

88



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

PERSPECTIVA DE LA VALIDACION EN MEXICO.

TRABAJO MONOGRAFICO DE
ACTUALIZACION
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
PRESENTA:
ANA LILIA MERCADO SERVIN



MEXICO, D.F.

2001



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

296553



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 ASIGNADO:

Presidente	Prof.	María del Socorro Alpizar Ramos.
Vocal	Prof.	Samuel Enoch Estrada Soto.
Secretario	Prof.	Ernestina Hernández García.
1er. Suplente	Prof.	Joaquín González Robledo.
2o. Suplente	Prof.	Raúl Lugo Villegas.

Sitio donde se desarrollo el tema:

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica. Departamento de Farmacia.
Facultad de Química.

Asesor del tema:



María del Socorro Alpizar Ramos.

Sustentante:



Ana Lilia Mercado Servín.

Gracias Dios mío por todo lo que me has dado, por que siempre me ayudas y por permitirme llegar a este momento.

A mis padres (Héctor y Flor)

Gracias por todo lo que me han dado, por lo que me han enseñado, por sus desvelos y preocupaciones, por ayudarme a ser lo que soy y por que no pude tener unos padres mejores. Los quiero mucho.

A mis hermanos (Oscar y Jesica)

Por todo lo que hemos vivido juntos , por lo que me han enseñado y por el apoyo y confianza que me han dado. Gracias.

A mi tía Esther y a mi abuelita

Francisca.

Gracias por todo, las quiero mucho.

Gracias

A la profesora Socorro Alpizar por su valiosa ayuda en la realización de este trabajo, por sus consejos y por enseñarme a ayudar a las personas sin pedir nada a cambio.

A mis amigas Raquel y Magdalena por todos estos años de amistad, por su apoyo en todo momento.

A Mayate por todo su apoyo y ayuda y a todos mis compañeros del laboratorio 116: Maricruz, Alejandra, Félix, Tavo, Marina, Gina, Fannie y la Señora Alicia

A todos mis amigos por los momentos buenos y malos que pasamos juntos durante toda la carrera y durante la vida.

A mi querida Facultad de Química y a la Universidad Nacional Autónoma de México, por brindarme la oportunidad de pertenecer a ella, por formarme como *profesional y por dejarme conocer a muchas personas*

A mis profesores por sus valiosas enseñanzas y consejos, por ayudar a mi formación académica y como persona.

Al honorable jurado por la revisión de este trabajo y por sus atinadas correcciones.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
II	OBJETIVOS	4
III	ORIGEN DE LA VALIDACIÓN	5
	3.1 FDA (Food and Drug Administration)	5
	3.2 Otras Leyes Federales que Regulan la Industria Farmacéutica en Estados Unidos	7
	3.3 Bases Regulatorias del Proceso de Validación (GMP's en manufactura, acondicionamiento y tenencia de medicamentos)	8
	3.4 Nivel de las Regulaciones de cGMP	9
	3.5 Evolución de la Validación	10
	3.6 ¿Por qué Cumplir con el Proceso de Validación?	18
	3.7 ¿Qué es el Proceso de Validación?	19
	3.8 Proceso de Validación: Orden y Prioridad	21
	3.9 ¿Quién Debe Realizar el Proceso de Validación?	21
IV	CLASIFICACIÓN	24
	4.1 ¿Por qué Validar un Proceso?	24
	4.2 Definición de Validación	26
	4.3 Componentes de la Validación	27
	4.4 Validación de procesos	33
	4.5 Validación Prospectiva	33
	4.5.1 Organización	38
	4.5.2 Documentación	38
	4.5.3 Desarrollo del producto	39
	4.5.4 Desarrollo de la capacidad de manufactura	47
	4.5.5 Producto a escala total/desarrollo del proceso	48
	4.6 Validación Retrospectiva	52

4.6.1	Criterio de selección de productos para a validación retrospectiva	55
		57
4.6.2	Organización para la validación retrospectiva	57
4.6.3	Escritura de procedimientos de operación	60
4.6.4	Otras consideraciones	
4.6.5	Uso de la validación para fijar límites de seguridad (Alert Limits)	62
		63
4.7	Validación Concurrente	67
4.8	Revalidación	70
4.9	Validación de Métodos Analíticos	
4.9.1	Aspectos legales del compendio de estándares en Estados Unidos	84
		85
4.10	Validación de Sistemas Computarizados	85
4.10.1	Definición general de sistemas computarizados	86
4.10.2	Regulaciones nacionales e internacionales y su interpretación	89
4.10.3	Revisión de GMP's y requerimientos de documentación	93
4.10.4	Algunos conceptos de validación	98
4.10.5	Precalificación	98
4.10.6	Calificación	100
4.10.7	Validación	102
4.10.8	Evaluación Actual	102
4.10.9	Validación de sistemas existentes	105
4.10.10	Validación del hardware y el software	112
4.10.11	El sistema de emergencia	112
4.10.12	cGMP's y la computación	
		115
V.	VALIDACIÓN EN MÉXICO	
		127
VI	PERSPECTIVAS EN BASE A LA NOM-059	
		134
VII.	CONCLUSIONES	
		137
Apéndice		

I. INTRODUCCIÓN

El objetivo del personal que trabaja en la industria farmacéutica, ya sea en producción o aseguramiento de la calidad es fabricar medicamentos de calidad, para cumplir con este objetivo contamos con la validación

En junio de 1963 la FDA (Food and Drug Administration) emite las regulaciones que describen las cGMP's (Current Good Manufacturing Practice), que son seguidas en la manufactura, acondicionamiento y almacenamiento de los productos farmacéuticos terminados (54). Estas disposiciones fueron sometidas a una importante revisión y actualización en 1978 y entraron en vigencia en marzo de 1979. Dichas disposiciones plantean los requisitos mínimos que la industria farmacéutica debe satisfacer para elaborar, procesar, acondicionar y almacenar medicamentos.

