granulado.
Oscilador Stokes
Determinación de Tamaño de partícula a diferentes mallas y evaluación de densidad aparente a diferentes velocidades.
Secador de Lecho Fluido Glatt
Distribución de Temperatura en la Tina de Secado con Producto (placebo)
Distribución de % de Humedad Relativa a distintos tiempos.
Equipo de Compresión (Tableteadoras)
Establecimiento de rangos de operación para cada producto, velocidad de tableteo, velocidad de la zapata, set-points para la obtención del peso dureza y grosor de la tableta.
Recubridora de Tabletas Vector
Verificación del flujo y temperatura del aire de entrada y salida del bombo
Flujo de esparado (g/min/pistola) empleando una solución placebo con densidad igual a la que se usará con producto.
Verificación de distancia entre el lecho de tabletas y pistolas.
Carga de tabletas en el bombo.
Determinación del flujo y ángulo del esparado.

b) Formas de Dosificación Parenteral.

(1) Llenado de Líquidos con Esterilización Terminal.

En la Figura No. 11 se ilustra de manera global el Proceso de Llenado de Líquidos con Esterilización Terminal y Equipo involucrado.

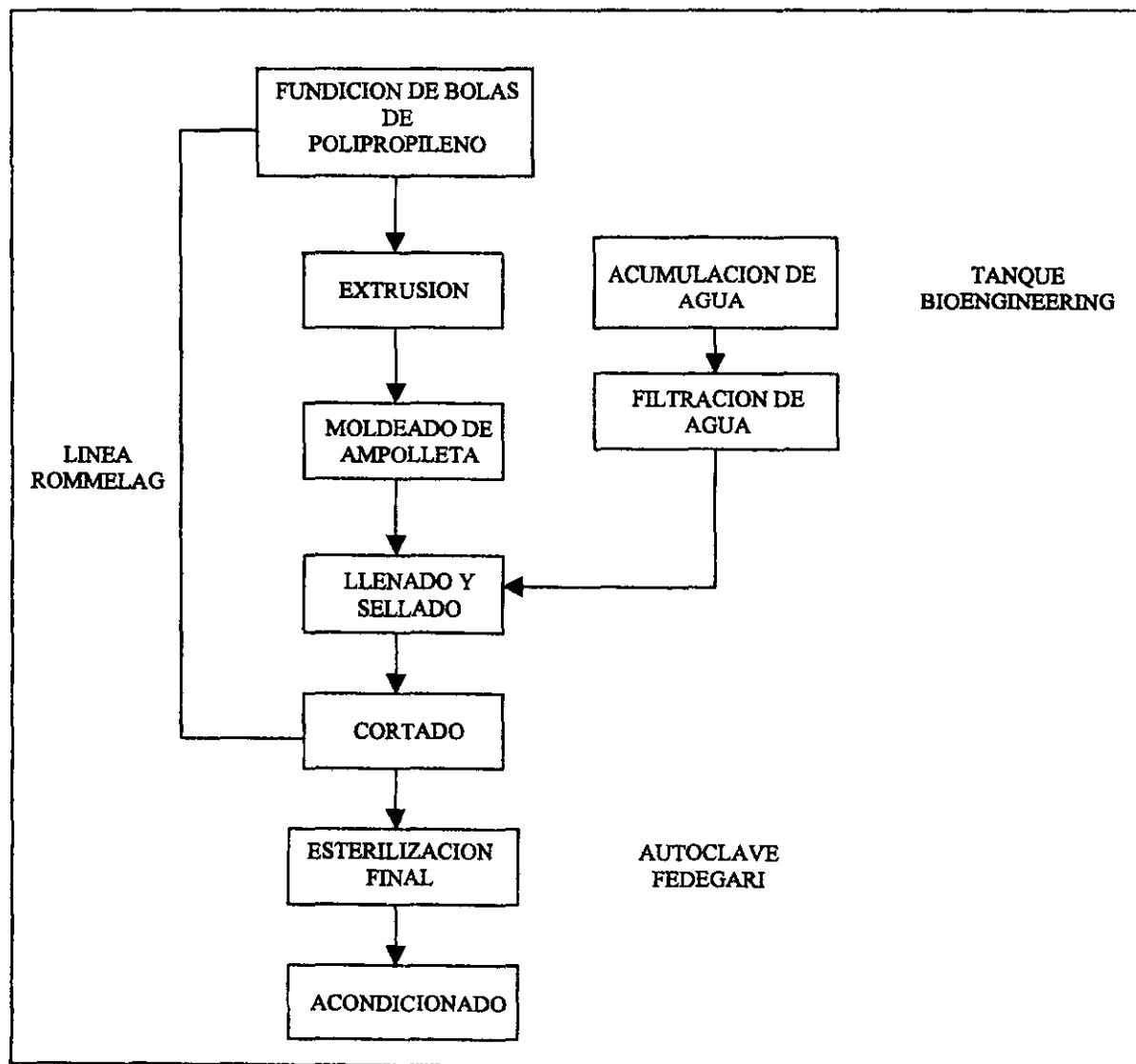
Figura No. 11 PROCESO DE LLENADO DE LIQUIDOS CON ESTERILIZACION TERMINAL Y EQUIPO INVOLUCRADO.



(2) Llenado de Líquidos Usando Tecnología Blow-Fill-Seal (Soplado-Llenado-Sellado) con Esterilización Terminal.

En la Figura No. 12 se ilustra de manera global el Proceso de Llenado de Líquidos usando Tecnología Blow-Fill-Seal con Esterilización Terminal y Equipo involucrado.

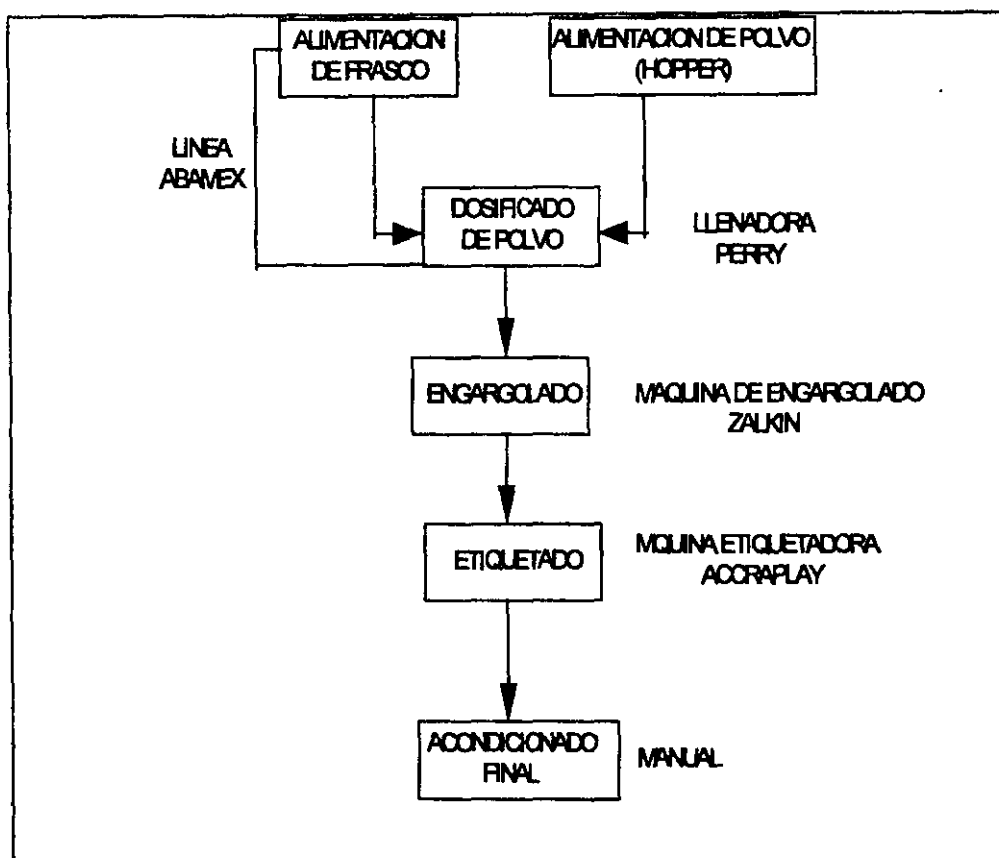
Figura No. 12 PROCESO DE LLENADO DE LIQUIDOS USANDO TECNOLOGIA BLOW-FILL-SEAL CON ESTERILIZACION TERMINAL Y EQUIPO INVOLUCRADO.



(3) Llenado Aséptico de Polvos.

En la Figura No. 13 se ilustra de manera global el Proceso de Llenado Aséptico de Polvos y Equipo involucrado.

Figura No. 13 PROCESO DE LLENADO DE ASEPTICO DE POLVOS Y EQUIPO INVOLUCRADO.



En los Cuadros No. 20 y 21, se indican las pruebas ejecutadas para llevar a cabo la Calificación de Instalación y Operación a los Equipos y Procesos implicados en la Fabricación de Productos Parenterales. En el Cuadro No. 23, se indican las pruebas ejecutadas para llevar a cabo su Calificación de Desempeño.

La cantidad de Protocolos que se aplicaron para la Calificación de la Instalación, Operación y/o Desempeño fueron 11.

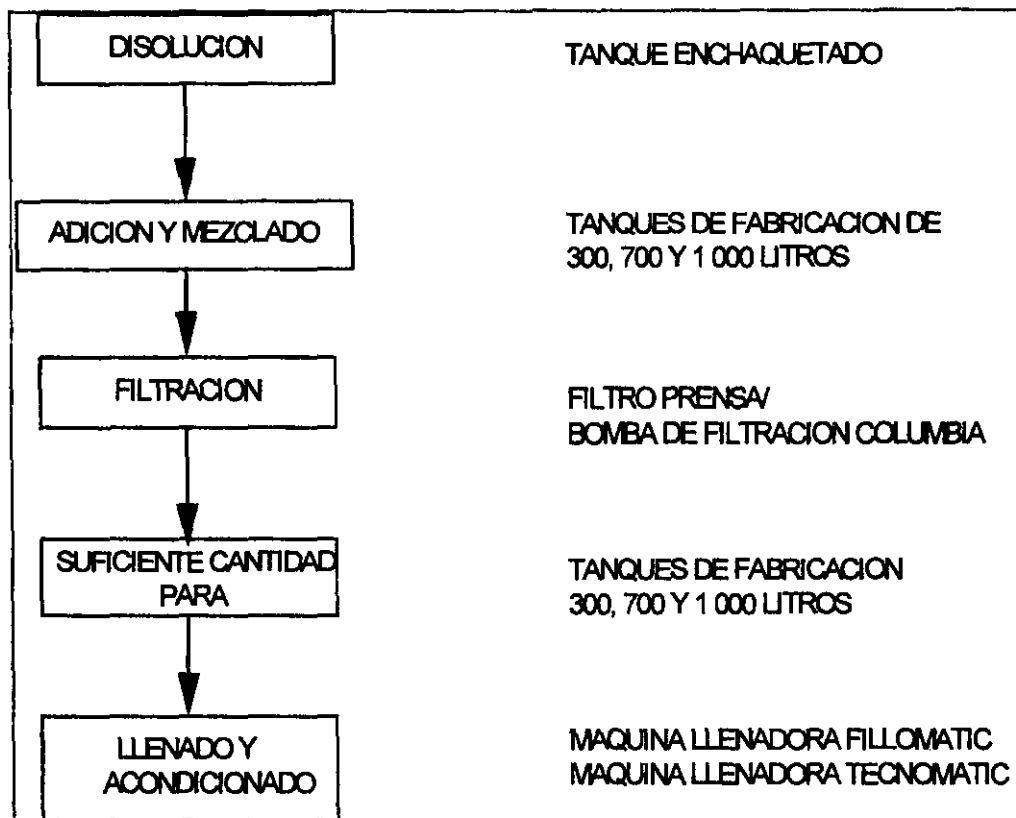
Cuadro No. 23 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DEL DESEMPEÑO DE EQUIPOS Y PROCESOS DE FABRICACION DE PARENTERALES.

Túnel Strunck-Bosch
Calificación de Filtros HEPA
Balanceo de Aire Area Aséptica-Túnel (Presión Diferencial y Flujo de Aire del Area hacia el Túnel).
Balanceo de Aire Area Aséptica-Túnel (Sistema de Inyección de Aire).
Balanceo de Aire Area Aséptica-Túnel (Sistema de Extracción de Aire).
Estudio Termodinámico(Perfil Termodinámico en Cámara Vacía y Cargada) y Reto Microbiológico o Biológico.
Procedimientos Estándar de Operación, Instrucciones de Trabajo y Bitácoras.
Procesadora de Tapón Icos
Estudio Termodinámico y Reto Microbiológico (Perfil Termodinámico en Cámara Vacía y Cargada).
Procedimientos Estándar de Operación, Instrucciones de Trabajo y Bitácoras.
Autoclave F. de Lama y Fedegari
Estudio Termodinámico y Reto Microbiológico (Perfil Termodinámico en Cámara Vacía y Cargada).
Procedimientos Estándar de Operación, Instrucciones de Trabajo y Bitácoras.
Llenado de Líquidos Rommelag
Caracterización de la Materia Prima.
Conteo de Partículas.
Integridad de Filtros.
Estudio Termodinámico.
Parámetros de Proceso.
Dosificación en Base a Peso y Relación Peso/Material Utilizado.
Prueba de Hermeticidad.
Características Físicas de la Ampolleta.
Ensayos Farmacopeicos al Envase de Plástico.
Ensayos Fisicoquímicos y Microbiológicos al Producto.

c) Formas de Dosificación Oral Líquida.

En la Figura No. 14 se ilustra de manera global el Proceso de Preparación y Llenado de Líquidos Orales, así como el Equipo involucrado.

Figura No. 14 PROCESO DE PREPARACION Y LLENADO DE LIQUIDOS ORALES.



Debido a la prioridad y actividades establecidas para esta Fase del Plan Maestro de Validación se llevaron registros de transferencia e instalación del equipo existente indicado en la Figura No. 14, en las instalaciones de "Planta 2" correspondientes a la Preparación y Llenado de Líquidos Orales (Modulo 3).

En los Cuadros No. 20 y 21, se indican las pruebas ejecutadas para llevar a cabo la Calificación de Instalación y Operación a los Equipos y Procesos implicados en la

Preparación y Llenado de Líquidos Orales. En el Cuadro No. 24, se indican las pruebas ejecutadas para llevar a cabo su Calificación de Desempeño.

La cantidad de Protocolos que se aplicaron para la Calificación de la Instalación, Operación y/o Desempeño fueron 5.

CUADRO NO. 24 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DEL DESEMPEÑO DE EQUIPOS Y PROCESOS DE PREPARACION Y LLENADO DE LIQUIDOS ORALES.

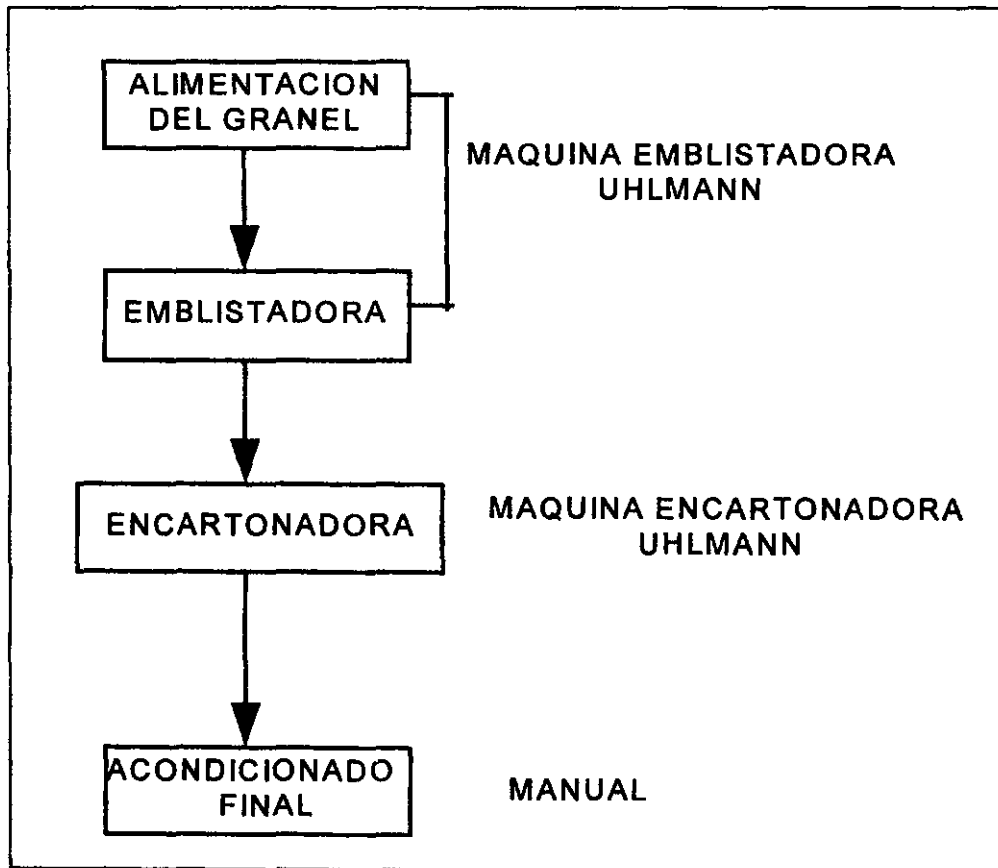
Tanque de Preparación
Verificación de Aforos (regletas y/o sondas de aforo).
Volumen y Velocidad Optima de Mezclado.
Uniformidad del Mezclado.
Tanque Enchaquetado
Volumen y Velocidad Optima de Mezclado.
Uniformidad del Mezclado.
Temperatura de Disolución a Diferentes Tiempos.
Filtro Prensa
Velocidad de Filtración a Diferentes Viscosidades (en función al producto).
Prueba de Integridad del Filtro.
Evaluación de Rehuso de un Filtro.
Bomba de Filtración
Verificación de Flujo de Líquido a Diferentes Viscosidades (en función al producto).
Llenadora de Líquidos
Volumen de Dosificación.
Secuencia de Dosificación.

d) Operaciones de Acondicionado.

(1) Acondicionado en Blister de Formas de Dosificación Sólida.

En la Figura No. 15 se ilustra de manera global el Proceso de Acondicionado en Blister de Formas de Dosificación Sólida y Equipo involucrado.

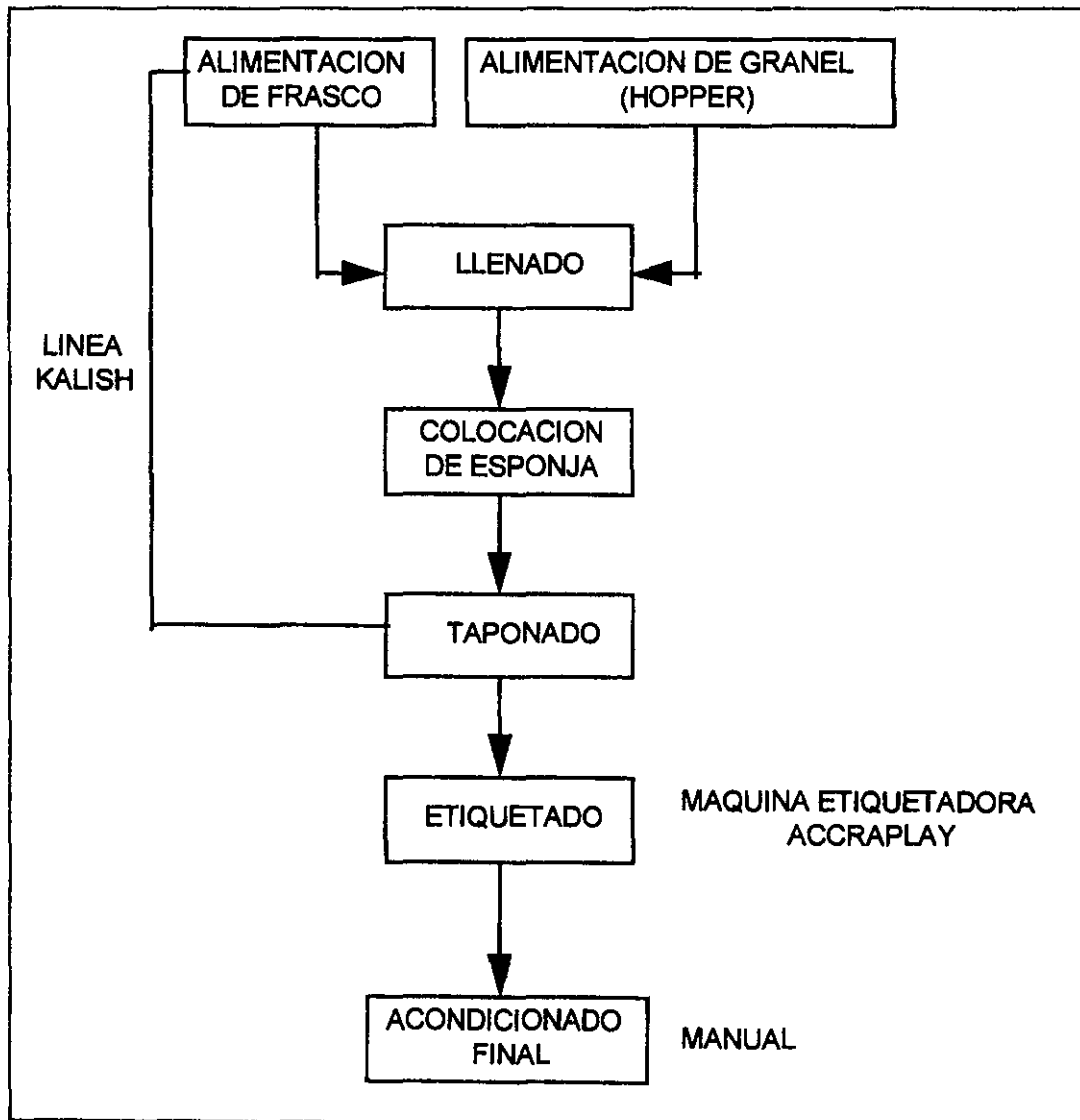
Figura No. 15 PROCESO DE ACONDICIONADO EN BLISTER DE FORMAS DE DOSIFICACION SOLIDA Y EQUIPO INVOLUCRADO.



(2) Acondicionado en Frasco de Formas de Dosificación Sólida.

En la Figura No. 16 se ilustra de manera global el Proceso de Acondicionado en Frasco de Formas de Dosificación Sólida y Equipo involucrado.

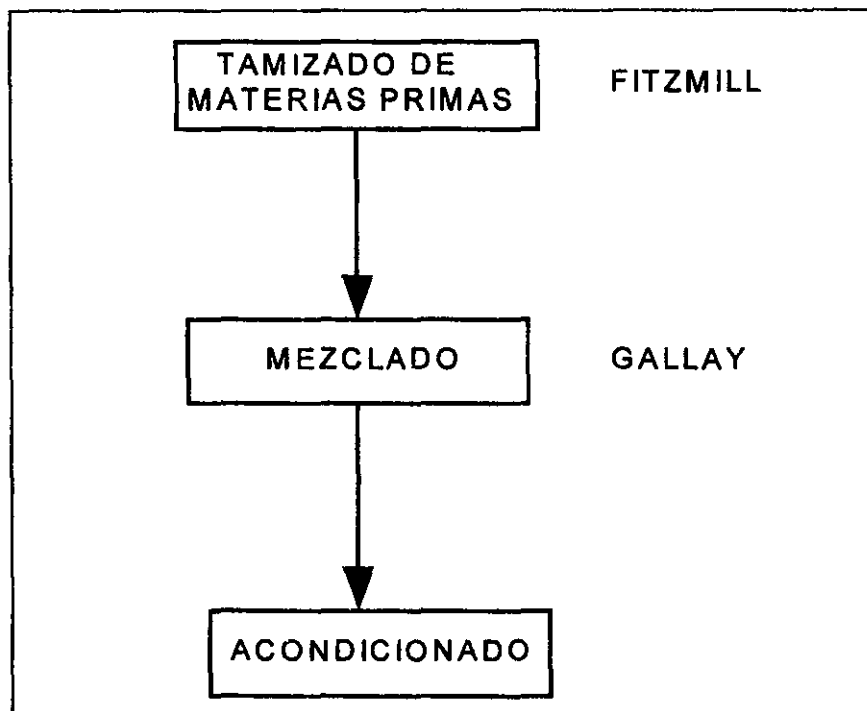
Figura No. 16 PROCESO DE ACONDICIONADO EN FRASCO DE FORMAS DE DOSIFICACION SOLIDA Y EQUIPO INVOLUCRADO.



(3) Acondicionado en Frasco de Polvos de Dosificación Oral.

En la Figura No. 17 se ilustra de manera global el Proceso Acondicionado en Frasco de Polvos de Dosificación Oral y Equipo involucrado.

Figura No. 17 PROCESO ACONDICIONADO EN FRASCO DE POLVOS DE DOSIFICACION ORAL Y EQUIPO INVOLUCRADO.



(4) Acondicionado de Ampolleta y Frasco Etiquetado.

Ver figuras No. 11, 12 y 13 del punto b).

Debido a la prioridad y actividades establecidas para esta Fase del Plan Maestro de Validación se llevaron registros de transferencia e instalación del equipo existente indicado en las Figuras No. 11, 12, 13, 15, 16 y 17 en las instalaciones de "Planta 2" correspondientes a las Areas de Acondicionado (Modulo 3 y 4).

En los Cuadros No. 20 y 21, se indican las pruebas ejecutadas para llevar a cabo la Calificación de Instalación y Operación a los Equipos y Procesos de Acondicionado

implicados en las Figuras No. 11, 12, 13, 15, 16 y 17. En el Cuadro No. 25, se indican las pruebas ejecutadas para llevar a cabo su Calificación de Desempeño.

Cuadro No. 25 RELACION DE PRUEBAS PARA LA EJECUCION DE LA CALIFICACION DEL DESEMPEÑO DE EQUIPOS Y PROCESOS DE ACONDICIONADO.

Emblistadora
Formado de la Burbuja.
Sellado del Blister
Verificación de la Operación Empleando un Placebo.
Detección Visual de Defectivos.
Encartonadora
Formado de la Caja a diferentes Tamaños y Espesores.
Verificación de la Operación empleando un Placebo (Blister).
Detección Visual de Defectivos.
Llenadora-Taponadora
Volumen de Llenado (Dosificado).
Verificación de Taponado de Frasco.
Verificación de la Hermeticidad del Frasco.
Engargoladora
Pruebas Funcionales empleando diferentes Tipos y Tamaños de casquillos.
Verificación de la Hermeticidad del Frasco.
Detección Visual de Defectivos.
Etiquetadora
Pruebas Funcionales empleando rollos de etiqueta y frasco.
Verificación de la Adherencia de la Etiqueta al Frasco.
Detección Visual de Defectivos.

En el Cuadro No. 26 se indican los documentos generados para cubrir las actividades de Validación integradas en la Fase II, para la “Planta 2” de Farmacéuticos Lakeside.

Cuadro No. 26 DOCUMENTOS GENERADOS DE LAS ACTIVIDADES DE VALIDACION INTEGRADAS EN EL PLAN MAESTRO FASE II.

Fase	IQ		OQ		PQ		CV		IQ, OQ y/o PQ		Total ¹
	P	R	P	R	P	R	P	R	P	R	
II “ Equipos y Procesos ”	10	10	10	10	5	5	--	--	--	--	50

¹ Total de Protocolos y Reportes para Equipos y Procesos.

P = Protocolos R = Reportes

Por lo tanto se Calificaron 26 equipos y 6 Sistemas Computarizados integrados a los equipos que así lo requirieron, quedando Validados 5 Procesos de Fabricación y 4 Procesos de Acondicionado.

Posterior a la Calificación de los Equipos y Validación de los Procesos, el seguimiento y control de los mismos se realiza a través de:

- a) La aplicación de Procedimientos Estándar de Operación desarrollados para verificar que las condiciones y parámetros de operación se mantienen dentro de los Criterios de Aceptación establecidos.
- b) Un Sistema de Control de Cambios por medio del cual se evite cualquier intervención no autorizada o programada, que altere las condiciones y parámetros de Operación en los mismos.
- c) Un Sistema para el Manejo de Desviaciones.
- d) Un Sistema de Mantenimiento Preventivo.
- e) Un Programa de Calibración de la Instrumentación Crítica.
- f) Un Monitoreo Continuo de Variables Críticas.

C. FASE III " VALIDACION DE LIMPIEZA ".

1. DESARROLLO.

El Plan Maestro de Validación incluye para esta Fase los Elementos y Actividades indicadas a continuación (36):

El Plan Maestro de Validación abarca para esta Fase los Equipos de Proceso involucrados directamente durante las operaciones de fabricación de formas farmacéuticas de dosificación Oral (Sólidas y Líquidas), así como, Productos Inyectables (Agua Inyectable y Soluciones).

Los Productos fueron agrupados por familias basado en el principio activo presente en su formulación y equipos que intervienen en su fabricación, dando prioridad a aquellos con el producto más difícil de limpiar, el menos soluble en agua, el de mayor potencia y el de tamaño de lote más pequeño. En general, se consideran aquellas sustancias que contienen activo de alto riesgo (AAR) y que son poco solubles como peor de los casos en el solvente de lavado, cuando se selecciona el producto representativo dentro de la familia de productos relacionados. En el Cuadro No. 27, se indican los criterios empleados para llevar a cabo la Validación de Limpieza.

Cuadro No. 27 CRITERIOS EMPLEADOS PARA LLEVAR A CABO LA VALIDACION DE LIMPIEZA COMO PARTE DEL PLAN MAESTRO FASE III.

Criterio	Activos de Alto Riesgo <input type="checkbox"/>	Otros
Dosis 0.001 g/Hisopo*	X	X <input type="checkbox"/>
10 ppm/Hisopo*	X	X <input type="checkbox"/>
Máximo Residuo Permitido	X	X <input type="checkbox"/>
Enjuague**		
Limpieza Visual	---	X

1ra. Prioridad.

* Valor mas Bajo Seleccionado.

** Solo Cuando los Hisopos son Impracticos.

Cuando el Límite no es Visible.

El contenido del Plan Maestro de Validación Fase III "Validación de Limpieza" es el siguiente:

CONTENIDO

- I. Introducción
 - A. Generalidades
 - B. Objetivo
 - C. Alcance
- II. Responsabilidades
- III. Descripción de las Areas, Equipos y Procesos
 - A. Descripción de Areas
 - B. Descripción de los Equipos
 - C. Descripción de los Procesos
- IV. Requerimientos del Programa de Validación
 - A. Estrategia
 - B. Condiciones Mínimas Necesarias Para Iniciar la Validación de Limpieza
 - C. Evaluación de Procedimientos
 - D. Validación de Métodos Analíticos
 - E. Eficacia del Método de Muestreo
 - F. Formato del Protocolo
 - G. Criterios de Aceptación
 - H. Ejecución de la Validación
 - I. Evaluación de Contaminantes Desconocidos
 - J. Evaluación de Resultados/Plan de Contingencia
 - K. Reporte
 - L. Addendums al Protocolo de Validación y al Resumen de los Reportes
 - M. Desviaciones del Protocolo
 - N. Certificación
 - O. Programa de Control de Biocarga
 - P. Estrategias para Seleccionar las Sustancias Modelo
- V. Determinación de los Límites de Residuo Permitido
 - A. Criterios para Residuos de Producto
 - B. Criterios para Residuo de Agentes de Limpieza
 - C. Cálculo de los Límites de Residuo Permitido
- VI. Programas y Sistemas de Apoyo
 - A. Programa de Revalidación
 - B. Sistema de Control de Cambios
 - C. Programa de Mantenimiento Preventivo y Calibración
- VII. Programas de Validación de Limpieza
- VIII. Productos Futuros
- IX. Referencias
- X. Apéndices

2. IMPLEMENTACION/EJECUCION.

La ejecución de cada una de las actividades para la evaluación de la limpieza se enfoco a demostrar la remoción en forma efectiva y consistente de cualquier residuo de Principio Activo en los equipos, la cual se llevo a cabo a través de la aplicación de manera programada de Protocolos y/o Procedimientos Estándar de Operación, Información Técnica de Origen Nacional e Internacional, Instrucciones de Trabajo y/o Guías específicas para cada equipo a ser evaluado (36). La prioridad que se siguió para su ejecución fue la siguiente:

- a) Sólidos Orales. Línea de Producción No. 2.
- b) Soluciones Estériles.
- c) Sólidos Orales. Línea de Producción No. 1.

Para llevar a cabo esta actividad se utilizo:

- a) Calibración de la Instrumentación de Proceso y de Validación.
- b) Procedimientos Estándar de Operación y/o Instrucciones de Trabajo ya aprobados que fueron ejecutados para la Limpieza.
- c) Registros Completos del Adiestramiento (s) para la Limpieza.
- d) Métodos Analíticos Validados.
- e) Métodos de Muestreo Calificados.
- f) Inspectores Adiestrados en Técnicas de Muestreo e Inspección.
- g) Revisión de las Partes Críticas del Equipo y Puntos de Muestreo con el Operador e Inspector.
- h) Inspección Visual Satisfactoria.
- i) Cálculo del Máximo Residuo Permitido.
- j) Protocolo de Validación de Limpieza Aprobado para cada Sustancia Modelo Seleccionada.

En Las Figuras No. 9, 10, 11, 12 y 13, se ilustran los diagramas de flujo para cada uno de los Procesos de Fabricación implicados en la Validación de Limpieza, así como los Equipos involucrados en cada uno de ellos; En el Cuadro No. 28 se indican las pruebas

ejecutadas. La cantidad de Protocolos que se aplicaron para la Validación de Limpieza fueron 20.

Cuadro No. 28 RELACION DE PRUEBAS PARA LA VALIDACION DE LIMPIEZA EN LOS EQUIPOS.

Descripción de la Prueba
Diagrama de Puntos de Muestreo.
Inspección y Muestreo de Equipo.
Análisis de Muestras.
Lista de Procedimientos Estándar de Operación.
Evidencia de Capacitación.

En el Cuadro No. 29 se indican los documentos generados para cubrir las actividades de Validación integradas en la Fase III, para la "Planta 2" de Farmacéuticos Lakeside.

Cuadro No. 29 DOCUMENTOS GENERADOS DE LAS ACTIVIDADES DE VALIDACION INTEGRADAS EN EL PLAN MAESTRO FASE III.

Fase	IQ		OQ		PQ		CV		IQ, OQ y/o PQ		Total ¹
	P	R	P	R	P	R	P	R	P	R	
III " Validación de Limpieza "	--	--	--	--	20	20	--	--	--	--	40

¹ Total de Protocolos y Reportes para la Validación de Limpieza.

P = Protocolos R = Reportes

Por lo tanto sé Valido la Limpieza de 20 equipos, correspondientes a 3 Procesos de Fabricación, los resultados obtenidos se encontraron por debajo de los criterios de aceptación, con lo cual se garantiza la Identidad, Pureza, Potencia y Seguridad del producto.