En julio de 1978 la FDA emitió las disposiciones que establecían las Buenas Prácticas de Fabricación para la manufactura de dispositivos médicos. Estas regulaciones fueron publicadas después de una enmienda a la Ley de Alimentos, Drogas y Cosméticos de 1976

En junio de 1978 la FDA propuso regulaciones que cubriesen las GMP relacionadas con la elaboración y control de los productos parenterales de gran volumen. Estas disposiciones, aunque no llegaron a regir oficialmente se han convertido en las normas que utilizan la industria farmacéutica y la FDA en la elaboración, control e inspección de la producción de parenterales de gran volumen (54).

A mediados de los años 70's, el proceso de validación juega un papel dominante para la fabricación y aseguramiento de la calidad en la fabricación de productos para el cuidado de la salud en los Estados Unidos. Al principio, con el reconocimiento de la necesidad de validar los procesos estériles y los procesos de fabricación asépticos, la aplicación de los principios de validación avanzan en los primeros años de la década de los 80's hasta cubrir todos los procesos de manufactura que se llevan a cabo en la industria farmacéutica. A mediados de 1980 comienza la influencia de la computación en cada una de las fases de

fabricación y control de calidad, adicionalmente nace el reto y la necesidad de validarlos (13)

Durante toda la década de los 80's y la mitad de los 90's, muchos temas básicos de validación eran dirigidos por expertos de diferentes sectores. Las agencias regulatorias, el sector industrial y el gremio de vendedores son involucrados. Las personas que participan en la producción, control de calidad, aseguramiento de la calidad, administración de materiales, control de inventario, ingeniería, programadores de software y representantes de otras disciplinas contribuyen dando su punto de vista al desarrollo de la validación; algunos aspectos eran inicialmente complejos y tenían que ser complementados. La manera en la cual estos temas y los principios de validación fueron resueltos, establece las bases de su evolución, también refleja la actitud general que se tiene hoy en día por la calidad y el cuidado de la salud por la industria farmacéutica (13)

Antes de 1976, el concepto de validación había sido aplicado por varios años solamente a métodos analíticos. Con la introducción en Estados Unidos de la FDA y la enmienda realizada a las cGMP's una nueva historia inicia para la validación

Otro evento importante sucede cuando la validación de procesos estériles y asepticos conducen a la necesidad de la validación prospectiva.

El proceso de validación prospectiva está basada en un programa planeado y organizado, mientras que el proceso de validación retrospectiva se basa en el análisis histórico de los datos, la cual puede ser obtenida en años pasados. La validación de tipo concurrente está basada en información generada durante la actual implementación del proceso. La validación de un sistema computarizado tiene como objetivo demostrar que el software (programa) y el hardware (equipo) operan dentro de las especificaciones en forma continua.

La validación de métodos analíticos se define como el proceso por el cual queda establecido, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método analítico satisface los requisitos para las aplicaciones deseadas, y es parte fundamental del desarrollo de una formulación nueva y de la técnica de análisis de control de calidad de una forma farmacéutica.

En México ha surgido una profunda preocupación por que se cumplan los requisitos de calidad para un medicamento y sobre todo para cuidar la salud y seguridad de los consumidores, es por ello que se han emitido varias Normas Oficiales Mexicanas con el propósito de regular estos procesos, como la NOM-059-SSA1-1993, cuyo objetivo es establecer los requisitos mínimos necesarios para el proceso de los medicamentos y/o productos biológicos comercializados en el país, con el objeto de proporcionar medicamentos de calidad al consumidor

II. OBJETIVOS

- 1) Establecer cuál fue el origen de la validación.
- 2) Mostrar la tendencia de la validación en la Industria Farmacéutica.
- 3) Analizar los tipos de validación y su aplicación en la Industria Farmacéutica
- 4) Evaluar las perspectivas de la validación en México

III. ORIGEN DE LA VALIDACIÓN

3.1 FDA (Food and Drug Administration).

La FDA en sus más recientes guías propuestas ofrece la siguiente definición del proceso de validación.

El proceso de validación es establecer evidencia documentada la cual provee un alto grado de seguridad de que un proceso específico (tal como la manufactura de formas de dosificación farmacéutica) puede producir consistentemente un producto con especificaciones predeterminadas y con características de calidad.

De acuerdo con la FDA, asegurar la calidad de un producto es derivado de una cuidadosa (y sistemática) atención a un número de (importantes) factores, incluyendo selección de componentes y materiales, diseño adecuado del producto, proceso y realizando un control (estadístico) del proceso adecuado, realizando pruebas durante el proceso y en el producto terminado.

De este modo a través de un cuidadoso diseño, calificación y validación del proceso y control de sistemas, se establece un alto grado de confianza sobre que unidades manufacturadas individualmente en un lote o sucesión de lotes cumplen con las especificaciones establecidas (39).

La FDA, es un organismo u organización dependiente del Departamento de Salud, Educación y Bienestar de los Estados Unidos; la cual se encarga de verificar o vigilar la aplicación de la Federal Food, Drug and Cosmetic Act. La agencia es administrada por Comisionados, Diputados comisionados y Comisiones de seis asociaciones, ésta comprende una oficina central y cinco departamentos.

1. Alimentos (en el cual se incluyen los cosméticos),
2. Fármacos (en el cual se incluyen los dispositivos médicos),
3. Fármacos veterinarios (en el cual se incluyen dispositivos veterinarios),
4. Salud radiológica,
5. Productos biológicos

La FDA tiene sus instalaciones centrales en el 5600 Fishers Lane, Rockville, Maryland 20852. Existen 10 regiones y 17 oficinas distritales localizadas en Estados Unidos. Las oficinas tienen como primera responsabilidad monitorear día a día el proceso de manufactura de los productos que están dentro de su jurisdicción. La aprobación de nuevos fármacos, aditivos para alimentos, registro de plantas y productos se manejan centralmente. Generalmente los inspectores trabajan en cualquiera de las oficinas distritales, pero también en su propio laboratorio local realizando inspecciones periódicas.

La inspección puede ser hecha sin aviso durante horas de trabajo y puede circundar el edificio en el cual se fabrican los medicamentos o en el almacén de materia prima, es decir, cualquier área. En la sección 704 de la ley se confiere toda capacidad para inspeccionar cualquier área, desde la limpieza del lugar pasando por producción, hasta control de calidad, así como registros de producción, fórmulas, ensayos y todos los documentos de control de calidad.