Posterior a la Validación de Limpieza de los Equipos, su seguimiento y control se realiza a través de:

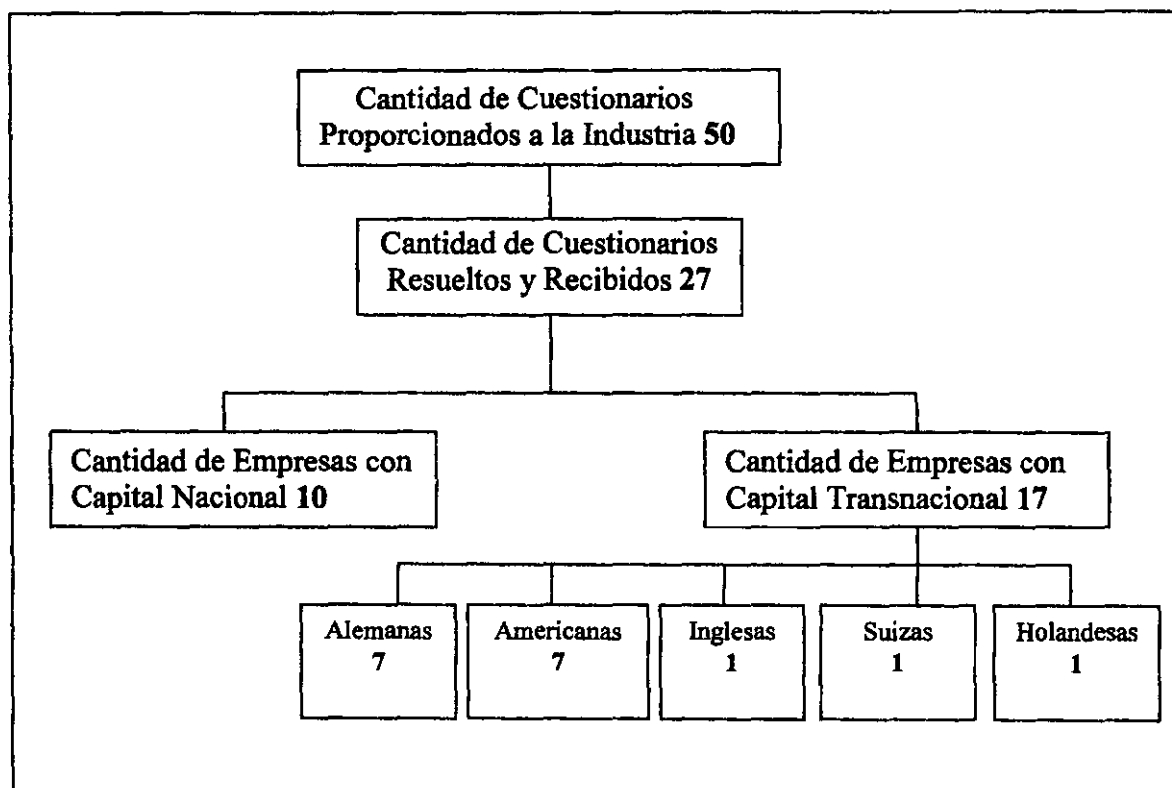
- a) La aplicación de Procedimientos Estándar de Operación desarrollados para verificar que las condiciones y parámetros de operación se mantienen dentro de los Criterios de Aceptación establecidos.
- b) Un Sistema de Control de Cambios por medio del cual se evite cualquier modificación no autorizada o programada, que altere las condiciones bajo las cuales fue ejecutada la Validación de limpieza como por ejemplo, cambios en:
 - 1. Los Agentes de Limpieza.
 - 2. La Formula del Producto.
 - 3. El Tamaño del Lote.
 - 4. El Proceso de Fabricación.
 - 5. El Equipo.
- c) Un Sistema para el Manejo de Desviaciones.
- d) Un Programa de Mantenimiento Preventivo.
- e) Un Programa de Calibración del Equipo y/o Instrumentación Crítica.

Como parte de los Resultados obtenidos durante el Desarrollo e Implementación de los Planes Maestros de Validación se integran 6 Anexos los cuales muestran algunas de las estrategias, mecanismos o requerimientos tomados en cuenta para cubrir las Actividades de Validación y/o Calificación.

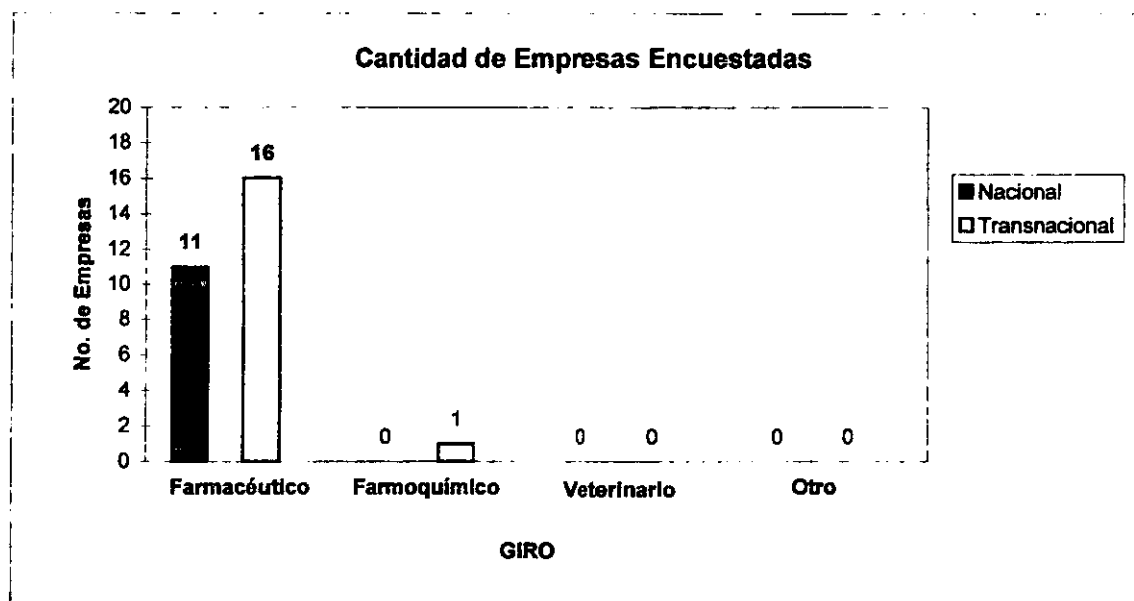
D. CUESTIONARIO APLICADO A LA INDUSTRIA FARMACEUTICA EN MEXICO "NACIONAL Y TRANSNACIONAL".

Tomando como referencia los Testimonios descritos en la bibliografía especializada de origen extranjero (Norteamericana y Alemana principalmente) indicada en el punto II.F.2 del presente trabajo, se detecto una gran área de oportunidad para conocer la tendencia que existe en México hacia el uso de los Planes Maestros, así como la importancia que se le esta dando a la Validación en sí; de tal manera se formulo un Cuestionario compuesto por 7 preguntas, el cual se proporciono a 50 empresas en México con capital Nacional y Transnacional. A continuación se muestran los resultados obtenidos de cada una de las preguntas aplicadas de manera Gráfica y Tabular. En la Figura No. 18, se ilustra de manera resumida la cantidad de empresas involucradas en el Diagnostico realizado a través del Cuestionario aplicado.

Figura No. 18 CANTIDAD DE EMPRESAS INVOLUCRADAS EN EL CUESTIONARIO DIAGNOSTICO.



Empresa con Capital	Giro			
	Farmacéutico	Farmoquímico	Veterinario	Otro
Nacional	11	0	0	0
Transnacional	16	1	0	0



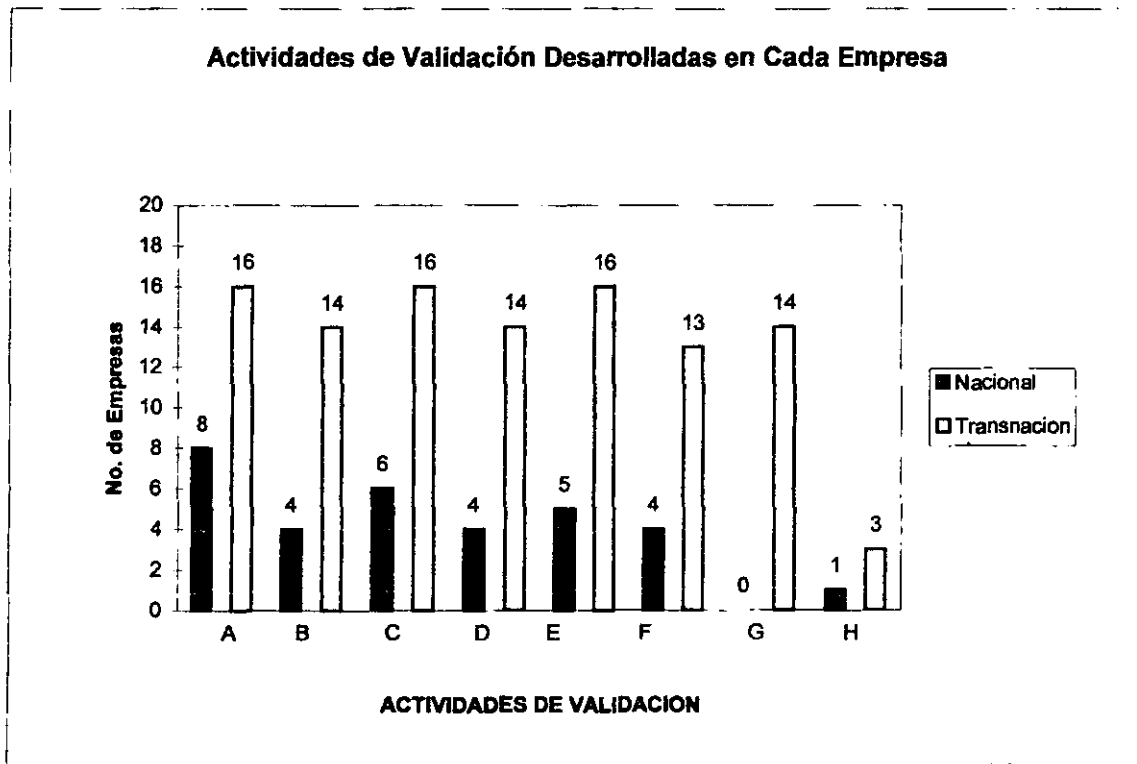
Dentro de las 11 empresas Nacionales, se encontró 1 Farmacéutico/Farmoquímico/Veterinario/Reactivos.

Dentro de las 16 empresas Transnacionales, se encontraron 1 Farmacéutico/Farmoquímico y 2 Farmacéutico/Veterinario.

PREGUNTA No. 1. ¿ Se llevan a cabo en su empresa actividades de Validación ?.

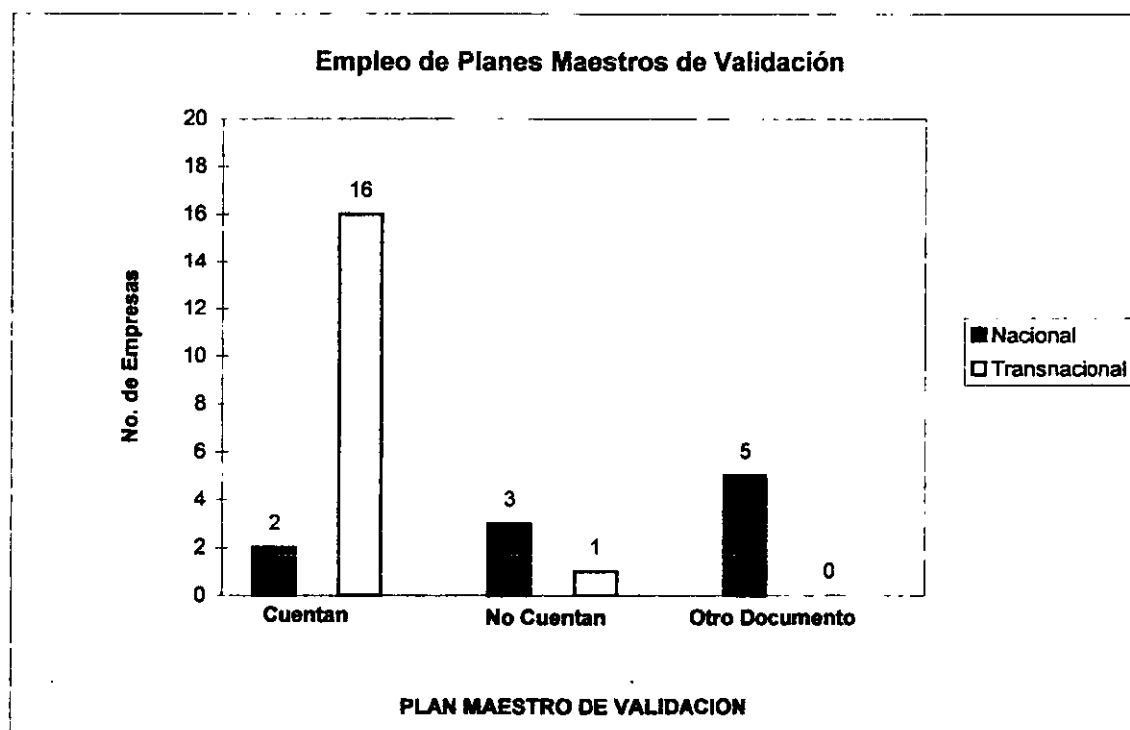
Empresa con Capital	Actividades de Validación							
	A	B	C	D	E	F	G	H
Nacional	8	4	6	4	5	4	0	1
Transnacional	16	14	16	14	16	13	14	3

- A) Métodos Analíticos.
- B) Proveedores.
- C) Sistemas Críticos.
- D) Procesos Asépticos.
- E) Procesos no Asépticos.
- F) Limpieza.
- G) Sistemas Computarizados.
- H) Otros.



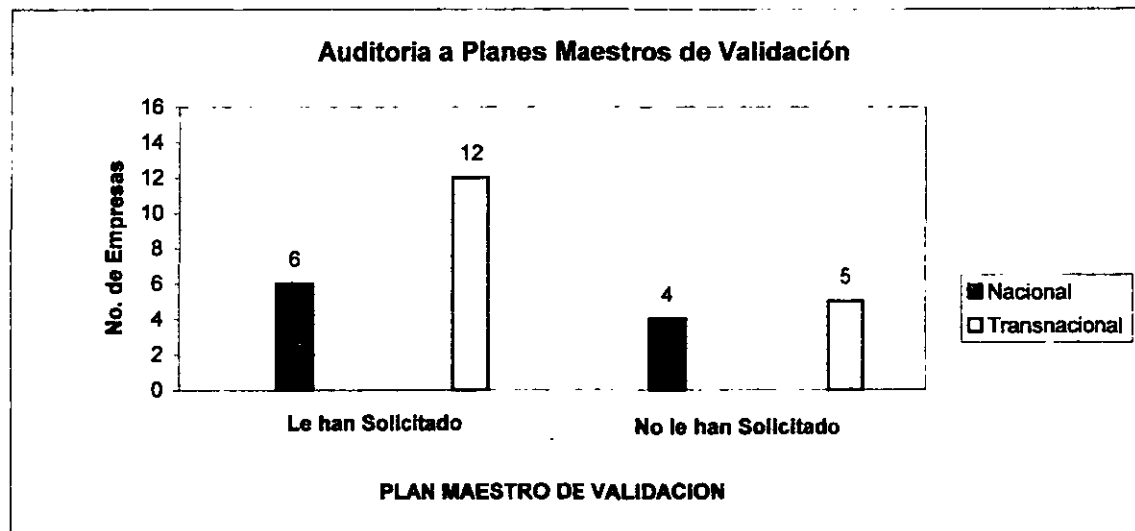
PREGUNTA No. 2. ¿ Cuenta con un Plan Maestro para la programación y ejecución de las actividades de Validación en su empresa ?.

Empresa con Capital	PMV		
	Cuentan	No Cuentan	Otro
Nacional	2	3	5
Transnacional	16	1	0



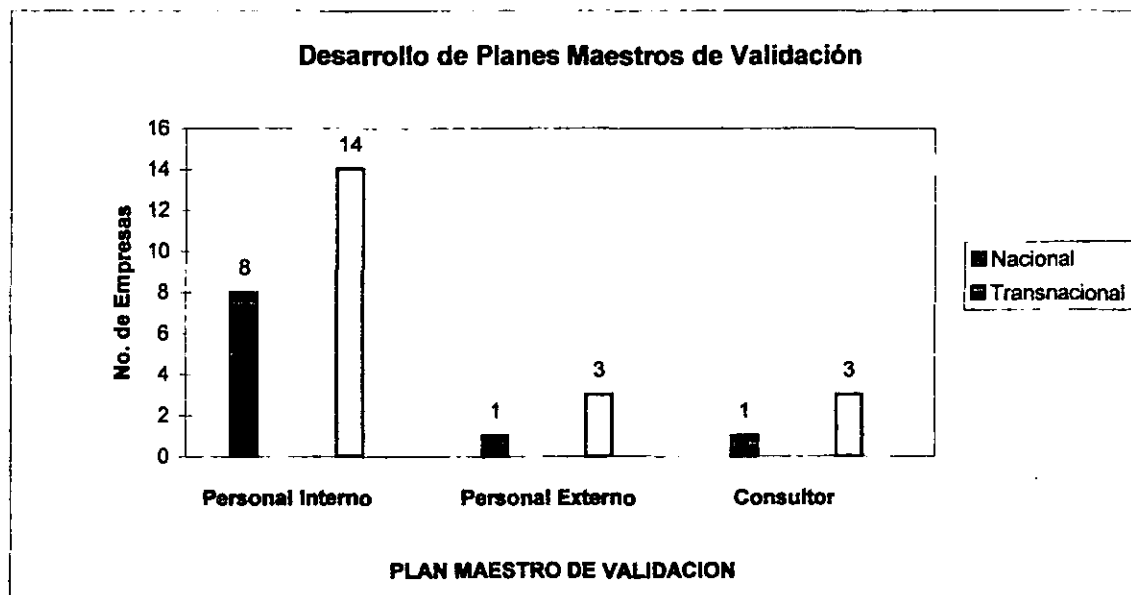
PREGUNTA No. 3. ¿Durante visitas de auditoria que usted u otra persona haya recibido en su empresa de alguna instancia regulatoria, maquilador o filial Nacional y/o Internacional ¿ le han solicitado alguna vez un Plan Maestro de Validación ?.

Empresa con Capital	Le han Solicitado un PMV	No le han Solicitado un PMV	Solicitado por
Nacional	6	4	Secretaria de Salud (4) Filiares (1) Otras Empresas para Maquila (4) IMSS (2)
Transnacional	12	5	Secretaria de Salud (6) IMSS (1) Filiares (2) Casa Matriz (6) FDA (1) Otros Países (6)



PREGUNTA No. 4. Si ha tenido oportunidad de desarrollar e implementar Planes Maestros de Validación o documentos similares, favor de responder lo siguiente.

Empresa con Capital	a) PMV con Personal Interno	a.1) PMV con Personal Externo	a.2) PMV con un Consultor	Consultor
Nacional	8	1	1	Extranjero (1)
Transnacional	14	3	3	Extranjero (2) Nacional (1)



PREGUNTA No. 4.b). ¿ Se baso en alguna información técnica especializada o norma en particular para la elaboración de su Plan Maestro de Validación o documento similar ?.

Empresa con Capital	Información Técnica Empleada
Nacional	Journal of Validation Technology (3) Información de Empresas Consultoras (1) Talleres de Validación (Asociación Farmacéutica Mexicana) (4) Pharmaceutical Process Validation (2) Validación de Métodos Analíticos SSA (2) Artículos de la Parenteral Drug Association (1) NOM-073-SSA (2) Guías de CIPAM (1) Informacéutico (1) Libros especializados en el tema (2)
Transnacional	Cursos de la Parenteral Drug Association (5) Información de Casa Matriz o Corporativa (4) Guías FDA (4) Journal of Validation Technology (3) Talleres de Validación (Asociación Farmacéutica Mexicana) (3) Manuales de Calidad (1) Normas Oficiales Mexicanas (2) Bases Administrativas, Experiencia y Práctica (1)

PREGUNTA No. 4.c). ¿ Algún departamento en especial tuvo la responsabilidad de elaborar o dar seguimiento a la elaboración del Plan Maestro de Validación ?.