La adopción de la enmienda de 1962, es un requisito para que las plantas manufactureras de productos farmacéuticos puedan ser inspeccionadas o verificadas. Estos requisitos también incluyen al mandato de la FDA el cual indica que se debe inspeccionar el establecimiento mínimo una vez cada dos años. Esta inspección puede ser negada si no se realiza a una hora razonable y si el inspector no muestra una credencial y "la orden de inspección". Cerca de la conclusión de una inspección el inspector puede tomar muestras por la cual se requiere dar un recibo y si se pide se debe pagar por los artículos que toman. Si el inspector justifica en el reporte alguna deficiencia notada durante la inspección, se hace un resumen de esto y se relega a la persona del cargo que tiene en la industria. Este reporte puede formar las bases de la acción regulatoria, la cual debe ser bastante seria si en la subsecuente inspección la deficiencia no ha sido corregida satisfactoriamente (11).

3.2 Otras Leyes Federales que Regulan la Industria Farmacéutica en Estados Unidos.

Existen otras regulaciones con las cuales debe estar familiarizada la industria farmacéutica. Tal vez la más importante es la Fair Packaging and Labeling Act. Esta es administrada por la FDA y la FTC (Federal Trade Commission). Esta ley está diseñada primero para proteger al consumidor, ya que en ésta se muestran los requisitos para que el desplegado del marbete principal del empaque posea la información necesaria para el consumidor y entidades regulatorias referente al producto. La ley especifica con respecto a los requerimientos concernientes a la colocación y tamaño de esta información. La violación a esta ley puede ser sancionada por la FDA embargando el lote.

La FTC tiene jurisdicción sobre los anuncios y promociones dirigidos a los consumidores incluyendo fármacos y cosméticos. Su autoridad se extiende a todo medio de comunicación y se interesa por el contenido del mismo.

De acuerdo con la enmienda de 1960, los colorantes y aditivos, forman parte de la Federal Food, Drug and Cosmetic Act, en ésta se especifica que un producto no puede contener cualquier colorante o aditivo que no sea seguro. Un colorante o aditivo inseguro está definido en la sección 706(a) de dicha Acta.

Cuando en la industria farmacéutica se fabrican narcóticos u otras sustancias controladas, la fabricación está regulada por Controlled Substances Act.. La DEA (Drug Enforcement Agency) mantiene un sistema de control para la utilización y fabricación de este tipo de productos. Los agentes de la DEA realizan una inspección periódica a las industrias, con el propósito de verificar que no haya pérdidas de dichas sustancias (11)

3.3 Bases Regulatorias del Proceso de Validación (GMP's en manufactura, proceso, acondicionamiento y tenencia de fármacos).

Las cGMP (Current Good Manufacturing Practices) (21 CFR 210.229) son promulgadas por la Commissioner of the Federal Food and Drug Administration bajo la sección 701(a) de la Federal Food Drug, and Cosmetic Act (21USC71(a)) en ayuda de los requerimientos de la sección 501(a)(2)(B) del Acta (21USC351(a)(2)(B)), la cual especifica que un medicamento se considera adulterado "si los métodos usados, o las instalaciones y los controles empleados para su manufactura, proceso, acondicionamiento y mantenimiento no son operados o administrados en conformidad con las GMP's". El propósito de la sección 501(a)(2)(B) es asegurar que los medicamentos satisfagan los requerimientos de la ley (54). La seguridad está dada si los medicamentos cumplen con los requisitos de seguridad de la ley que son identidad y potencia y además deben tener las características de calidad y pureza requeridas (39).

La Federal Food, Drug and Cosmetic Act se aplica a medicamentos introducidos en el comercio de los Estados Unidos, incluyendo medicamentos de importación de otros países. Los productos manufacturados en otros continentes y exportados hacia los Estados Unidos son inspeccionados por la FDA o bien, se realiza una inspección recíproca de acuerdo con la NDA (New Drug Application), la cual aprueba el proceso y certificación de antibióticos o medicamentos.

La FDA vigila el cumplimiento de éstas regulaciones en la industria, la cual se satisface con el concepto de Control de Calidad Total, esto se logra a través de los programas de inspección y por la participación voluntaria de la industria en seminarios de cGMP y trabajos conjuntamente con la industria o con instituciones educativas. El concepto de Control de Calidad Total es necesario para prevenir la existencia de un producto adulterado de acuerdo con lo establecido en la sección 501(a)(2)(B) y la violación de la sección 301(b) de la Food, Drug and Cosmetic Act, además de lo que se indica en la parte 21 CFR 211 de las cGMP para productos terminados. El concepto de Control de Calidad Total de un sistema no

es el único límite en el alcance de los ensayos de los métodos analíticos, ni las gráficas de control, ni la inspección de productos realizados durante el proceso de manufactura y otros utilizados para llegar a la forma farmacéutica adecuada, ni las técnicas estadísticas utilizadas en estas operaciones. El concepto incluye todo el control de las medidas que contribuyen para que la forma de dosificación llegue al mercado. Pharmaceutical Manufacturers Association en su "General Principles of Total Control of Quality in the Drug Industry" publicado en junio de 1976 manifiesta: "El Control de Calidad Total aplicado en la industria farmacéutica, es el esfuerzo organizado dentro de todo el establecimiento para diseñar, producir, conservar y asegurar la Calidad específica de cada unidad o medicamento distribuido. El Control de Calidad Total es instalado en todas las actividades de la planta y representa la responsabilidad global de todos los segmentos de la compañía" (56).

3.4 Nivel de las Regulaciones de cGMP.

- (a) Las regulaciones expuestas en el punto anterior y en la parte 211 a través de la 229 de este capítulo contienen las mínimas cGMP para métodos utilizados en las instalaciones o controles que serán usados para la manufactura, proceso, acondicionamiento y tenencia de medicamentos y asegurar que éstos cumplen con los requerimientos de la Ley de Seguridad, y que la identidad, la potencia y las características de calidad y pureza sean cumplidas
- (b) El incumplimiento de cualquier regulación durante la manufactura, proceso, acondicionamiento o tenencia del medicamento se fija en la parte 211 y en la 229 de la sección 501(a)(2)(B), por ejemplo, los medicamentos pueden ser decomisados si bajo los términos de la sección 501(a)(2)(B) de la ley se consideran adulterados, y la persona responsable de tal falla puede ser sujeta a las acciones regulatorias pertinentes (56).