Empresa con Capital	Departamentos Responsables
Nacional	Validación (6) Garantía de Calidad (1)
Transnacional	Validación (6) Servicios Técnicos (4) Producción (2) Control y Aseguramiento de la Calidad (4) Aseguramiento de la Productividad (1)

PREGUNTA No. 4.d). Cual fue la razón por la cual elaboró e implemento en su empresa un Plan Maestro de Validación o documento similar ?.

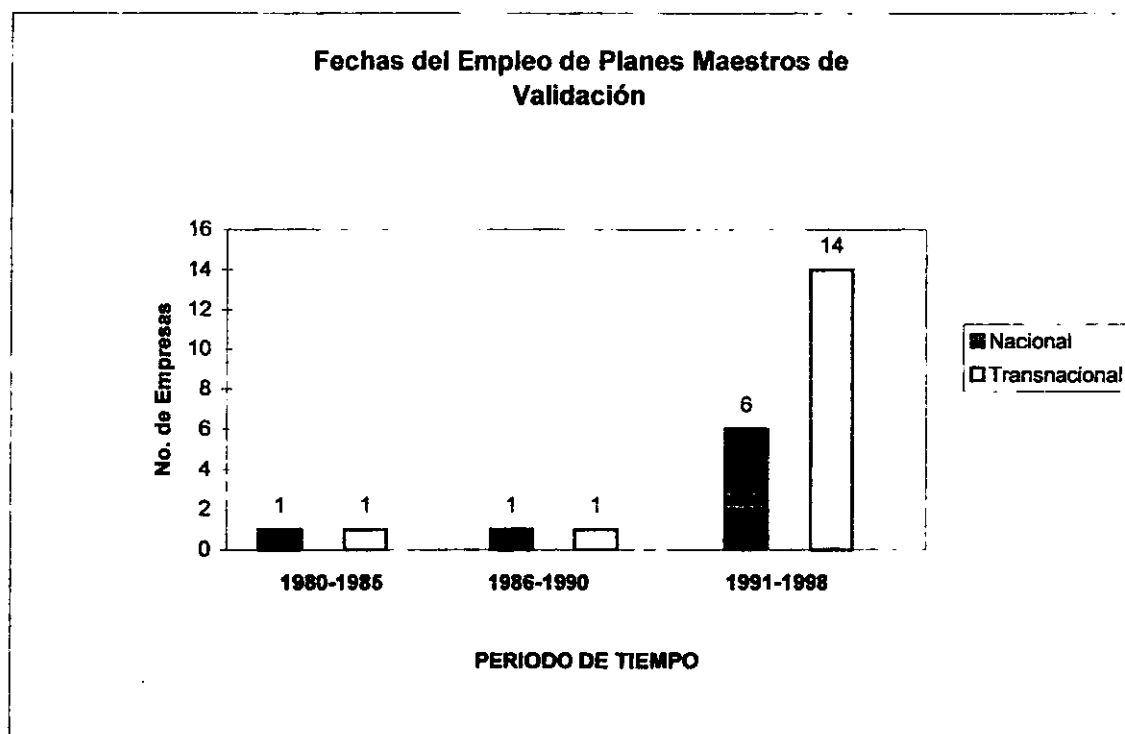
Empresa con Capital	Razones
<p align="center">Nacional</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Contar con un documento que describiera de manera específica y exacta el edificio e instalaciones, sistemas críticos, equipos y procesos; características de calidad y criterios de aceptación. 2. Contar con un documento que definiera claramente el trabajo de Validación, su alcance y sus objetivos. Tener una idea de donde partir. 3. Políticas de la Empresa. 4. Solicitud en Auditorias por el cliente(2). 5. Establecer las responsabilidades, lineamientos y estrategias a seguir durante la Validación. 6. Mejorar la calidad de los productos. 7. Garantizar la calidad de los productos y seguir la normatividad vigente (BPM). 8. Iniciar exportaciones. 9. Debido a que los requerimientos regulatorios se han vuelto más estrictos.
<p align="center">Transnacional</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Establecer de manera formal las Políticas, Directrices, Responsabilidades y Alcance de las actividades o estudios de Validación. 2. Competir en el mercado americano, enfoque FDA (Acreditamiento ante FDA). 3. Para definir Planes de Trabajo, Prioridades, Programar las Actividades de Validación. 4. Solicitado por Casa Matriz. 5. Control de las Actividades de Validación en la Compañía. 6. Construcción de Nuevas Instalaciones (2) 7. Organizar con Mayor Eficiencia el Trabajo de Validación (Recursos Humanos, Materiales y Servicios). 8. Contar con un documento que reuniera todos los procesos, equipos y sistemas a validar, parámetros y criterios de aceptación. 9. Documentar que los procesos, equipos, sistemas, limpieza y métodos analíticos cumplen con los criterios de aceptación. 10. Sentar las bases y lineamientos en la Validación de áreas de fabricación 11. Desarrollar una estructura de soporte para la Validación de los Procesos 12. Mostrar en forma documentada que el proceso/producto cumple satisfactoriamente con los requisitos esperados. 13. Para coordinar las actividades de Validación y poder explicar documentalmente en auditorias como se lleva a cabo esta. 14. Remodelación de instalaciones ya existentes y adquisición de sistemas computarizados. 15. Cumplir con la normatividad local.

PREGUNTA No. 4.e). ¿ Cuales han sido los beneficios que ha obtenido del desarrollo e implementación de su Plan Maestro de Validación y/o documento similar ?.

Empresa con Capital	Beneficios
Nacional	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mejora en Organización para realizar los estudios, registrar datos, seguimiento, identificar avances. 2. Conocimiento de los equipos, sistemas y procesos (propósito), tener resumida la información. 3. Elaboración de Plan de Trabajo. 4. Definición clara y precisa de todo lo que constituye la Planta Farmacéutica. 5. Sistematización de planes de prueba, documentos y registros. 6. Planeación eficiente del trabajo de Validación. 7. Mejora en la Calidad. 8. Optimizar procesos. 9. Minimizar desviaciones, Ahorro de tiempo y dinero a la empresa. 10. Ejecutar con orden las actividades de Validación.
Transnacional	<ol style="list-style-type: none"> 1. Menor número de rechazos, reprocesos, fallas, mayor traceabilidad, confiabilidad, consistencia y seguridad de los procesos, mayor control de los cambios. 2. Seguimiento satisfactorio a las Actividades de Validación. 3. Mayor aceptación y homogeneidad en los conceptos de Validación. 4. Mayor orden y eficiencia en la ejecución de los estudios. 5. Mejor coordinación e involucramiento del personal de los diferentes departamentos. 6. Mejor programación del presupuesto para llevar a cabo las actividades de Validación. 7. Administrativos. 8. Prevención de fallas funcionales y reclamaciones con proveedores, Reducción en análisis de muestras de sistemas críticos, limpieza y procesos. 9. Definición de políticas. 10. Eliminación de tiempos relacionados con reuniones para la programación de actividades de Validación. 11. Mayor control en los procesos de fabricación. 12. Se conocen tiempos de ejecución, parámetros de aceptación y responsabilidades. 13. Obtener Productos Validados. 14. Programación, Coordinación y Seguimiento a las actividades de Validación. 15. Establecer metodologías estandarizadas en operación de procesos , además de establecer rutinas de reto durante el desarrollo de la Validación. 16. Garantizar la seguridad del operario y demostrar la estabilidad y capacidad del proceso.

PREGUNTA No. 4.f). ¿ A partir de que fecha comenzó a trabajar con Planes Maestros de Validación o documentos similares en su empresa ?.

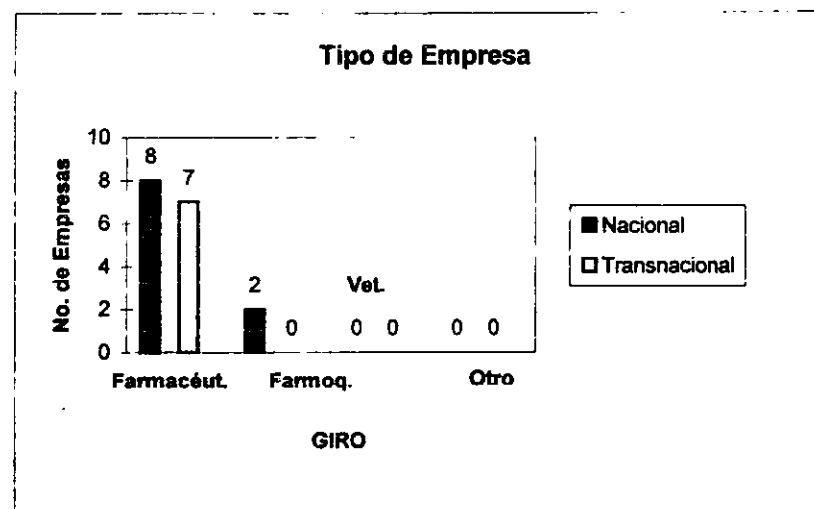
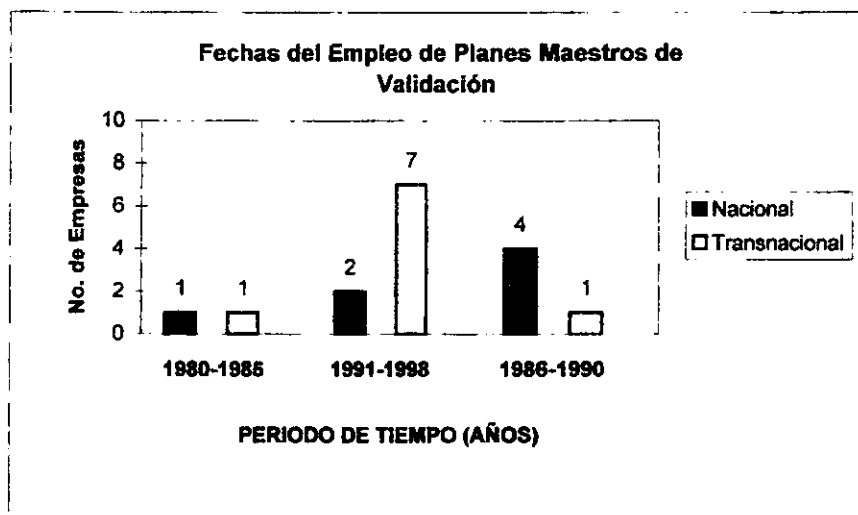
Empresa con Capital	Fecha		
	1980-1985	1986-1990	1991-1998
Nacional	1	1	6
Transnacional	1	1	14



PREGUNTA No. 4.g). Antes de encontrarse en el puesto y la empresa en la que usted labora ¿ Ya había trabajado o estado en contacto con Planes Maestros de Validación y/o documentos similares ?.

Empresa con Capital	Fecha		
	1980-1985	1986-1990	1991-1998
Nacional	1	2	4
Transnacional	1	7	1

Empresa con Capital	Giro			
	Farmacéutico	Farmoquímico	Veterinario	Otro
Nacional	8	2	0	0
Transnacional	7	0	0	0

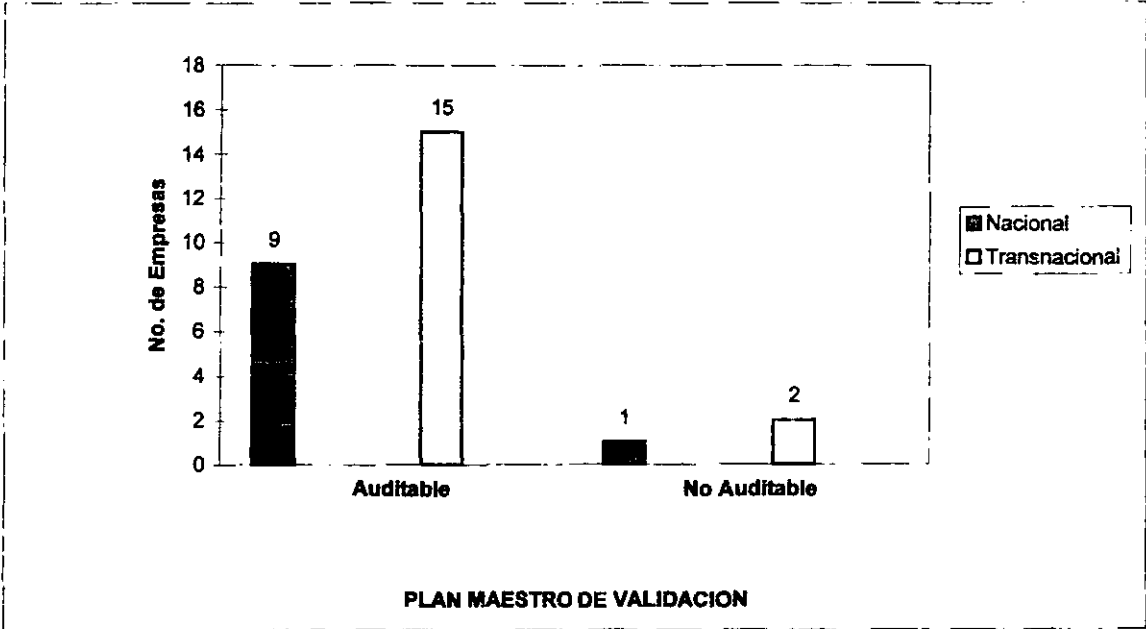


PREGUNTA No. 4.h). Tuvo usted alguna dificultad en especial que le haya obstaculizado u ocasionado conflictos durante la elaboración y puesta en marcha de su Plan Maestro de Validación o documento afín ?.

Empresa con Capital	Dificultades
Nacional	<ol style="list-style-type: none"> 1. Resistencia al Cambio. 2. Lograr un Trabajo en Equipo Multidisciplinario. 3. Falta de Información Oficial. 4. Control en Actualización de Planos. 5. Ausencia de un Control de Cambios. 6. No saber por donde empezar, falta de definición de que incluir en el documento. 7. Factor Tiempo. 8. Falta de un criterio uniforme a seguir. 9. Establecer los protocolos y los avances. 10. Falta de entendimiento de que es la Validación, así como sus beneficios. 11. No encontrar información práctica de la puesta en marcha y elaboración de este tipo de planes.
Transnacional	<ol style="list-style-type: none"> 1. Falta de Información Técnica y Practica. 2. Reestructuración del Departamento de Validación. 3. Cambio en la mentalidad del personal que participa en llevar a cabo las actividades de Validación. 4. Integración de Equipos Multidisciplinarios. 5. La Recopilación de la Información requiere de una gran cantidad de Tiempo y Esfuerzo. 6. Falta de Involucramiento y Participación de todas las Disciplinas o Departamentos de la Planta. 7. Fallas de Personal en Areas de Apoyo. 8. Alta Carga de Trabajo y Alto Costo Implicado en los Estudios de Validación. 9. En dar continuidad al Plan y en la evolución de los resultados. 10. Definición de fechas en cuanto a la entrega de equipos y sistemas.

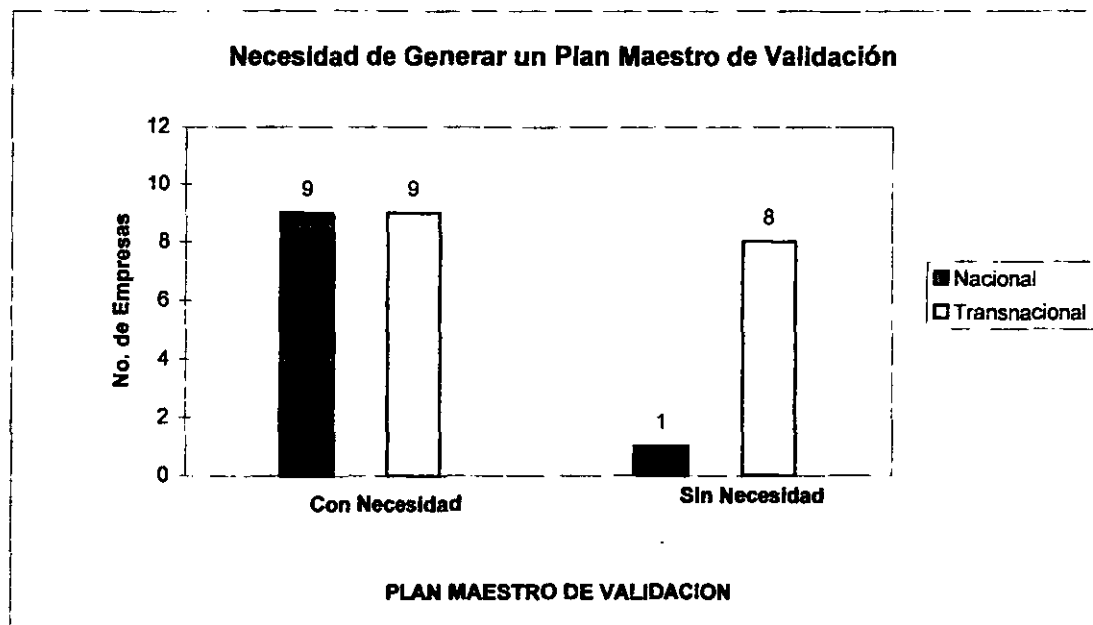
PREGUNTA No. 5. Cree usted que un Plan Maestro de Validación y/o similar es un documento(s) Auditable(s) ?.