Para evitar confusiones entre las personas que trabajan en el proceso de validación se tomó la decisión en 1978 de adoptar el lenguaje de la sección 211 40 de las cGMP como un soporte común. Esta sección explica "En producción

(procedimientos) y control de procedimientos se pueden incluir todas las precauciones razonables . para asegurar que los productos farmacéuticos tienen la seguridad, identidad, potencia, cantidad y pureza que deben poseer” Este lenguaje era claro y por lo tanto se incorpora dentro de Drug Process Inspections Compliance Program Desafortunadamente pocos meses después las cGMP's son reescritas y de este texto se toma muy poco para la regulación. Así, en la edición subsecuente de la Drug Process Inspections Compliance Program se inserta lo siguiente:

Los requerimientos del proceso de validación están implícitos en el lenguaje de la sección 21 CFR 211.100 de las Current Good Manufacturing Practice que indica: Pueden existir procedimientos escritos para la producción y control del proceso diseñados para asegurar que el medicamento tiene la identidad, potencia, calidad y pureza que son requeridas.

La sección 21 CFR 211.100 en el texto de arriba es la vía legal referida de la sección 211.100 de las cGMP's.

Así, las bases regulatorias para el proceso de validación están fundadas en la sección 501(a)(2)(B) de la ley mencionada, la FDA la interpreta en la sección 211.110 de las cGMP's para medicamentos (39).

3.5 Evolución de la Validación.

Como se mencionó anteriormente, la FDA fue creada por la primer *Food and Drug Act de América en 1906* cuando un libro titulado “*The Jungle by Upton Sinclair*” representa las condiciones que eran malas para la industria empacadora de carne en Chicago, ya que los americanos preparaban la carne de consumo desperdiciándose la mitad de la misma. La respuesta del presidente Teodoro Roosevelt es persuadir al congreso para crear la primera *Food and Drug Act*, dando nacimiento a la FDA. Esta legislación tiene un claro mensaje: prevenir la adulteración.

Treinta y un años después, en Tennessee, un farmacéutico comete un error al usar dietilenglicol altamente tóxico, en un elixir nuevo de sulfanilamida, teniendo

como resultado más de 100 muertes. El Congreso responde con la creación en 1938 de Food, Drug and Cosmetic (FD&C) Act con el siguiente mensaje: proveer un producto seguro (13)

El Kefauver-Harris Drug Amendments de la Federal Food, Drug and Cosmetic Act es aprobada el 10 de octubre de 1962, y una de las correcciones se da en la Sección 501(a)(2)(B), las cGMP's se vuelven requerimientos de ley. Anteriormente las cGMP's no eran requeridas por la ley.

Antes de la enmienda de 1962, la única vía por la cual la FDA podía establecer que un producto estaba adulterado era examinando una muestra de un lote sospechoso en el laboratorio y a través de un examen de la muestra se establecía si la muestra no había sido hecha conforme a especificaciones o bien, *si había sido adulterada de una forma diferente* (39). Otros problemas que podían presentarse durante este tiempo era que las muestras no podían ser analizadas de acuerdo a los requerimientos de USP o NF y no descubrir las posibles sustancias contaminantes. Además podían ser preparados de forma insoluble, el contenido podía producir sustancias tóxicas, se podía reducir su calidad al mezclarlas con otras sustancias tóxicas, etc.

La situación anterior se prolonga por varios años causando dificultades regulatorias. La FDA consciente y preocupada por estos problemas, que duraron bastantes años, se reunió con el congreso de los Estados Unidos y decidieron que era conveniente resolver el problema regulándolo legalmente. Esto se debió a que la misma agencia era un obstáculo en sus actividades regulatorias ya que en ésta ocurrían injusticias pues las plantas podían no tener documentados los resultados de laboratorio y no eran reportados (39)

Otro problema era que la FDA concentraba sus actividades regulatorias en el área de alimentos ya que en ésta si había leyes para entablar una demanda si se contaba con evidencia suficiente, pero después de una serie de accidentes en la industria farmacéutica debidos principalmente a la contaminación cruzada, se decidió cambiar la ley. El congreso da poder a la FDA en 1962, y después de esto la FDA tiene habilidad para juzgar si un producto adulterado durante el proceso de manufactura es o no aceptado (39).

En junio de 1963, la FDA promulga regulaciones que describen las cGMP's, las cuales deben ser seguidas en los procesos de manufactura, acondicionamiento y producto terminado en la industria farmacéutica (54).

La esencia de estas regulaciones es recopilada en su mayoría del texto de la Pharmaceutical Manufacturing Association's Manufacturing Control Guidelines (39)

Las GMP's muestran los requisitos mínimos que debe cumplir la industria farmacéutica durante los procesos de manufactura, acondicionamiento y tenencia de medicamentos de uso humano y veterinario. Bajo la Federal Food, Drug and Cosmetic Act, el control de los procesos anteriores, la detección de productos adulterados, la calidad y potencia del medicamento son más fáciles de controlar, es decir, cumplir con los requisitos de calidad (54)

Otros requisitos nuevos de la ley, incluidos en ésta era que la FDA debía inspeccionar cada uno de los procesos de manufactura de la producción de medicamentos una vez cada dos años. En principio la FDA hace esto con gran diligencia, pero después la pésima situación que existe en la industria debido a que las GMP's no eran cumplidas y por lo tanto existían violaciones a la ley, la FDA comienza a inspeccionar las actividades en las plantas farmacéuticas y destina recursos para detectar problemas serios.

Los casos en donde se demostraban desviaciones a las cGMP eran presentados en la corte donde había serios problemas para su seguimiento y muchos de los casos eran presentados en otros departamentos para ser canalizados posteriormente a la corte, pero éstos no eran aprobados ya que frecuentemente la evidencia no era suficiente y algunas veces los departamentos creían que el problema podía ser manejado por la FDA District Office porque era la responsable y creían que podía ayudar a corregir sus problemas; el resultado de esto es que muy pocos casos eran remitidos a la corte y consecuentemente se decide que la FDA debía destinar sus recursos a proyectos más productivos.