Empresa con Capital	El PMV es Auditable	El PMV NO es Auditable
Nacional	9	1
Transnacional	15	2



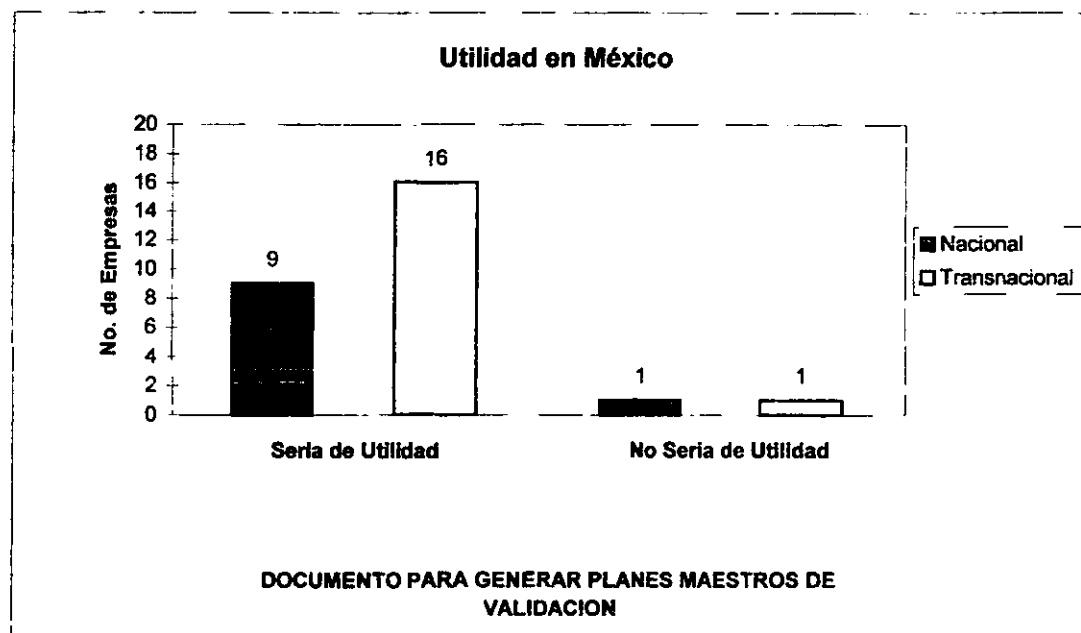
PREGUNTA No. 6. Tiene usted la necesidad de generar un Plan Maestro de Validación o documento afín ?.

Empresa con Capital	Necesidad de Generarlo	Sin Necesidad de Generarlo
Nacional	9	1
Transnacional	9	8



PREGUNTA No. 7. Cree usted que seria de utilidad contar con algún documento en México que sirviera para la elaboración de Planes Maestros de Validación ?.

Empresa con Capital	Seria de Utilidad	No seria Utilidad
Nacional	9	1
Transnacional	16	1



IX. DISCUSION DE RESULTADOS.

La importancia que tiene el desarrollo e implementación de los Planes Maestros de Validación por Fases durante la Construcción, Funcionamiento y Operación de las instalaciones de "Planta 2", fue elemental ya que dicha estrategia permitió que las actividades de Validación para las Instalaciones y Acabados de las Areas, Sistemas Críticos, Equipos, Procesos y Limpieza fueran Planeadas, Organizadas, Ejecutadas y Controladas de manera efectiva.

FASE I "Validación de Instalaciones y Sistemas Críticos".

Durante la aplicación del Plan Maestro de Validación Fase I, se enfocó la atención a las Instalaciones y Sistemas Críticos ya que fueron consideradas como la base primordial para asegurar cualquier Operación de Fabricación de un Medicamento. Durante esta Fase se ejecutaron las actividades de Calificación de Instalación, Operación y/o Desempeño en conjunto con la mayoría de los proveedores, al mismo tiempo que se llevaban a cabo las actividades de construcción en campo; lo cual fue de gran valor ya que a través de dicho seguimiento se detectaron algunos cambios y desviaciones con respecto a los criterios de aceptación establecidos previamente en las Especificaciones de Diseño y Plan Maestro de Validación; logrando con ello que de manera inmediata se dejara documentado el cambio y cubierto el plan de acción para corregir la falla. A través de la implementación del Plan Maestro de Validación Fase I se dio cumplimiento a lo establecido en él, quedando Calificados 297 cuartos distribuidos en 5 Módulos y Validados 6 Sistemas Críticos: Aire Ambiental, Colectores de Polvo, Aire Comprimido, Agua Purificada (Osmosis Inversa), Agua para la Fabricación de Inyectables (Destilada) y Vapor Limpio, así como sus correspondientes Sistemas Computarizados, lo cual corresponde al 100 % de lo establecido en el Plan Maestro; el personal directamente involucrado en la operación de los Sistemas Críticos quedó Calificado a través de capacitación y adiestramiento.

A partir de la Calificación de las Instalaciones y Validación de los Sistemas Críticos, el seguimiento y control de los mismos se realiza a través de:

- a) La aplicación de Procedimientos Estándar de Operación desarrollados y actualizados para verificar que las condiciones y parámetros de operación se mantienen dentro de los Criterios de Aceptación establecidos.
- b) Un Sistema de Control de Cambios por medio del cual se evite cualquier intervención no autorizada/programada, que altere las condiciones y/o parámetros de Operación en los mismos.
- c) Un Sistema para el Manejo de Desviaciones.
- d) Un Sistema de Mantenimiento Preventivo.
- e) Un Programa de Calibración de la Instrumentación Crítica.
- f) Un Monitoreo Continuo de Variables Críticas.
- g) Un Programa de Capacitación Continua al Personal y Auditoria Interna.

FASE II “Validación de Equipos y Procesos”.

Durante la aplicación del Plan Maestro de Validación Fase II, se enfoco la atención a los Equipos y Procesos correspondientes a las Líneas de Fabricación de Sólidos Orales e Inyectables de “Planta 2”, y a través de lo descrito en el punto F.5.g³ se definió la prioridad de ejecución de las actividades de Calificación/Validación; las cuales cubrieron: Calificación de Instalación, Operación y/o Desempeño del equipo nuevo en conjunto con el proveedor, Calificación de la Instalación y Operación para Equipo ya Existente de acuerdo a lo indicado en el Ejemplo No. 3, del Anexo No. 1. Se detectaron algunos cambios y desviaciones con respecto a los criterios de aceptación establecidos previamente en las Especificaciones de Diseño y Plan Maestro de Validación; logrando con ello que de manera inmediata se dejara documentado el cambio y cubierto el plan de acción para corregir la falla. A través de la implementación del Plan Maestro de Validación Fase II se dio cumpliendo a lo establecido en él, quedando Calificados 26 equipos y 6 Sistemas Computarizados integrados a los mismos, 5 Procesos de Fabricación y 4 Procesos de Acondicionado Validados; lo cual corresponde al 60 % de lo establecido en el Plan Maestro y se continua con el programa de Validación para 1998. El personal involucrado directa o

³ Página 33 correspondiente al punto “Sistemas a ser Validados”.

indirectamente en la operación de los Equipos y Procesos quedó Calificado a través de capacitación y adiestramiento.

Posterior a la Calificación de los Equipos y Validación de los Procesos, el seguimiento y control de los mismos se realiza a través de:

- a) La aplicación de Procedimientos Estándar de Operación desarrollados para verificar que las condiciones y parámetros de operación de los Equipos y Procesos se mantienen dentro de los Criterios de Aceptación establecidos.
- b) Un Sistema de Control de Cambios por medio del cual se evite cualquier intervención no autorizada/programada, que altere las condiciones y parámetros de Operación en los mismos.
- c) Un Sistema para el Manejo de Desviaciones.
- d) Un Sistema de Mantenimiento Preventivo.
- e) Un Programa de Calibración de la Instrumentación Crítica.
- f) Un Monitoreo Continuo de Variables Críticas.
- f) Un Programa de Capacitación continua al Personal y Auditoria Interna.

Permanentemente a través del uso de los sistemas de soporte antes indicados se mantienen dentro de su estado validado dichos Equipos y Procesos de Fabricación; la implementación previa de dichos Sistemas de Soporte ayudo a garantizar que aun cuando no se cubrieron durante el periodo de tiempo de 1996-1997 todas las actividades de Validación descritas en el Plan Maestro para cada uno de los Equipos y Procesos, se cumplió con los principios de calidad establecidos en las Buenas Prácticas de Manufactura que son Identidad, Pureza, Potencia y Seguridad.

FASE III “Validación de Limpieza”.

Durante la aplicación del Plan Maestro de Validación Fase III, se cubrieron las Actividades de Validación de Limpieza (Desempeño) enfocadas a los Equipos de producción correspondientes a las Líneas de Fabricación de Sólidos Orales e Inyectables de

“Planta 2”, y a través de lo descrito en el punto F.5.g³ se definió su prioridad. Se detectaron algunos cambios y desviaciones con respecto a los criterios de aceptación establecidos previamente en las Especificaciones de Diseño y Plan Maestro de Validación; logrando con ello que de manera inmediata se dejara documentado el cambio y cubierto el plan de acción para corregir la falla. A través de la implementación del Plan Maestro de Validación Fase III se dio cumpliendo a lo establecido en él, quedando Validada la Limpieza de 20 equipos, correspondientes a 3 Procesos de Fabricación; los resultados obtenidos se encontraron por abajo de los criterios de aceptación, con lo cual se garantiza la Identidad, Pureza, Potencia y Seguridad del producto; lo cual corresponde al 40 % de lo establecido en el Plan Maestro y sé continua con el programa de Validación para 1998. El personal involucrado en la Limpieza y/o muestreo de lo Equipos quedó Calificado a través de capacitación y adiestramiento.

Posterior a la Validación de Limpieza de los Equipos, su seguimiento y control se realiza a través de:

- a) La aplicación de Procedimientos Estándar de Operación y/o Instrucciones de Trabajo vigentes.
- b) Un Sistema de Control de Cambios por medio del cual se evite cualquier modificación no autorizada/programada, que altere las condiciones bajo las cuales fue ejecutada la Validación de limpieza como por ejemplo, cambios en:
 - 1. Los Agentes de Limpieza.
 - 2. La Formula del Producto.
 - 3. El Tamaño del Lote.
 - 4. El Proceso de Fabricación.
 - 5. El Equipo.
 - 6. Pasos a ejecutar durante la Limpieza.
- c) Un Sistema para el Manejo de Desviaciones.
- d) Un Programa de Mantenimiento Preventivo.
- e) Un Programa de Calibración del Equipo y/o Instrumentación Crítica.
- f) Un Programa de Capacitación continua al Personal y Auditoria Interna.

³ Página 33 correspondiente al punto “Sistemas a ser Validados”.

Cuestionario aplicado a la Industria Farmacéutica y/o similar en México

Aún cuando la muestra de las empresas Farmacéuticas y/o similares instaladas en México con capital Nacional y Transnacional que brindaron su apoyo para contestar el Cuestionario desarrollado fue aproximadamente del 13 %, se obtuvo información muy valiosa la cual cubre la expectativa establecida que fue:

1. Conocer que tanta importancia sé le a dado al uso de Planes Maestros y a la Validación en sí en México.

Esta parte fue cubierta a través de las respuestas a las preguntas No 1, 2, 3, 4 (incisos a, c, d, e, f, g, h) y 5, descritas en las Tablas y/o Gráficos presentes en las páginas 94 a la 104 respectivamente.

2. Así como el impacto y utilidad que se le puede dar al presente trabajo.

Esta parte fue cubierta a través de las respuestas a las preguntas No. 4 inciso h, 6 y 7, descritas en las Tablas y/o Gráficos presentes en las páginas 103 a la 106 respectivamente.

X. CONCLUSIONES.

A través del presente trabajo se pretende contribuir de manera lógica y sistemática a los profesionistas y/o profesionales en el ramo farmacéutico involucrados en el entorno de la Validación, a conocer desde un enfoque basado en experiencias adquiridas durante la construcción de las instalaciones de Farmacéuticos Lakeside en Toluca Estado de México denominadas “Planta 2”, la importancia que tiene la implementación y Desarrollo de Planes Maestros de Validación en la Industria Farmacéutica, que sin lugar a duda y como lo muestran los resultados obtenidos en nuestro caso, es una herramienta valiosa para seguir un principio de orden y evitar que los esfuerzos de cada una de las personas que realizan las actividades de Validación en Planta se vean diluidas o de poca utilidad para el usuario directo de las Instalaciones, Equipos, Sistemas y/o Procesos.

De todo el trabajo realizado y de acuerdo a la experiencia adquirida podría definir a un Plan Maestro de Validación de la siguiente manera:

“ Es la aplicación del Proceso Administrativo enfocado al seguimiento y continuidad durante su tiempo de vida conceptual y funcional de un proyecto de Validación en la Industria Farmacéutica y/o similar.”

El Desarrollo e Implementación de Planes Maestros de Validación tiene una aplicación muy importante en la Industria Farmacéutica y/o similar en México, ya que de acuerdo al diagnóstico realizado a través del cuestionario aplicado a los responsables directos de llevar a cabo la Administración de las Actividades de Validación mostró una tendencia muy marcada al respecto, por lo que en un periodo de tiempo no muy lejano la adopción de este documento podría convertirse en una Práctica Común en nuestro país, lo cual marcaría una nueva etapa en la historia de la evolución de la Validación en México.

El hecho de contar con un Plan Maestro de Validación marca una brecha estratégica y competitiva muy importante entre las empresas que tienen aspiraciones de venta de sus productos a otras partes del mundo, específicamente a los Estados Unidos; sin embargo no

descartaría la idea de que en México esto pudiera darse ya que con el advenimiento y puesta en marcha de la Norma Oficial Mexicana 059, es posible que pudieran suscitarse cambios.

Se pudo constatar a través de los resultados obtenidos durante el Desarrollo e implementación de los Planes de Validación por Fases en las Instalaciones de “Planta 2”, así como, a través de las respuestas obtenidas del Cuestionario aplicado a la muestra de aproximadamente el 13 % de las empresas Farmacéuticas y/o similares en México, que **un Plan Maestro de Validación es una valiosa herramienta para dirigir y dar continuidad al Proceso de Validación, así como el de mostrar tanto a las entidades regulatorias o quien le solicite de manera oficial el compromiso/filosofía que tiene la compañía con la Validación de sus Sistemas y Procesos de Fabricación.**

Es importante reiterar que un Plan Maestro de Validación puede ser Desarrollado e Implementado tanto en empresas con instalaciones nuevas, instalaciones ya existentes o remodelaciones a las anteriores; la diferencia que existiría sería la de cubrir lo establecido en la mayoría de los puntos que estructuran el Ciclo de Vida de la Validación (Ver Cuadro No. 4).

Por medio del sondeo realizado a través del cuestionario aplicado a la muestra de empresas Farmacéuticas y/o similares en México se observó que la tendencia del uso de Planes Maestros de Validación tanto en las empresas Nacionales como en las Transnacionales, se ha ido convirtiendo en los últimos 8 o 10 años en un documento de gran utilidad, debido a los beneficios que de su implementación se derivan.

Algo que pudiera ser de gran utilidad para las Empresas que cuentan con instalaciones ya existentes y que en su momento no tuvieron oportunidad de desarrollar las actividades de Validación desde la Calificación de Instalación u Operación de manera formal a través de Protocolos de Calificación a sus Equipos y/o Sistemas, puede tomarse como referencia lo establecido en el Reporte de Caracterización de Equipo indicado en el Anexo No. 4, ya que este documento recopila de manera específica todo aquello con lo que es necesario contar para soportar el funcionamiento y la operación de los Equipos y

Sistemas. La idea de este documento es que permanezca continuamente actualizado, para así poder mostrar ante cualquier instancia regulatoria o similar que sabemos con que equipos contamos, donde se localizan y bajo que parámetros de operación se encuentran operando cada uno de los Equipos y Sistemas Críticos.

XI. RECOMENDACIONES.

1. Elaborar un Resumen General el cual de manera condensada sé de un panorama global de lo que se cubrió como parte del esfuerzo de Validación realizado. En este documento puede quedar indicado también aquello que no se cubrió replanteando para ello un nuevo programa para su cumplimiento. En el Anexo No. 8 se indica un ejemplo de contenido.

2. Dejar indicado ya sea en un Procedimiento Estándar de Operación o en el mismo Resumen General que actividades o pruebas requieren ser repetidas con cierta periodicidad, para verificar que se mantiene el estado y/o parámetros de control definidos inicialmente durante la Validación.

3. Diseñar e implementar un Software por medio del cual sé de seguimiento y continuidad a las Actividades de Calificación, Validación, Revalidación y/o Recalificación de manera automática, así como el de tener la capacidad para emitir anualmente un resumen de todos los eventos que se hayan suscitado en torno a las Areas, Equipos, Sistemas y/o Procesos, los cuales pueden enfocarse a Cambios, Desviaciones, Protocolos, Reportes, Documentación Operativa, Registros de Calibración, Mantenimiento, así como mejoras realizadas a los mismos, lo cual seria de gran utilidad durante las Auditorias.

XII. ANEXOS.

- ANEXO No. 1 EJEMPLOS DE REQUERIMIENTOS SOLICITADOS A
PROVEEDORES DE EQUIPOS Y SISTEMAS.
- ANEXO No. 2 EJEMPLOS DE CONTENIDO PARA PROTOCOLOS Y
REPORTES DE VALIDACION.
- ANEXO No. 3 EJEMPLOS DE MECANISMOS DE PROGRAMACION.
- ANEXO No. 4 EJEMPLO DE FORMATO DE REGISTRO DE INFORMACION.
- ANEXO No. 5 EJEMPLO DE CONTENIDO DE UN PLAN MAESTRO DE
VALIDACION INTEGRADO.
- ANEXO No. 6 FORMATOS DE REGISTRO PARA LA CALIFICACION DE
INSTALACIONES Y ACABADOS.
- ANEXO No. 7 CUESTIONARIO APLICADO A LA INDUSTRIA
FARMACEUTICA Y/O SIMILAR.
- ANEXO No. 8 EJEMPLO DE CONTENIDO DE UN RESUMEN GENERAL DE
VALIDACION.

ANEXO No. 1

**“ EJEMPLOS DE REQUERIMIENTOS SOLICITADOS A PROVEEDORES DE
EQUIPOS Y SISTEMAS ”**

EJEMPLO No. 1

REQUERIMIENTOS DE INFORMACION A SOLICITAR PARA UN SISTEMA COMPUTARIZADO.

Hardware.

Proporcionar manuales de información del hardware utilizado para los diferentes sistemas, los cuales deben de incluir como mínimo la siguiente información:

De todos los equipos.

- Marca, modelo, No. de serie, diagramas de conexiones internas, diagramas de interconexiones, intervalos de temperatura y humedad de operación, intervalos de interferencia electromagnética y radiofrecuencia que soporta, tipo de protección contra sobre voltajes y sobre corriente.
- Intervalos de voltaje, corriente, y frecuencia de la señal de alimentación, y variaciones aceptadas de los mismos.
- Información del significado y estado de interruptores e indicadores del equipo.
- Si presenta batería o equipo de respaldo de energía, que capacidad tiene, en cuanto tiempo se acciona, como afecta el tiempo de reacción al programa y al sistema, que partes del equipo respalda, en que tiempo se descarga completamente, en que tiempo se carga completamente, desde que rango de voltaje se activa la batería o el respaldo.

Además en forma particular de los equipos:

PLC.

- Diagramas de conexiones con los módulos de i/o, velocidad de procesamiento de información, capacidad de memoria, memoria adicional, tipo, capacidad y aplicación.

Programador del PLC.

- Características del programador del PLC, si es montable o desmontable, capacidad de memoria.
- Desplegado de información.
- Teclas de funcionamiento.

- Describir el sistema de seguridad, llaves, passwords, u otros.

Tipo de programación que utiliza.

Módulos de entrada y salida.

- Diagramas de conexiones internas, diagramas de conexiones con el resto del equipo.
- Numero de entradas y salidas, diagrama de conexión de entradas y salidas de proveedor.
- Capacidad de voltaje y corriente de los módulos, de manera individual en las señales y por modulo.
- Tipo de acoplamiento de señales utilizados (convertidores adicionales, que tipo capacidad).
- Diagramas de identificación de las variables o elementos que controlan los módulos.
- Cuenta con módulos periféricos inteligentes, marca, modelo, capacidad, cuantos, que parte del sistema controlan.

Computadoras.

- Presencia de disco duro, capacidad.
- Tipo de procesador y coprocesador, capacidad de memoria, capacidad de expansión, velocidad de la maquina, número de slots libres, número de puertos seriales y paralelos, tipo de teclado, presencia de ratón.
- Comunicación con otros dispositivos, tipo de comunicación.
- Presencia de tarjetas de expansión, modelo, marca, aplicación, justificación de su instalación.
- Monitor, marca, modelo, tamaño, resolución, color o monocromático.
- Equipo adicional.
- Impresora, marca, modelo, capacidad de impresión.
- Lápiz óptico, lector de código de barras, escáner y otros.

Software.

Proporcionar manuales e información del software utilizado para el proyecto, el cual debe de incluir la siguiente información:

Paquetería.

Para todos los paquetes.

- Nombre del paquete, tamaño del paquete, versión, versión mas reciente, fecha de creación, fecha de revisión, respaldo del sistema, manuales del usuario, licencia y autorizaciones para el manejo de los paquetes.
- Sistema operativo como mínimo versión 6.0.
- Compromiso de actualización de paquetes al salir las nuevas versiones.
- Certificado del third party software y del software aplicable, registro de pruebas del paquete aplicable.
- Normas o estándares de calidad utilizados y cubiertos en el desarrollo del paquete de aplicación.

Programas.

- Cuantos programas están cargados, nombres, tamaños, versión, respaldo, en que lenguaje fueron desarrollados.
- Descripción y diagrama de flujo del funcionamiento del programa, numero y aplicación de sub-rutinas que posee.
- Medidas de seguridad, para evitar acceso a personal no autorizado en diferentes niveles del programa.
- Copia impresa del programa de aplicación.
- Descripción del control manual del proceso, que parte se puede controlar manualmente, procedimientos para hacerlo, como activar el modo manual.
- Descripción del control automático que parte se puede controlar automáticamente, procedimientos para hacerlo, como activar el modo automático.
- Programas de autodiagnóstico, forma de acceso.
- Información de las diferentes pantallas de trabajo y las diferentes opciones que presenta cada una.

Alarmas.

- Información de alarmas habilitadas en el programa, cuantas tiene, como las registra, como responde el sistema a las alarmas, tiempo en reconocer las alarmas, tiempo en reaccionar a las alarmas, procedimientos descritos para corregir fallas, y para desactivar las alarmas, presentación de alarmas en diferentes pantallas.

Reporte.

Impresión del reporte, información impresa.

Varios.

- Datos técnicos de los requerimientos eléctricos del sistema a instalar (cableado, ruido eléctrico, ambiente de instalación).
- Derechos de software y hardware.
- Copia de las normas, estándares y/o códigos involucrados en la instalación y pruebas.
- Protocolo de pruebas, formatos de registro, equipo empleado para realizar las pruebas (copias de los certificados de calibración).

La información requerida que soporte el ciclo de vida del sistema computarizado (Hardware y Software) incluirá los siguientes puntos:

- Especificaciones de diseño del sistema computarizado.
- Especificaciones del Sistema.
- Software.
- Hardware.
- Listado de Pruebas a módulos Individuales.
- Historial de Pruebas de integración de módulos.
- Políticas o manual de calidad de la Empresa.
- Copia de los procedimientos: (Incluyendo la información que aplico durante el ciclo de vida del sistema).
- Control de Cambios.

- Manejo de desviaciones.
- Certificado de calidad de Software.
- Certificado de calidad del Hardware.
- Carta donde se especifique la disponibilidad del código fuente en caso de auditoria.
- Estándares de Programación.
- Diagrama de la lógica funcional del Sistema.

En caso de que no se pueda proporcionar esta información completa por políticas internas de su compañía, presentar una carta donde se haga mención que la información pendiente se encuentra en manos del proveedor y que en caso de ser necesaria estará disponible para cualquier auditoria.

EJEMPLO No. 2

REQUERIMIENTOS DE INFORMACION A SOLICITAR PARA UN SISTEMA DE SUMINISTRO DE AIRE AMBIENTAL.

Ductos.

- Formatos para el registro de la prueba de Hermeticidad (dictamen en el mismo momento de la prueba avalado por personal de la planta).
- Copia del certificado de calibración de los instrumentos o equipos empleados para llevar a cabo la prueba de hermeticidad.
- La prueba de hermeticidad deberá llevarse a cabo conforme se indica en la norma DW-143.
- Relación de los calibres de la lámina empleada para construir los ductos, así como los materiales empleados.
- Relación o copias de las normas, estándares, códigos, procedimientos estándar de operación o instrucciones de trabajo involucrados en la fabricación, instalación, montaje y pruebas.
- Relación del tipo de aislamiento a ser empleado, así como del adhesivo y sello del aislante.
- Documento donde se describa el control que van a seguir durante la fabricación, instalación, montaje y limpieza de los ductos.
- Plano de referencia que indique de a donde a donde se realizó la prueba de hermeticidad.
- Planos detallados que ilustren el sistema que será instalado en campo (retornos, filtros terminales, Unidades Manejadoras de Aire, prefiltros, sensores, compuertas).
- Ductos de fácil desmontaje donde se requiera por cuestiones de limpieza (sí aplica).
- Puertos para la prueba de integridad (DOP ó similar) en filtros HEPA.

Difusores o Rejillas de Inyección y Extracción.

- Información Técnica y material de construcción.

- Planos donde se indique su localización con un código y número consecutivo.
- Relación de apertura en la que se dejaron los difusores y las rejillas después del balanceo (dejarlas marcadas o fijadas en una sola posición).

Unidades Manejadoras de Aire (UMA`s).

- Formatos para el registro de la prueba de Hermeticidad (dictamen en el mismo momento de la prueba avalado por personal de la planta).
- Copia del certificado de calibración de los instrumentos o equipos empleados para llevar a cabo la prueba de hermeticidad.
- La prueba de hermeticidad deberá llevarse a cabo conforme se indica en la norma DW-143.
- Relación de los calibres de la lámina empleada para construir los ductos, así como los materiales empleados.
- Relación o copias de las normas, estándares, códigos, procedimientos estándar de operación o instrucciones de trabajo involucrados en la fabricación, instalación, montaje y pruebas.
- Descripción del aislamiento presente en la UMA.
- Dibujos de detalle y constructivos de requerimientos específicos de los equipos o información al respecto.
- Información técnica del equipo y manuales de instalación, operación, mantenimiento, lista de refacciones y lubricantes a emplear (grado alimenticio en caso de que exista contacto de los componentes internos de la UMA con el aire que va a ser suministrado a las áreas de fabricación).
- Información técnica concerniente a todos los prefiltros a instalar (eficiencia, tamaño, etc.).

Compuertas de Regulación Manual y/o Automática.

- Información técnica de compuertas instaladas.
- Planos donde se indique la localización en el sistema, su ubicación e identificados con un código y un número consecutivo.

Prefiltros.

- Información técnica de los prefiltros a instalar o involucrados con el sistema (eficiencia, marca, dimensiones, color, etc.).
- Relación o copias de los códigos, normas, estándares involucrados en su fabricación.

Unidad de Refrigeración.

- Reporte o registros de las pruebas llevadas a cabo por el fabricante (conforme su sistema de aseguramiento de la calidad, P. Ejemplo Hermeticidad del serpentín).
- Información técnica del equipo y manuales de instalación, operación, mantenimiento, lista de refacciones y lubricantes.
- Dibujos de detalle y constructivos de requerimientos específicos de los equipos o información al respecto.
- Uso de refrigerantes que no dañen a la atmósfera.
- Guía mecánica (descripción detallada de todos los servicios requeridos a ser instalados para su óptimo funcionamiento (P. Ejemplo energía eléctrica de emergencia, recirculación continua de agua de enfriamiento).

Deshumidificador.

- Reporte o registros de las pruebas llevadas a cabo por el fabricante (conforme su sistema de aseguramiento de la calidad).
- Dibujos de detalle y constructivos de requerimientos específicos de los equipos o información al respecto.
- Información técnica del equipo y manuales de instalación, operación, mantenimiento, lista de refacciones y lubricantes.
- Si el equipo cuenta con PLC, refiérase al punto donde se encuentran los requerimientos para los PLC's.

Humidificador.

- Información técnica del equipo y manuales de instalación, operación, mantenimiento, lista de refacciones.
- Criterio de selección del humidificador y de su colocación.
- Dibujos de detalle y constructivos de requerimientos específicos de los equipos o información al respecto.

Filtros HEPA.

- Identificaciones desprendibles (dobles) para cada uno de los filtros HEPA que se instalen.
- Información técnica de los filtros HEPA a instalar o involucrados con el sistema (eficiencia, tamaño, material, marca, dimensiones, etc.).

Campanas de Flujo Laminar (CFL).

- Reporte o registro de las pruebas realizadas por el fabricante.
- ¿ Van a tener la posibilidad las CFL de podérseles variar la velocidad?
- ¿ Van a contar con puertos para la prueba de integridad?
- Relación o copias de las normas, estándares y/o códigos, involucrados en su fabricación e instalación.
- Información técnica del equipo y manuales de instalación, operación, mantenimiento, lista de refacciones.

Motores.

- Información técnica y manuales de instalación, operación, mantenimiento y lista de refacciones.

Equipo en General Integrados al Sistema.

- Relación de los equipos que requieren estar conectados al sistema de energía eléctrica de emergencia.
- Desglose del consumo por cada equipo o instrumento instalado.

Instrumentación de Control.

- Manuales o instructivos de instalación, mantenimiento y calibración de la instrumentación a ser instalada (información técnica).
- Planos donde se indique su localización en el sistema con un código y número consecutivo.

Planos y Diagramas.

- Planos finales del sistema firmados y fechados.

Iluminación.

- Plano de localización de las lámparas.
- Tipo de iluminación.
- Características y datos técnicos del gabinete y difusor (tipo, eficiencia, materiales, etc.).
- Tipo de conexiones.

Plafón y Acabados.

- Datos técnicos del material colocado en el techo (plafón).
- Datos técnicos de la pintura empleada en el área (resistente a agentes químicos).
- Acabados sanitarios piso, paredes, techo (curvas sanitarias).
- Descripción y/o dibujos de cómo estará soportado el plafón.

Ventiladores de Inyección y Extracción.

- Reporte o registro de las pruebas realizadas por el fabricante.
- Cumplimiento con curvas AMCA.
- Relación o copias de las normas, estándares, códigos, procedimientos estándar de operación o instrucciones de trabajo involucrados en la fabricación, instalación, montaje y pruebas.
- Información técnica del equipo y manuales de instalación, operación, mantenimiento, lista de refacciones y lubricantes a emplear (grado alimenticio en caso de que exista contacto de los componentes internos de la UMA con el aire que va a ser suministrado a las áreas de fabricación).

Tableros Eléctricos.

- Diagrama de los Tableros (fuerza).
- Relación o copias de las normas, estándares, códigos, procedimientos estándar de operación o instrucciones de trabajo involucrados en la fabricación, instalación, montaje y pruebas.
- Plano de ubicación de la planta e indicar a que equipos o sistemas están alimentando y la carga individual de cada uno (planos unifilares).
- Especificaciones y datos técnicos del cableado empleado.
- Identificación conforme a normas (código de colores).

EJEMPLO No. 3

REQUERIMIENTOS DE INFORMACION A SOLICITAR PARA EQUIPOS DE FABRICACION.

- Procedimientos estándar de operación o instrucciones de trabajo (que incluyan parámetros de operación, rangos y/o límites)
- Evidencia actualizada y documentada de la capacitación de personal usuario del equipo.
- Programa de calibración de los instrumentos críticos integrados al equipo y verificación de su cumplimiento.
- Reporte de caracterización de equipo de la planta.
- Plan y/o programa de mantenimiento preventivo para cada uno de los equipos de fabricación.
- Manuales de operación, limpieza y/o mantenimiento para cada equipo.
- Lista de lubricantes utilizados en el equipo cuando aplique.
- Lista de refacciones de repuesto del equipo.
- Bitácoras de uso, intervención de equipo mantenimiento preventivo.
- Diagramas y/o planos del equipo (eléctricos, electrónicos y/o neumáticos).
- Lista de servicios auxiliares y especificaciones del fabricante “ Guía Mecánica ” (Aire comprimido, vapor, agua, etc.).
- Lista de materiales de construcción (Básicamente donde se encuentra en contacto con el producto convenientemente avalado a través de un certificado).
- Registros de operación o control para los parámetros de operación.

ANEXO No. 2

**“ EJEMPLOS DE CONTENIDO PARA PROTOCOLOS Y REPORTES DE
VALIDACION ”**

CONTENIDO DE UN PROTOCOLO

I. Introducción

I.1. Antecedentes

I.2 Objetivo

C. Alcance

II. Descripción del Equipo

II.1 Componentes y Caracterización

II.2 Descripción de los Servicios

II.3 Diagrama de Flujo

III. Responsabilidades

IV. Calificación de la Instalación

II.2 Descripción de las Pruebas

II.3 Anexos

V. Calificación de Operación

II.2 Descripción de las Pruebas

II.3 Anexos

VI. Calificación del Desempeño

II.2 Descripción de las Pruebas

II.3 Anexos

VII. Control de Cambios y Recalificación

VIII. Documentación y Documentos de Referencia

IX. Evidencia de Conocimiento

CONTENIDO DE UN REPORTE

I. Objetivo

II. Descripción del Sistema, Area o Equipo

III. Resultados

III.1. Calificación de la Instalación, Operación y/o Desempeño

a) Resultados de las Pruebas

b) Investigación de Fallas

IV. Conclusiones

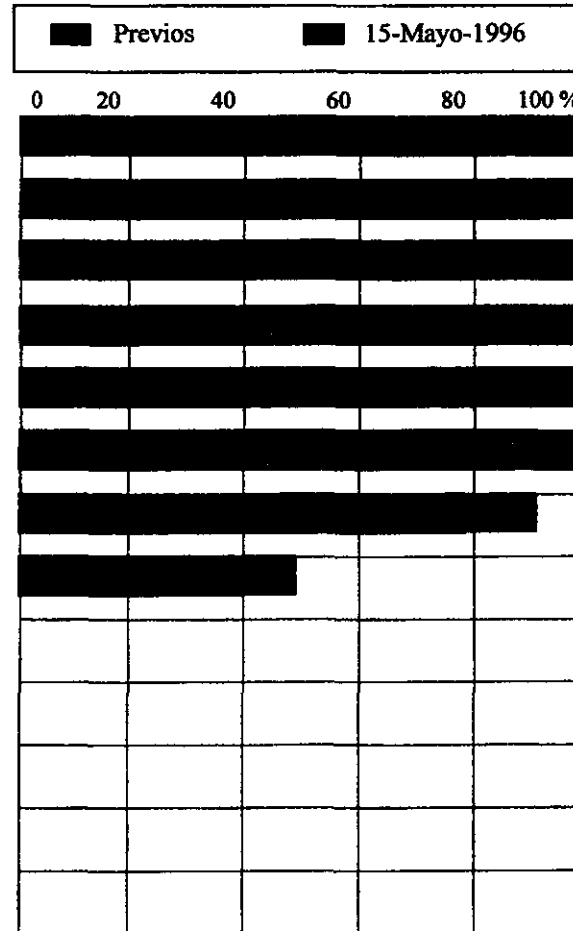
V. Control de Cambios y Recalificación

ANEXO No. 3

“ EJEMPLOS DE MECANISMOS DE PROGRAMACION ”

EJEMPLO DE UN PROGRAMA DE SEGUIMIENTO PARA EL CUMPLIMIENTO DE ACTIVIDADES/GANTT.

Descripción de la Tarea	Número de la Tarea	% del Trabajo Cubierto	Fecha Estimada de inicio	Fecha Estimada de Término
Nota: El contenido de esta hoja es solo para propósito de ejemplo				
Programa del Proyecto	1	100	01-Ene-96	31-Ene-96
Plan Maestro de Validación	2	100	01-Ene-96	28-Feb-96
Protocolo Escrito de IQ	3	100	01-Feb-96	28-Feb-96
Protocolo Escrito de OQ	4	100	01-Mar-96	15-Mar-96
Protocolo Escrito de PQ	5	100	01-Mar-96	31-Mar-96
Entrega del Equipo y/o Sistema	6	100	01-Abr-96	15-Abr-96
Ejecución de IQ	7	90	01-Abr-96	30-Abr-96
Resumen o Reporte de IQ	8	50	01-Abr-96	15-May-96
Ejecución de OQ	9	0	01-Jun-96	30-Jun-96
Resumen o Reporte de OQ	10	0	01-Jul-96	15-Jul-96
Ejecución de PQ	11	0	01-Jul-96	15-Jul-96
Resumen o Reporte de PQ	12	0	01-Jul-96	23-Jul-96
Liberación	13	0	01-Jul-96	07-Ago-96



% del Trabajo Cubierto	% del Trabajo Cubierto
Previo	15-Mayo-96
100	0
100	0
100	0
100	0
100	0
90	10
60	30
40	10
0	0
0	0
0	0
0	0
0	0

EJEMPLO DE FORMATO PARA LA ELABORACION DE PROGRAMAS DE VALIDACION/GANTT.