Existía una fuerte creencia en el departamento de fármacos (Bureau of Drugs) durante el final de los 60's y principio de los 70's, que el establecimiento de inspecciones era generalmente improductivo y que el departamento y la agencia

debían enfocar sus recursos para llevar a cabo el programa Drug Product Quality Assurance Program. Con éste programa se hacía un esfuerzo para realizar un muestreo masivo, en el cual la FDA recogía muestras de lotes terminados, particularmente medicamentos importantes, al terminar la prueba se tomaron acciones legales contra los lotes que salían fuera de especificaciones (39).

Gracias al programa anteriormente descrito y después de algunas quejas y fracasos clínicos, la FDA descubre que el proceso de mezclado no es correcto en tabletas de digoxina, digitoxina, prednisolona y prednisona. Estos resultados generados por el programa de verificación iniciado por la FDA tiene como consecuencia el embargo de lotes y a su vez esto obliga a que muchas compañías mejoren la uniformidad de contenido de dichas tabletas.

Bernard T. Loftus considera que el papel de la FDA en el proceso de validación es correctamente expuesto en el libro titulado "Design for Quality" publicado el 11 de octubre de 1974 por Mr. Ted Byers. En éste la FDA presta una atención adecuada al proceso de producción farmacéutico. La palabra validación no es usada totalmente, pero el concepto es claro (39).

Loftus el 16 de junio de 1978 al frente de la Parenteral Drug Association at Philadelphia presenta un documento titulado Validación y Estabilidad (Validation and Stability), en donde él discute las bases legales requeridas para la validación del proceso.

En julio de 1978 la FDA emite regulaciones que establecían GMP's similares para la manufactura, acondicionamiento, almacenamiento e instalación de dispositivos médicos (54), recordemos que las cGMP's solo eran aplicadas a medicamentos. Las GMP's anteriores son publicadas después de una enmienda a la Food, Drug and Cosmetic Act de 1976, la cual provee a la FDA con autoridad para prescribir las regulaciones pertinentes enfocadas a dispositivos médicos. En diciembre de 1978, son promulgadas regulaciones sobre Good Laboratory Practices (GLP) (54), éstas fueron promulgadas por la EPA (Agencia para la Protección Ambiental) en los Estados Unidos. La primera agencia en implementar las GLP's de la EPA fue la FDA (68).

El 29 de septiembre de 1978, aparece publicado en el Federal Register la revisión a las cGMP's pero hasta la fecha la FDA no había emitido una definición del término validación, sin embargo muchas definiciones han sido ofrecidas por portavoces de la industria, representantes de universidades, etc. En un programa de la FDA titulado Drug Process Inspections, emitido en junio de 1978 (antes de la publicación de la revisión de las cGMP) se da ésta definición

“La validación del Proceso de Manufactura es aquella en la cual se justifica su propósito o es representado lo que hace. La prueba de validación es obtenida a través de la recolección y evaluación de datos, preferiblemente, al principio de la fase de desarrollo del proceso y continuando en la fase de producción. La validación necesariamente incluye la calificación del proceso (la calificación de materiales, equipo, sistema, construcción, personal), pero ésta también incluye el control del proceso entero para repetir lotes o corridas”.

El 29 de marzo de 1983, la FDA anuncia la disponibilidad de copias de un borrador guía, titulado Guideline on General Principles of Process Validation, su revisión fue terminada en mayo de 1987

Se define validación como “el programa documentado, el cual provee un alto grado de seguridad de que un proceso específico puede producir un producto consistentemente, el cual satisface especificaciones predeterminadas y atributos de calidad”

Cabe mencionar que los primeros títulos que hablan del proceso de validación aparecen en 1974 “Design for Quality” y en 1977 “A Systems Approach to Validation” (39)

A pesar de todos los problemas y desafortunados accidentes por los que empiezan a surgir regulaciones que dan origen a la FDA, a las GMP's y posteriormente a la validación, ahora se cuenta con guías y agencias regulatorias que vigilan como se lleva a cabo éste proceso y éste no sólo ocurre en medicamentos para uso de consumo humano, sino también veterinario y en la industria productora de dispositivos médicos.

En 1976 el proceso de esterilización es sujeto a validación y dirigido por las GMP's. El punto es poder determinar los atributos de calidad y sobre todo probar

la esterilidad en el producto terminado, es por esto que uno debe probar que el proceso produce esterilidad.

Otro aspecto importante que surge con el proceso de validación es el empleo de terminología consistente y comprensible para todos los participantes, por ejemplo los ingenieros tienen que conocer términos como biocarga, probabilidad de sobrevivir, letalidad, termófilos, patógenos oportunistas, etc. Los microbiólogos deben conocer conceptos como número de Reynolds, turbulencia, coeficiente de membrana, calor de penetración, etc.

Por 1979 aparecen monografías técnicas para la validación del proceso de esterilización las cuales sirven de guías, éstas fueron creadas y publicadas por diversas asociaciones profesionales (13).

La validación de procesos asépticos se inicia en 1979. Un proceso aséptico puede usualmente ser validado directamente, y se realiza mediante simulaciones de "llenado medio de cultivo".

La simulación por supuesto involucra subjetividad, y en los primeros días de validación de este proceso surgen algunas controversias, por ejemplo, uno involucra la relación de fallas máximas que se deben considerar como aceptables para el llenado medio (13)

La importancia de validar estos procesos es la siguiente: la calidad debe ser construida en el producto y debe ser probada en él, además de que ambos procesos conducen a la creación de la validación prospectiva.

En marzo de 1983 la FDA somete a discusión su primer boceto titulado Guideline on General Principles of Process Validation, ésta guía se dirige primeramente a la validación de diferentes categorías de procesos no asépticos, tales como la manufactura de tabletas, cápsulas y otros productos orales (13).