PROGRAMAS DE VALIDACION														REFERENCIA No.																									
PROYECTO:														HOJA:							DE:																		
ELABORADO POR:					REVISADO POR:									AUTORIZADO POR:																									
ACTIVIDAD	M	ENERO				FEBRERO				MARZO				ABRIL				RESPONSABLE/DEPARTAMENTO																					
	S	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4																						
Programa del Proyecto	P	█																																					
	C	█																																					
Plan Maestro de Validación	P	█				█																																	
	C	█				█																																	
Protocolo Escrito de IQ	P					█																																	
	C					█																																	
Protocolo Escrito de OQ	P									█																													
	C									█																													
Protocolo Escrito de PQ	P													█																									
	C													█																									
Entrega del Equipo y/o Sistema	P																	█																					
	C													█																									
Ejecución de IQ	P																																						
	C																																						
OBSERVACIONES																																							
P = PROGRAMADO C = CONCLUIDO S = SEMANA M = MES																																							

EJEMPLO DE FORMATO PARA LA ELABORACION DE PLANES DE ACTIVIDADES/RUTA CRITICA (P.E.R.T)

ACTIVIDAD	CLAVE	TIEMPO ESTIMADO	RECURSOS	ACTIVIDAD CONDICIONANTE	RESPONSABLE
Calificación del Desempeño	C4	—	Protocolo Autorizado	C1.3	
-Pruebas	C4.1	—	Protocolo Autorizado/Formatos de Registro	C1.3	
Determinación de Velocidad e Uniformidad de Flujo de Aire	C4.1.1	2 Semanas	Información Especializada/Equipo Calibrado/Formato de Registro	C4.1.4	
Volumen de Inyección y Extracción de Aire	C4.1.2	2 Semanas	Información Especializada/Equipo Calibrado/Formato de Registro	C4.1.4	
Cambios de Aire por Hora	C4.1.3	2 Semanas	Información Especializada/Equipo Calibrado/Formato de Registro	C2.4.1, C4.1.1, C4.1.2	
Presión Diferencial en Filtros HEPA	C4.1.4	2 Semanas	Información Especializada/Equipo Calibrado/Formato de Registro	—	
Presión Diferencial entre Areas	C.1.5	2 Semanas	Información Especializada/Equipo Calibrado/Formato de Registro	C4.1.3	
Patrones de Flujo en Campanas	C4.1.6	2 Semanas	Información Especializada/Equipo Calibrado/Formato de Registro	C4.1.1	
Clase de Area	C4.1.7	2 Semanas	Información Especializada/Equipo Calibrado/Formato de Registro	C4.1.8	
Conteo de Partículas en Filtro HEPA	C4.1.8	2 Semanas	Información Especializada/Equipo Calibrado/Formato de Registro	C4.1.13	
Humedad Relativa y Temperatura	C4.1.9	2 Semanas	Información Especializada/Equipo Calibrado/Formato de Registro	C2.5.5	
Coefficiente de Limpieza y Tiempo de Recuperación	C4.1.10	2 Semanas	Información Especializada/Equipo Calibrado/Formato de Registro	—	
Perfiles de Flujo en Areas	C4.1.11	2 Semanas	Información Especializada/Formato de Registro	—	
Monitoreo Microbiológico	C4.1.12	2 Semanas	Información Especializada/Material de Laboratorio/ Procedimientos/Formato de Registro	C3.4.1	
Prueba Integridad en Filtros HEPA	C.4.1.13	2 Semanas	Información Especializada/Formato de Registro	C2.2.2, C3.3.1, C3.3.2, C2.4.1, C2.4.2, C2.4.3, C2.4.4	

EJEMPLO DEL FORMATO MANEJADO EN EL SOFTWARE MICROSOFT PROJECT PARA LA PLANEACION Y PROGRAMACION DE ACTIVIDADES/GANTT-P.E.R.T.

ID	Task Name	Duration	Start	Finish	14 Sep '98	21 Sep '98	28 Sep '98	5 Oct '98	12 Oct '98	19 Oct '98
					14/09	21/09	28/09	5/10	12/10	19/10
1	Programa del Proyecto	1d	Mon 21/09/98	Mon 21/09/98						
2	Plan Maestro de Validación	10d	Mon 21/09/98	Fri 2/10/98						
3	Protocolo Escrito de IQ	6d	Mon 28/09/98	Mon 5/10/98						
4	Protocolo Escrito de OQ	5d	Tue 6/10/98	Mon 12/10/98						
5	Protocolo Escrito de PQ	5d	Mon 12/10/98	Fri 16/10/98						
6	Entrega del Equipo y/o Sistema	15d	Wed 30/09/98	Tue 20/10/98						
7	Ejecución de IQ	5d	Wed 30/09/98	Tue 6/10/98						
8	Resumen o Reporte de IQ	5d	Mon 5/10/98	Fri 9/10/98						
9	Ejecución de OQ	5d	Fri 2/10/98	Thu 8/10/98						
10	Resumen o Reporte de OQ	5d	Wed 7/10/98	Tue 13/10/98						
11	Ejecución de PQ	4d	Mon 12/10/98	Thu 15/10/98						
12	Cambios de Aire por Hora	3d	Tue 13/10/98	Thu 15/10/98						
13	Clase de Area	3d	Tue 13/10/98	Thu 15/10/98						
14	Conteo de Particulas en Filtros HEPA	1d	Mon 12/10/98	Mon 12/10/98						
15	Monitoreo Microbiológico	3d	Tue 13/10/98	Thu 15/10/98						
16	Prueba de Integridad en Filtros HEPA	1d	Mon 12/10/98	Mon 12/10/98						
17	Resumen o Reporte de PQ y Liberación	5d	Mon 19/10/98	Fri 23/10/98						

Project: Date: Sun 20/09/98	Task		Summary		Rolled Up Progress	
	Progress		Rolled Up Task			
	Milestone		Rolled Up Milestone			

ANEXO No. 4

“ EJEMPLO DE FORMATO DE REGISTRO DE INFORMACION ”

REPORTE DE CARACTERIZACION DE EQUIPO

1.0 DATOS GENERALES.

DEPARTAMENTO: _____

RESPONSABLE: _____

SISTEMA O PROCESOS INVOLUCRADO: _____

2.0 DATOS ESPECIFICOS.

NOMBRE DEL EQUIPO: _____

DESCRIPCION FISICA: _____

DESCRIPCION FUNCIONAL: _____

MODELO: _____

TIPO: _____

NUMERO DE SERIE: _____

NUMERO DE IDENTIFICACION INTERNA: _____

FECHA DE CONSTRUCCION: _____

FABRICANTE: _____

PROVEEDOR: _____

EMPRESA PARA ASESORIA Y MANTENIMIENTO: _____

DIRECCION DE EMPRESA: _____ TEL: _____ FAX: _____

PROCEDIMIENTOS INTERNOS:

LIMPIEZA:	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
AJUSTE Y OPERACION	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
CALIBRACION	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
MANTENIMIENTO	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
CALIFICACION	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>

OBSERVACIONES: _____

3.0 INFORMACION DE COMPRA.

ORDEN DE COMPRA: _____
FECHA DE RECEPCION: _____
RESPONSABLE DE LA _____
RECEPCION: _____
NUMERO DE ACTIVO FIJO: _____

MANUALES DEL FABRICANTE.

LIMPIEZA:	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
AJUSTE Y OPERACION	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
CALIBRACION	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
MANTENIMIENTO	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>

OTROS: _____

LOCALIZACION DE MANUALES: _____

DIAGRAMAS.

ELECTRICOS Y/O ELECTRONICOS	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
ISOMETRICOS/DIMENSIONAL	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
INSTALACION	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
EQUIPO E INSTRUMENTACION	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
HIDRAULICOS	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
NEUMATICO	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>

OTROS: _____

LOCALIZACION DE DIAGRAMAS Y PLANOS: _____

LISTA DE REPUESTOS:	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
CERTIFICADOS:	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>

¿ CUALES? _____

OBSERVACIONES: _____

4.0 PARAMETROS DE OPERACION.

5.0 INSTRUMENTOS DE MEDICION INVOLUCRADOS.

NOMBRE DEL INSTRUMENTO DE MEDICION	TIPO	MODELO	No. DE SERIE	FABRICANTE	VARIABLE METROLOGIA	ALCANCE MAXIMO	ALCANCE MINIMO	EXATITUD	EN PROGRAMA DE CALIBRACION	
									SI	NO

6.0 OTROS EQUIPOS O MATERIALES INVOLUCRADOS.

	NOMBRE	PUESTO	FECHA
ELABORO:	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
VERIFICO:	_____	_____	_____

ANEXO No. 5

**“ EJEMPLO DE CONTENIDO DE UN PLAN MAESTRO DE VALIDACION
INTEGRADO ”**

CONTENIDO

1. **Introducción**
 - Objetivo del Programa de Validación
 - Breve Resumen del Proyecto
 - Alcance de la Validación
 - Referencia de Documentos a Cumplir
 - Declaración del Soporte Gerencial

2. **Definición de los Conceptos de Validación**
 - Elementos de la Validación
 - Definiciones
 - Procedimientos Generales

3. **Descripción de las Instalaciones**
 - Características de Construcción
 - Diagramas Simplificados
 - Clasificación de Areas-HVAC
 - Diagramas de Flujo

4. **Descripción de los Servicios**
 - HVAC
 - Sistemas de Agua
 - Otros Servicios (p. Ej. Aire Comprimido, Nitrógeno)
 - Sistemas de Drenaje

5. **Descripción de los Equipo de Proceso**
 - Diagramas de Flujo de los Procesos de Fabricación (P. Ej. Sólidos, Parenterales, Líquidos, Cremas)
 - Lista de Equipo

6. **Lista de las Actividades de Validación (Matriz)**
 - Lista de los Sistemas y Equipos a ser Validados
 - Elaboración de Protocolos de IQ, OQ y PQ
 - Revisión, Edición y Aprobación
 - Ejecución de Protocolos de IQ, OQ y PQ
 - Elaboración de Reportes

7. **Programas de Validación y/o Calificación de:**
 - 7.1 **Personal**
 - Elaboración de Protocolos
 - Revisión, Edición y Aprobación
 - Ejecución de Protocolos
 - Elaboración de Reportes

7.2 Métodos Analíticos

**Elaboración de Protocolos
Revisión, Edición y Aprobación
Ejecución de Protocolos
Elaboración de Reportes**

7.3 Limpieza

**Elaboración de Protocolos
Revisión, Edición y Aprobación
Ejecución de Protocolos
Elaboración de Reportes**

7.4 Procesos

**Elaboración de Protocolos
Revisión, Edición y Aprobación
Ejecución de Protocolos
Elaboración de Reportes**

7.5 Proveedores

**Elaboración de Protocolos
Revisión, Edición y Aprobación
Ejecución de Protocolos
Elaboración de Reportes**

- 8. Criterio de Aceptación**
Declaración General para Identificar el Cumplimiento Exitoso

- 9. Programas de Soporte**
Capacitación del Personal
Mantenimiento
Calibración
Control de Calidad

- 10. Organización de la Validación**
Equipo de Validación
Responsabilidades
Procedimiento para Desviaciones
Control de Cambios
Documentación

- 11. Programa**

ANEXO No. 6

**“FORMATOS DE REGISTRO PARA LA CALIFICACION DE INSTALACIONES Y
ACABADOS”**

ANEXO No.	CALIFICACION DE INSTALACIONES Y ACABADOS	HOJA: DE:
PROTOCOLO No.	AREA	REVISION No.

REALIZADO POR:		FECHA:	
No. LAMPARAS:		AGUA FRIA POTABLE	
No. LAM. EMERGENCIA		AGUA CALIENTE	
No. CONTACTOS 110 V:		VAPOR INDUSTRIAL	
No. RED		DRENAJE	
No. REGISTRO MULTIPLE M		AIRE COMPRIMIDO	
No. DIFUSORES INYECCION		VACIO	
No. REJILLAS EXTRACCION		COLECCION DE POLVOS	
No. REGISTRO MAQ. RM			
N/A= NO APLICA			
FISO DE TEXTURA LISA, LIBRE DE POROS Y FISURAS, TONALIDAD UNIFORME COLOR GRIS CONFORME A MUESTRA EN PISO DE TERRAZO EPOXICO		CURVAS SANITARIAS CON INTERSECCIONES DE MURO-MURO, MURO-PLAFON	
SELLO DE SILICON ENTRE PISO DE TERRAZO EPOXICO Y ZOCLO DE INOXIDABLE		MARCOS DE VENTANAS Y PUERTAS A RAS DE MURO	
PUERTAS LIBRE DE DAÑOS FISICOS, TONALIDAD UNIFORME		MARCOS DE REJILLAS Y DIFUSORES SOBRE PLAFON	
COLOCACION DE BOLSAS DE SILICA ENTRE CRISTALES DE PUERTAS Y VENTANAS		SELLO PERIMETRAL DE SILICON EN MARCOS DE VENTANAS, PUERTAS, REJILLAS Y DIFUSORES, ASI COMO TAPAS DE APAGADORES, CONTACTOS Y CHAPETONES.	
MUROS Y PLAFON CON TEXTURA LISA Y LIBRE DE FISURAS CON TONALIDAD DE PINTURA UNIFORME		SEÑALIZACION CONFORME A PLANO DE SEÑALAMIENTO	
MUROS INTERNOS CON DESPLANTE SOBRE ZOCLO DE ACERO INOXIDABLE			
Observaciones:			

CANCELERIA	Acceptable Si/No N/A		Acceptable Si/No N/A	Realizado Por: (Iniciales y Fecha)
------------	-------------------------	--	-------------------------	---

Observaciones:	(I) REVISAR PLANO DE CANCELERIA (II) REVISAR PLANO DE ACABADOS
----------------	---

FORMATO DE SEGUIMIENTO PARA LA CONFIRMACION DE CORRECCION DE ACABADOS EN INSTALACIONES

NUMERO DE DESCRIPCION: _____

HOJA : _____
REALIZO: _____
FECHA : _____

No.	CONCEPTO	FECHA CORRECCION	REVISION FECHA PROVEEDOR	REVISION FECHA PLANTA

OBSERVACIONES: _____

ENTERADO / NOMBRE Y FIRMA:

ANEXO No. 7

“ CUESTIONARIO APLICADO A LA INDUSTRIA FARMACEUTICA Y/O SIMILAR”

CUESTIONARIO

PLAN MAESTRO DE VALIDACION

Nombre de la Empresa: _____

Giro: *Farmacéutico* *Farmoquímico* *Veterinario* *Otro* _____

Empresa con Capital *Nacional* *Transnacional* *Origen* _____

Departamento: _____

Puesto y Nombre del Responsable (Si es posible) _____

1. ¿ Se llevan a cabo en su empresa actividades de Validación ? *Si* *No* Si su respuesta es *Si* marque con una cruz en el recuadro(s) correspondiente(s).

Métodos Analíticos *Proveedores* *Sistemas Críticos* *Procesos*
Asépticos *Procesos No Asépticos* *Limpieza* *Sistemas*
Computarizados *Otro*

2. ¿ Cuenta con un Plan Maestro para la programación y ejecución de las actividades de Validación en su empresa ? *Si* *No* Si su respuesta es *No*, indique que otro documento emplea.

3. Durante visitas de auditoria que usted u otra persona haya recibido en su empresa de alguna instancia regulatoria, maquilador o filial Nacional y/o Internacional ¿ le han solicitado alguna vez un Plan Maestro de Validación?. *S* *No*

Nacional Favor de Nombrarlo si es posible.

Internacional Favor de Nombrarlo si es posible.

4. Si ha tenido oportunidad de desarrollar e implementar Planes Maestros de Validación o documentos similares, favor de responder lo siguiente:

a) El desarrollo lo llevo a cabo con personal interno de su empresa Si No Si su respuesta es No conteste lo siguiente:

a.1) ¿ Requirió apoyo de personal de su casa matriz o filial ? Si No

a.2) ¿ Contrato los servicios de algún consultor externo ? Si No Si su respuesta es Si Favor de indicar si el consultor fue Nacional ó Extranjero:

_____.

b) ¿ Se baso en alguna información técnica especializada o norma en particular para la elaboración de su Plan Maestro de Validación o documento similar? Si No

Si su respuesta es Si, favor de indicar en el espacio siguiente dicho documento:

Si su respuesta es No, indicar en que se baso para su elaboración:

c) ¿ Algún departamento en especial tuvo la responsabilidad de elaborar o dar seguimiento a la elaboración del Plan Maestro de Validación ? Si No Si su respuesta es Si, favor de nombrarlo: _____

d) ¿ Cual fue la razón por la cual elaboró e implemento en su empresa un Plan Maestro de Validación o documento similar ? Favor de explicar: _____

e) ¿ Cuales han sido los beneficios que ha obtenido del desarrollo e implementación de su Plan Maestro de Validación y/o documento similar ? Favor de explicar: _____

f) ¿ A partir de que fecha comenzó a trabajar con Planes Maestros de Validación o documentos similares en su empresa? Favor de indicar el año :

g) Antes de encontrarse en el puesto y la empresa en la que usted labora ¿ Ya había trabajado o estado en contacto con Planes Maestros de Validación y/o documentos similares Si No Si su respuesta es *Si*, favor de indicar la fecha:

Giro de la empresa: *Farmacéutico* *Farmoquímico* *Veterinario* *Otro*

Empresa con Capital *Nacional* *Transnacional* *Origen* _____

h) Tuvo usted alguna dificultad en especial que le haya obstaculizado u ocasionado conflictos durante la elaboración y puesta en marcha de su Plan Maestro de Validación o documento afín ? *Si* *No* Si su respuesta es *Si*, Favor de Indicar cuales:

5. Cree usted que un Plan Maestro de Validación y/o similar es un documento(s) Auditable(s) ?

Si *No* Por que: _____

6. Tiene usted la necesidad de generar un Plan Maestro de Validación o documento afín?

Si *No* Si su respuesta es *Si*, favor de indicar la razón por la cual lo genera y el beneficio que espera obtener de su implementación: _____

7. Cree usted que sería de utilidad contar con algún documento en México que sirviera para la elaboración de Planes Maestros de Validación ? *Si* *No* Porque:

ANEXO No. 8

“ EJEMPLO DE CONTENIDO DE UN RESUMEN GENERAL DE VALIDACION ”

CONTENIDO

1. Caratula.

Así como el Plan de Validación, Protocolos y Reportes, el Resumen General de Validación identifica el Proyecto de Validación y provee espacio para las firmas de aprobación. El resumen General de Validación debe estar firmado y aprobado por cada una de las personas involucradas en el Proyecto de Validación y Aseguramiento de la Calidad.

2. Alcance.

Esta sección declara el alcance del Proyecto de Validación. Este debería ser esencialmente el mismo que el del Plan Maestro de Validación.

3. Antecedentes.

Esta sección provee los antecedentes sobre el Proyecto de Validación similar al presentado en el Plan Maestro de Validación.