A mediados del periodo comprendido entre 1983 y 1987 Validation Advisory Committee y el Water Quality Committee preparan guías para validar y controlar sistemas para la purificación de agua, éstas se enfocan principalmente en el control de contaminación microbiológica (13)

Hoy en día, los sistemas computarizados en la industria farmacéutica se expanden rápidamente, existen tableteadoras automáticas, equipo de

recubrimiento film coating, autoclaves, etc (58) Debido al pequeñísimo margen de error que puede existir se debe tener sumo cuidado en el manejo de sistemas computarizados

En 1983 la FDA edita el "Blue Book" titulado Guide to Inspection of Computerized Systems in Drug processing, éste atrajo un interés considerable para toda la industria, la cual observa la validación de sistemas computarizados y comienza la lucha del más reciente capítulo de la historia de la validación (16).

Dentro del proceso de validación, asegurar la calidad del software es un paso muy importante. En 1984 PMA (Pharmaceutical Manufacturers Association) y FDA en una conferencia en Washington, suscitan una controversia sobre como llevarlo a cabo y sobre el código de origen¹ de inspección, esta controversia tardo varios años en solucionarse.

PMA's emite "Validation Concepts for Computer System Used in the Manufacture of Drug Products" en 1986. Este documento enfatiza la necesidad de ofrecer diversas medidas para obtener calidad en el software.

Las guías 7132.15 de la FDA aparecen en los años siguientes. Este documento forzó a todos a enfocarse a temas reales, tales como el código de origen y la remoción del código muerto². En esto parecen coincidir la Guía 7132,15 y PMA's (14).

Ciertos incidentes que resultaron de la emisión en 1987 de la guía 7132.15 ayudan a la FDA y a la industria a descubrir que debía ser evaluada la importancia del impacto del software. Hasta entonces, la mayor atención había sido dirigida hacia la aplicación específica del código de origen, pero el sistema operativo es reconocido y toma importancia (14)

Aunque el concepto de PMA's de 1986 provee una ayuda extrema a la industria, no toda la historia de la validación esta dicha Después de dirigir el

¹ Código de origen es el programa computacional original expresado en forma humanamente legible (lenguaje de programación), el cual debe ser transformado por la máquina para poder ejecutarlo (48)

² El término código muerto es difícil de definir, este puede ser llamado así cuando existe.

1. El remplazo del código de versiones anteriores de programación.

2. Residuos de la modificación del sistema.

3. Raramente el código utilizado es llamado así, por ejemplo cuando algunos módulos son largamente configurados

código de origen en 1987 editado por PMA's y CSV (Computer System Validation Committee) se reconoce la importancia de éste. En 1988 el comité comienza a escribir una serie de artículos titulados "Staying Current", subsecuentemente se publican cuatro artículos nuevos en 1989 y 1990 (14)

La Validación de procesos de limpieza asegura que los procedimientos de limpieza del equipo han removido residuos de productos fabricados anteriormente dejando niveles químicos y microbiológicos aceptables. Aunque "la limpieza del equipo" es parte de las GMP's (21 CFR 211.67), el término "validación de procesos de limpieza" es popular hasta fines de los 80's

Mientras que la industria farmacéutica quiere saber acerca del concepto de validación de procesos de limpieza y su proceso algunas inspecciones realizadas por la FDA revelan la necesidad de un enfoque sistemático que provee la eficiencia de todos los procedimientos de limpieza. La FDA Mid-Atlantic Region Inspection Guide on Cleaning Validation, editado en julio de 1993, satisface esta necesidad y provee a la industria farmacéutica de una guía en la validación de procesos de limpieza. La disponibilidad de ésta guía y una intensiva discusión práctica dentro de la industria farmacéutica tienen como consecuencia un consenso en la realización de prácticas comunes establecidas con respecto a algunos factores claves en la validación de procesos de limpieza (por ejemplo, el alcance de la evaluación, límites de aceptación y muestreo en el proceso). Algunos otros elementos importantes incluyen variabilidad del operador y estimados de contaminación posible; en la actualidad ésta necesidad se discute y se trata de conseguir un programa de validación de sistemas de limpieza uniforme en la industria farmacéutica (30,31).

Después de lo que hemos revisado podemos resumir la historia de la validación en cinco capítulos (Tabla 1).

Tabla 1. Historia de la Validación (1976-actualidad) (16).

CAPÍTULO	FECHA
I Esterilización	1976-1979
II Procesos asépticos	1979-1987
III Tratamiento de agua	1981-1985
IV Procesos no asépticos	1983-1987
V Computación y Sistemas relacionados	1983-Hasta la fecha

De estos capítulos la CSVC se beneficia al obtener conclusiones claves de un particular valor para el comité (Tabla 2).

Tabla 2. Algunas de las conclusiones obtenidas a partir de "La Historia de la Validación" de acuerdo con los capítulos I-IV (16).

CAPÍTULO	CONCLUSIONES
I-IV	1. La terminología debe ser claramente definida 2. Ambos la función pretendida del sistema y el sistema mismo deben ser claramente definidos para ser validados.
I y II	3 Los atributos de calidad como es la esterilidad deben ser probados
III y IV	4. Ciertos procesos, incluyendo esterilización y procesos asépticos, pueden ser validados sólo en forma prospectiva. La validación prospectiva involucra hechos secuenciales: calificación de instalaciones, calificación operacional, análisis y conclusiones
I-IV	5. Muchos atributos de calidad pueden ser determinados haciendo pruebas en productos terminados, por tanto se deben proveer protocolos de validación, muestreo y métodos analíticos utilizados. 6. El trabajo en equipo, involucra la participación de diversas disciplinas, esto es esencial en la validación

3.6 ¿Por qué Cumplir con el Proceso de Validación?

La validación es necesaria desde que una prueba realizada al producto no es suficiente par evaluar su calidad. Simplemente, exponer al producto a una prueba no es suficiente para definir totalmente la calidad del medicamento, su seguridad y eficacia (23).

De acuerdo a las cGMP's, la FDA considera necesario al proceso de validación. El concepto básico ha sido largamente aplicado en otras industrias, frecuentemente sin un reconocimiento formal de la existencia de tal concepto. Por ejemplo, el término fiabilidad ingenieril y calificación fueron usados en el pasado en las industrias automotriz y aeroespacial para representar la idea de proceso de validación (39).

Históricamente la percepción más común era que uno podía determinar la verdadera calidad de un producto con examinar los resultados de la prueba del producto final. No obstante esta percepción ha sido seriamente cuestionada en los 50's y 60's como resultado de varios incidentes que muestran que las pruebas al producto por ellas mismas no son indicadores suficientemente seguros de la calidad real del producto (23)

El proceso de validación resulta del rechazo de algunos productos y de solucionar algunos problemas que surgen durante la operación de manufactura. En la primera edición de *Pharmaceutical Process Validation* se sugiere que el número de rechazos reportado por la FDA puede ser usado para evaluar la eficacia de los programas de validación en toda la industria.

El proceso tiene como resultado un producto más puro técnica y económicamente, además de un mejor proceso de manufactura. En el pasado R&D eran literalmente "gurus", ya que sólo se seguía la formulación del producto que usualmente era provista de ninguna o poca información. Hoy en día, bajo la reciente instalación de la FDA y la preaprobación del programa de inspección se tiene evidencia científica (ya que existe documentación de calificación y validación del porque hacer cada cosa) (39).

3.7 ¿Qué es el Proceso de Validación?

Desafortunadamente existe mucha confusión sobre que es el proceso de validación y que documentación la constituye.

Un problema es que nosotros usamos el término de validación genéricamente para cubrir completamente el aspecto concerniente a las cGMP's,

el cual se enfoca esencialmente a instalaciones, equipo, componentes, procedimientos y el proceso de calificación. El término específico de proceso de validación debe ser reservado para las etapas finales del producto y las secuencias de desarrollo del proceso. Los pasos o etapas claves de un buen producto terminado y un programa de desarrollo del proceso se presentan en la tabla 3

Tabla 3. Pasos clave en el Producto y Secuencia de Desarrollo del Proceso (39)

ETAPA DE DESARROLLO	FASE SOBRE ESCALA PILOTO ¹
Diseño del Producto	1 x tamaño
Caracterización del Producto	
Selección del Producto	
Diseño del Proceso	
Optimización del Proceso	
Caracterización del Proceso	
Optimización del Proceso	10 x tamaño
Calificación del Proceso	
Calificación del Proceso	100 x tamaño
Validación del Proceso	
Certificación del Proceso	

¹Se refiere a la cantidad producida durante el escalamiento

1X corresponde a 3-5 Kg de un sólido o semisólido, 3-5 l de un líquido o 3000 a 5000 unidades de tabletas o cápsulas

10X corresponde a 30-50 Kg de un sólido o semisólido, 30-50 l de un líquido o 30000 a 50000 unidades de tabletas o cápsulas

100X corresponde a 300-500 Kg de un sólido o semisólido, 300-500 l de un líquido o 3000000 a 5000000 unidades de tabletas o cápsulas

El final de la secuencia ha sido asignado al proceso de validación y es derivado del hecho de que el ejercicio específico del proceso de validación nunca debe dejar de ser diseñado. El fracaso en llevar fuera de la asignación al proceso de validación es frecuentemente el resultado de un entendimiento defectuoso o incompleto de la capacidad del proceso, en otras palabras, que el proceso puede o no ser establecido bajo circunstancias operacionales. En un buen diseño con una correcta corrida de un programa de validación total, la mayor parte del presupuesto debe ser empleado en instalaciones, equipo, componentes, métodos analíticos y el proceso de calificación. En el programa, el fin formal de la secuencia del proceso de validación provee sólo la documentación necesaria del proceso de validación requerida por la FDA, en otras palabras, "el Sello de Aprobación de Buenas Prácticas", el cual muestra que el proceso de manufactura está bajo un estado de control.

Tal estrategia es consistente con la reciente preaprobación del programa de inspección de la FDA, en donde la aplicación bajo la NDA o ANDA debe mostrar la información de cGMP necesaria y los datos de calificación del proceso (incluyendo un desarrollo de reporte apropiado) al mismo tiempo que el protocolo formal para el futuro proceso de validación en escala completa debe quedar listo antes de lanzar el producto.

3.8 Proceso de Validación: Orden de prioridad.

Debido a la limitación de recursos, no siempre es posible validar la línea de producción de una compañía entera. Con la obvia excepción de que es más provechoso validar los procesos necesarios o involucrados en la fabricación de aquellos productos de alta prioridad, es aconsejable hacer una lista por categorías de los productos que deben ser validados.

Se sugiere el siguiente orden de importancia o prioridad con respecto a la validación:

A Productos estériles y su proceso

- 1 Parenterales de gran volumen (LVP's)
2. Parenterales de pequeño volumen (SVP's)
- 3 Oftálmicos, otros productos estériles y dispositivos médicos

B Productos no estériles y su proceso

- 1 Tabletas y cápsulas de baja dosis/alta potencia
- 2 Fármacos con problemas de estabilidad
3. Otras tabletas y cápsulas
4. Líquidos orales, de uso tópico y reactivos de diagnóstico

3.9 ¿Quién Debe Realizar el Proceso de Validación?

El proceso de validación es realizado por individuos con la instrucción y la experiencia necesaria.

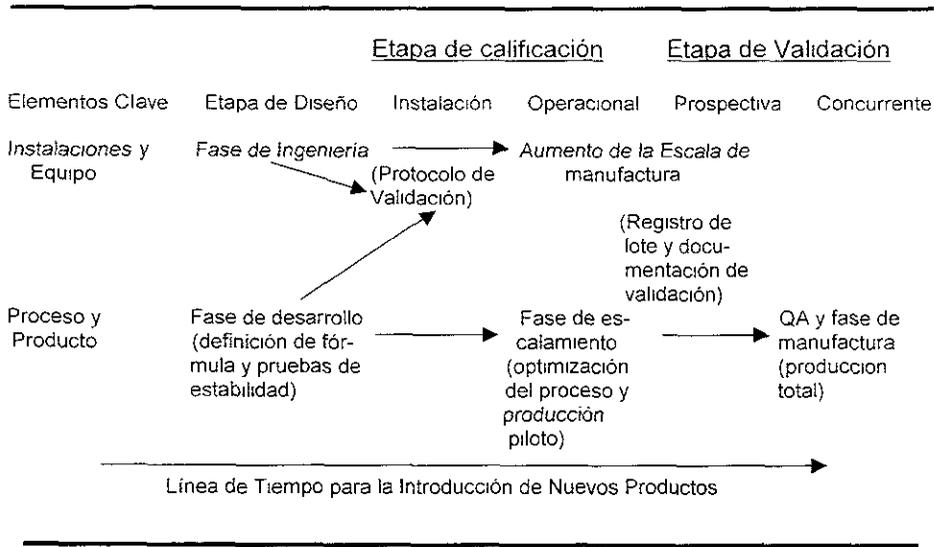
Las responsabilidades deben ser llevadas a cada departamento para ser bien planeadas. La estructura organizacional para manejar mejor cada asignación se resume en la tabla 4.