4. Plan Maestro de Validación.

Esta sección revisa el Plan Maestro de Validación y los protocolos individuales de Validación. En este se deja también identificadas las excepciones al plan original.

5. Resultados.

Esta sección resume los resultados de los protocolos individuales y compara esto con los criterios de aceptación.

6. Discusión y Conclusiones.

Esta sección provee una discusión resumida de los resultados y establece cualquier conclusión con relación a los equipos y procesos. Esta debe incluir una declaración sobre la validez del proceso total integrado.

XIII. GLOSARIO DE TERMINOS.

Addendum

Documento autorizado que se incorpora de manera adicional a un Protocolo de Calificación o Reporte para describir alguna prueba o resultado no contemplado en los documentos antes mencionados, complementando el soporte documental de la Validación.

Adulteración

Cualquier falla en cumplir con las regulaciones establecidas para la manufactura, procesamiento, empaque o almacenamiento de un medicamento.

As-Built

Termino empleado para denotar en planos, dibujos y/o diagramas que son definitivos.

Aseguramiento de la Calidad

Conjunto de actividades planeadas y sistemáticas, que lleva a cabo una empresa, con el objeto de brindar la confianza apropiada, de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados.

Auditoria

Examen sistemático, independiente y documentado para determinar si las actividades de calidad y sus resultados cumplen con las disposiciones preestablecidas, si estas son implantadas efectivamente y son adecuadas para alcanzar los objetivos de calidad.

Autoclave

Equipo empleado para la esterilización por calor húmedo (vapor) de productos parenterales y materiales empleados en cuartos limpios.

Buenas Prácticas de Manufactura

Conjunto de normas y actividades, relacionadas entre si, destinadas a asegurar que los productos elaborados tengan y mantengan identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas para su uso.

Calibración

Conjunto de operaciones que tienen por finalidad determinar los errores de un equipo de medición y de ser necesario otras características metrológicas.

Calificación de Diseño

Evidencia documentada de la calidad de los edificios como parte del diseño de instalaciones y operaciones. El documento de Calificación del Diseño es el documento básico para la Calificación de la Instalación.

Calificación de Instalación

Plan documentado y detallado empleado para verificar características específicas en la instalación de servicios, sistemas y equipos, confirmando que se apeguen a las especificaciones originales del fabricante o de un diseño vigente que ha sido previamente aprobado.

Calificación de Operación

Plan documentado y detallado de pruebas empleadas para demostrar que un equipo o sistema opera de manera estable dentro de los niveles propios de operación (especificaciones de diseño).

Calificación del Desempeño

Plan documentado y detallado de pruebas empleadas para demostrar que un proceso es capaz de generar consistentemente un producto que cumpla con las especificaciones de calidad establecidas.

Campana de Flujo Laminar

Dispositivo equipado con filtros HEPA cuyo propósito es el de proteger a través de una cortina de aire libre de partículas viables y no viables, actividades o procesos críticos de fabricación. P. Ejemplo Pesado de materias primas y fabricación de productos estériles.

Capacitación

Debe entenderse como la adquisición de las aptitudes, habilidades y conocimientos que permitan al trabajador un mejor aprovechamiento de sus capacidades y de los recursos a su disposición para desempeñar adecuadamente las funciones que requiere un determinado puesto y lograr un mejoramiento constante en los resultados.

Clase de Area

Termino empleado para clasificar las áreas de fabricación en función a la limpieza del aire circundante.

Colector de Polvos

Equipo empleado para coleccionar los polvos dispersados durante los procesos de fabricaci3n de tabletas y/o c3psulas.

Contaminaci3n Cruzada

Es la presencia en un producto de entidades fisis, qu3micas o biol3gicas indeseables, procedentes de otros procesos de manufactura correspondientes a otros productos.

Control de Cambios

Sistema de monitoreo formal a trav3s del cual se evalúa el prop3sito del cambio y el impacto que tendr3 su implementaci3n en el estado de la Validaci3n. Toma de acciones preventivas y correctivas que aseguran que el sistema retiene su estado de control validado.

Control de Proceso

Evaluaci3n sistem3tica del comportamiento de un proceso y la ejecuci3n de acciones correctivas en el caso de no-conformidad.

Criterio de Aceptaci3n

Nivel de calidad basado en especificaciones de un producto el cual es empleado para tomar una decisi3n de aceptaci3n o rechazo.

Cuarto Limpio

Cuarto con control de contaminaci3n particulada; construido y usado como un camino para minimizar la introducci3n y retenci3n de partculas dentro de un cuarto y en el cual la temperatura, humedad relativa y la presi3n es controlada.

Desviaci3n

Operaci3n, actividad o resultado que no cumple con los registros especificados o establecidos. Incluye el incumplimiento o ausencia de una o m3s caracteristicas de calidad, seguridad, funcionamiento o de elementos del sistema de calidad.

Eficacia

Lograr los objetivos satisfaciendo los requerimientos del producto o servicio en t3rminos de cantidad y tiempo.

Esterilización

Proceso a través del cual se elimina la presencia de microorganismos en un producto mediante destrucción o remoción. P. Ejemplo Filtración, calor húmedo, calor seco, Gases (óxido de etileno), Radiación (Rayos gamma).

Excipiente

Producto farmacéutico auxiliar empleado para dar una forma o consistencia adecuada a una preparación. P. Ejemplo: Desintegrantes, emulsificantes, colorantes y saborizantes, aglutinantes, conservadores y espesantes.

Filtro HEPA

Filtro de alta eficiencia para la retención de partículas presentes en el aire.

Formato

Registro de calidad empleado para dejar evidencia documentada de las actividades de verificación y/o calificación realizadas en campo.

Guía

Principios o prácticas con un campo de aplicación general el cual no incluye decisiones o consejos de situaciones particulares.

Hardware

Se refiere a la parte física de un Sistema de Computo. P. Ejemplo: CPU, impresora.

Identidad

Conformidad entre el principio activo o los productos farmacéuticos auxiliares rotulados y presentes.

Inspección

Acción y efecto de medir, examinar, probar o analizar una o más características de un insumo o producto, comparando con los requisitos especificados para determinar su conformidad.

Instrucción de trabajo

Describe de manera detallada y sencilla las actividades que un operador o usuario realiza en un método de trabajo o de comportamiento, o en la operación, limpieza mantenimiento o calibración de un equipo o en el uso de un artículo; pueden incluir formatos de registro.

Layout

Plano de planta que ilustra las instalaciones de manera general (cuartos y equipo instalado).

Lote

Es una cantidad específica de cualquier materia prima o producto que ha sido elaborado bajo condiciones equivalentes de operación, durante un ciclo de producción y cuya característica esencial es su homogeneidad.

Mantenimiento Preventivo

Revisión o intervención a un equipo o parte del mismo de manera programada para mantenerlo en condiciones de operación y evitar con ello paros en línea.

Paradigma

Patrones o modelos empleados para explicar la realidad. Ver el mundo con otros ojos.

Parámetros

Son las propiedades o rasgos que pueden ser asignados. Valores que son usados como niveles de control o límites de operación.

Parenteral

Producto farmacéutico estéril en solución y/o suspensión que es administrado vía intramuscular o intravenosa.

Partículas No Viables

Son aquellas que soportadas en un medio nutriente y mantenidas bajo condiciones adecuadas de temperatura durante un periodo de tiempo establecido, no desarrollan crecimiento microbiano.

Partículas Viables

Son aquellas que soportadas en un medio nutriente y mantenidas bajo condiciones adecuadas de temperatura durante un periodo de tiempo establecido, desarrollan crecimiento microbiano.

Potencia

Actividad terapéutica o biológica del producto farmacéutico tal como es indicada por pruebas apropiadas de laboratorio o por datos clínicos controlados y desarrollados en forma adecuada.

Prevención

Actividades encaminadas a evitar la presencia de fallas.

Procedimiento Estándar de Operación

Describe de manera detallada los responsables y/o el control de actividades que pueden impactar la calidad de los productos o que se realizan para cumplir los requisitos descritos en políticas y lineamientos establecidos (pueden incluir formatos para registros de calidad).

Protocolo

Documento único que resume con claridad un plan de trabajo, diseñado para evaluar una operación o proceso con objeto de demostrar el cumplimiento de parámetros preestablecidos y proporcionar conocimiento sobre sus características. Debe estar identificado, fechado y autorizado por individuos competentes dentro de las áreas de responsabilidad correspondientes.

Punto de Rocío

Temperatura a la cuál el vapor de agua presente en el aire comienza a condensarse.

Pureza

Grado en el cuál otra entidad química o biológica esta presente en una sustancia. En el caso específico de medicamentos, se refiere al grado en el que ellos están libres de contaminantes potencialmente dañinos, incluyendo otras sustancias, principios activos, productos de degradación o subproductos de síntesis y microorganismos.

Reporte

Documento que resume de manera concisa las actividades realizadas, resultados obtenidos y conclusiones a las que se llegan.

Revalidación

Repetición del proceso de Validación o una porción específica de este.

Seguridad

Concepto ligado a la estabilidad y eficacia del medicamento a través de una correcta dosificación y reducción al mínimo de sus efectos secundarios.

Sinergia

Suma de fuerzas para alcanzar el resultado esperado.

Sistema Crítico

Instalaciones y equipos utilizados para el control y suministro de agua purificada, agua para la fabricación de inyectables y aire ambiental de zonas asépticas, así como vapor limpio, aire comprimido y nitrógeno que pudieran estar en contacto con los insumos o productos o interferir en la inspección o prueba de características de calidad.

Software

Se refiere a la parte de los archivos o paquetería presente en un Sistema de Computo.

Unidad Manejadora de Aire

Equipo empleado para el acondicionamiento y suministro de aire ambiental a cuartos limpios.

Validación

Evidencia documentada que demuestra con alto grado de certeza, que un proceso específico genera consistentemente un producto con características de calidad predeterminedada.

Validación de Procesos

Tipo de Validación diseñada para demostrar con certidumbre, que un proceso específico va a generar consistentemente un producto que cumpla con las especificaciones y características de calidad predeterminadas. Puede realizarse de manera prospectiva en los primeros lotes de producción y/o retrospectiva con el análisis histórico del proceso y el producto.

Validación Prospectiva

Validación conducida antes de la distribución o comercialización de un nuevo producto.

Validación Retrospectiva

Validación de un producto distribuido por análisis histórico de sus datos de fabricación y control.

Validación Concurrente

Validación conducida de productos que pretenden ser distribuidos para su comercialización, donde se prueba minuciosamente el lote para demostrar su desempeño y el cumplimiento de las especificaciones del producto y los criterios de aceptación de Validación.

Valor Agregado

Aquellas operaciones que transforman, convierten o cambian un producto o información, las cuales son apreciadas por el cliente y esta dispuesto a pagar por ellas.

VARIABLES CRÍTICAS

VARIABLES que pueden alterar un proceso y afectar la calidad del producto.

Verificación

Constancia ocular o comprobación del cumplimiento de los requisitos especificados por medio del examen y aporte de evidencias objetivas.

XIV. ABREVIATURAS

CANIFARMA	Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica
CENAM	Centro Nacional de Metrología
CFR	Code of Federal Regulations
cGMP	Current Good Manufacturing Practices
CV	Computer Validation
DC	Dust Collector
DCS	Digital Control System
DQ	Design Qualification
FDA	Food and Drug Administration
FL	Flujo Laminar
HEPA	High Efficiency Particulate Air
HVAC	Heating, Ventilation and Air Conditioning
i/o	input/output
IQ	Installation Qualification
ISO	International Standard Organisation
ISPE	International Society for Pharmaceutical Engineering
LP	Liculado del Petróleo
LVP	Large Volume Parenterals
OMS	Organización Mundial de la Salud
OQ	Operation Qualification
P&ID	Piping and Instrument Diagrams
PAM'S	Prácticas Adecuadas de Manufactura
PIC	Pharmaceutical Inspection Convention
PLC	Programmable Logic Controller
PPM	Partes por Millón
PQ	Performance Qualification
PW	Purified Water
UFC	Unidades Formadoras de Colonias
USP	United States Pharmacopoeia
WFI	Water For Injection
WHA	World Health Assembly

XV. BIBLIOGRAFIA.

Libros.

1. Cole, Graham. *Pharmaceutical Production Facilities Design and Application*, Ellis Horwood Limited. 1990, pp. 1-61, 237-265.
2. Couriel, Benito D. *Validación de Procesos Farmacéuticos*. Asociación Farmacéutica Mexicana A.C. Centro Mexicano de Desarrollo e Investigación Farmacéutica A.C. 1982. pp. 13-22.
3. Galindo, Münch L y Martínez, Gracia. *Fundamentos de Administración*. Trillas. Ed. 5, México, 1994, pp. 29, 61-200.
4. Stebbing, Lionel. *Aseguramiento de la Calidad*. Ellis Horwood Limited. 1991. CECSA. Ed. 1, pp. 22-27.
5. Terry, George R y Franklin, Stephen G. *Principios de Administración*. 1985. Continental. Ed. 1, pp. 61.

Artículos.

6. Batista, Víctor T. *Antecedentes y Requisitos Regulatorios para Cumplir con Inspecciones a Plantas Farmacéuticas por la FDA*. *Informacéutico*, Vol. 1, Num. 1, Marzo-Abril 1994, pp. 26-28, 41-44.
7. Brubaker, Susan. *A Practical Approach to Vision Systems Validation*. *Journal of Validation Technology*. Vol. 1, No. 2, pp. 43 (1995).
8. Cemedi, J. *Validación - Filosofía y Sistemas*. C.I.F. Vol 4, Num. 8. Agosto 1985, pp-220-226.
9. Dubois, Luc and Rousseau, Pierre. *Using a Validation Master Plan to Effectively Manage Validation Projects*. *Journal of Validation Technology*. Vol. 2, No. 1, pp. 17-20 (1995).

10. Grenn, Cindy. Cleaning Validation Programs: How to Get Started. Journal of Validation Technology. Vol. 1, No. 1, pp. 46 (1994).
11. Henson Eldon. A Chocolate Chip Cookie Approach to Validation Training. Journal of cGMP Compliance. Vol. 1, No. 3, pp. 60, 61. April (1997).
12. Hooten, Fred. Ask the FDA: Q and A with Current and Former Agency Personnel. Journal of Validation Technology. Vol. 2, No. 1, pp. 7-10 (1995).
13. J. J. Capone. Regulatory Concepts for Design Control at a Medical Device Facility. Journal of cGMP Compliance. Vol 1, No. 1. pp. 54-57. October (1996).
14. J. Gleen, George J. The FDA's News Quality Systems Regulation: A Strategic Business Approach. Journal of cGMP Compliance. Vol 1, No. 3. pp. 26-29. April (1997).
15. Lanese, Jerry. Ph.D. A Model Standard Operating Procedure for Validation. Journal of Validation Technology. Vol. 1, No. 4, pp. 60-77 (1995).
16. Mitchell Lance and Morrison Suzanne and Veit Eric. Determining Criticality and Complexity. Journal Validation Technology. Vol. 2, No. 4, pp. 287 (1997).
17. Nally, Joseph D. Validation Guidelines - Industry's Perspective Pharmaceutical Engineering. May-June. pp. 21. (1984).
18. Kieffer, R. G. ¿ Por Qué Validar ?. Vol. 25. No. 67. pp. 2091-2098. (1985).
19. Ylla-Catalá M. C.I.F. La Validación: Un Reto Actual-Normas para una Correcta Validación. Vol. 2. Num. 1. pp. 22-28. Ene (1983).
20. Stewart, Patricia. Validation Master Planning: A Plan for Success. Journal of Validation Technology. Vol. 1, No. 1, pp. 17-22 (1994).
21. Stocker, Ashton C. Why Does Validation Cost So Much ? and Take so Long. Journal of Validation Technology. Vol. 1, No. 1, pp. 5-9 (1994).
22. Stotz, Robert W. Ph. D. Computers Related Systems Validation. Journal of Validation Technology, Special Edition. pp. 89-90. January (1996).

Normas, Guías y Recomendaciones.

23. Auterhoff-PIC Recommendations on Validation. Drugs made in Germany 39, No. 3, pp. 83-95. January, (1996).

24. Baseline Pharmaceutical Engineering Guide, A guide For New Facilities. Volume 1: Bulk Pharmaceutical Chemicals. First Draft, 1 November (1995). A Document Developed in Partnership By: ISPE and FDA. pp. 2-117.
25. Validation Documentation Inspection Guide. FDA. pp-17. (1993).

Cursos.

26. Batista T. Víctor. La Función de Validación dentro del Programa de Aseguramiento de Calidad. Asociación Farmacéutica Mexicana-Raytheon Engineers and Constructors. pp. 1-15. Mayo (1997).
27. Castañeda Pedro D. Diseño y Recepción de Plantas Farmacéuticas. Asociación Farmacéutica Mexicana. pp.1-13. Mayo (1997).
28. Demmer, F. General Principles of Validation. Boehringer Mannheim, Germany. pp. 1-42. October (1996).
29. Huesca Carlos. Plan Maestro de Validación. Instituto Nacional de Salud. Noviembre (1996).
30. Agalloco, James. Validation Life Cycle. pp. 1-14. March (1992).

Lecturas Recomendadas.

31. Alperin, George. Validation Considerations in Pharmaceutical Processes and Plant Design. Pharmaceutical Engineering. pp. 15-20. May-June, (1984).

Documentos Internos de Farmacéuticos Lakeside y Publicaciones Periódicas.

32. GMP Trends, Inspectional Observations. pp. 1-4. October 1, 1993.
33. GMP Trends, Inspectional Observations. pp. 1-2. April 20, 1994.
34. Planta II Building Validation Master Plan Phase 1, 29 de Septiembre de 1995.
35. Planta II Equipment and Processes Validation Master Plan Phase II, 07 de Diciembre de 1995.

36. Planta II Plan Maestro de Validación de Limpieza Fase III.
37. Manual de Calidad División Terapéutica Carpeta No. 12, 15 de Septiembre de 1995.
38. Organigramas, Procedimientos Estándar de Operación, Instrucciones de Trabajo y Guías.
39. Steinborn, Leonard. GMP/ISO-9000. Quality Audity Manual for Healthcare Manufacturers and Their Suppliers. Interpharm Press., pp. 1-8, 1992.
40. Directorio de Socios de 1997. Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica.

**“ POR QUE EN VERDAD EL GRAN AMOR NACE DEL
CONOCIMIENTO PROFUNDO DEL OBJETO QUE SE AMA; SI TU
NO LO CONOCES, POCO O NADA PODRAS QUERERLO ”.**

DANIEL RESENDIZ NUÑEZ