Tabla 4. Especifica Responsabilidades de Cada Estructura Organizacional dentro del Fin del Proceso de Validación (39).

Organización	Responsabilidades
Ingeniería	Instalaciones, calificación y certificación de planta, instalaciones, equipo y sistemas de soporte.
Desarrollo	Diseño, optimización y calificación del proceso de manufactura dentro de límites diseñados, especificaciones y/o requerimientos, en otras palabras, el establecimiento de información de la capacidad del proceso.
Manufactura	Operación y mantenimiento de la planta, instalaciones, equipo, sistemas de soporte y que las especificaciones del proceso de manufactura estén dentro de sus límites diseñados, especificaciones y/o requerimientos
Aseguramiento	Establecer protocolos adecuados de validación y conducir el proceso de validación con monitoreo, muestreo, pruebas, retos y/o auditoría adecuadas para saber que el proceso de manufactura está dentro de los límites diseñados, especificaciones y/o requerimientos
Personal	El personal debe ser calificado, recibir instrucción y entrenamiento continuo para que puedan ejecutar los procesos de manufactura así como el proceso de validación adecuadamente.

El concepto de dividir las responsabilidades en validación puede ser usado con el propósito de construir una carta de tiempo de progreso de validación (Tabla 5). Esta carta es capaz de examinar la secuencia lógica de eventos o términos (ambos en paralelo y serie) esto toma lugar durante el curso de la introducción de un producto nuevo y es similar a la construcción de una carta de Gantt (39).

Tabla 5. Carta de Gantt para el Progreso de la Validación (39).



En la Tabla 5, las instalaciones y equipo son la responsabilidad del departamento de Ingeniería y Manufactura, el proceso y producción son responsabilidad y función(es) de Producción y Desarrollo del proceso. Las funciones de ingeniería y desarrollo en conjunción con aseguramiento de la calidad llegan al mismo tiempo para preparar el protocolo de validación durante la etapa de Calificación de producción y desarrollo del proceso

En el pasado aseguramiento de la calidad y desarrollo del proceso, ejecutaban un papel mayor al iniciar la calificación y la asignación de la validación. Hoy en día, con el advenimiento de la FDA, y un extenso plan de programas de inspección farmacéuticos R&D ha sido invitado para jugar un rol más activo con respecto a la calificación y lo concerniente a la validación. En algunas instancias, aunque completamente separado, la incorporación de las funciones de validación ha sido establecido con la responsabilidad de interaccionar y coordinar las actividades entre lo más tradicional de ingeniería, desarrollo, manufactura y estructuras QC/QA (QC-Quality Control (control de calidad), QA-Quality Assurance (aseguramiento de la calidad)) (39).

IV. CLASIFICACIÓN

En la Industria Farmacéutica como se mencionó en la introducción el principal objetivo es: Hacer Productos de la Calidad Requerida (11,21)

4.1 ¿Por qué Validar un Proceso?

Existen tres razones para que los procesos sean validados:

- 1 Regulación Gubernamental
- 2 Seguridad, Efectividad, Potencia e Identidad (Aseguramiento de la Calidad)
3. Reducción de costos (11,21)

Con estos tres aspectos la tendencia es: Garantizar la Calidad y el Mejoramiento de la Productividad

1.Regulación Gubernamental.

En los Estados Unidos la FDA y las GMP's son las encargadas de certificar el proceso de validación. Además el concepto de GMP no tiene significado sin el proceso de validación.

La implicación de la Validación en las GMP's puede ser observada en la sección 211.110:

El control del procedimiento será establecido para monitorear la producción total y validar la ejecución de esos procesos de manufactura que puedan ser responsables de causar variabilidad en las características del material en el proceso y en el producto farmacéutico.

Validadas las especificaciones en el proceso para tales características serán consistentes con las especificaciones finales del producto y éste será derivado de un proceso promedio aceptado previamente y de la variabilidad estimada del proceso la cual es posible determinar con la aplicación conforme a procedimientos estadísticos apropiados.

Las cGMP's también hablan del diseño de equipo apropiado (Sección 211.63), calificación de personal (Sección 211.25), producción y control de procedimientos diseñados para asegurar que los productos farmacéuticos tengan las características necesarias (Sección 211.101), etc. (11)

En México la SSA (Secretaría de Salud) se encarga de regular la validación por esto se han emitido varias normas como la NOM-059-SSA1-1993 "Relativa a Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica Dedicados a la Fabricación de Medicamentos", el Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-060-SSA1-1993 "Relativa a Regulación Sanitaria para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica", etc. De las cuales se hablará posteriormente.

2. Seguridad, Efectividad, Potencia e Identidad (Aseguramiento de la Calidad).

Frecuentemente la validación de un proceso nos llevará al mejoramiento de la calidad además de una mayor consistencia en la calidad, para dar una mayor eficiencia al proceso (21).

Las GMP's y el proceso de validación son conceptos que no pueden ser separados, son esenciales para asegurar la calidad. Frecuentemente, la validación de procesos quiere dirigir a la mejora de la calidad, además de una mejor consistencia de la calidad (11).

3. Reducción de costos.

La experiencia y el sentido común indican que el proceso de validación hace a un proceso más eficiente, el cual produce menores rechazos, desperdicios, eliminación de tiempos muertos, etc. Aunque satisfacer a las oficinas gubernamentales es importante, la principal razón para validar es asegurar la calidad del producto y reducir costos (11,21)

4.2 Definición de Validación.

Según FDA:

Establecer evidencia documentada la cual apruebe un alto grado de seguridad de que un proceso específico puede producir consistentemente un producto con especificaciones predeterminadas y con características de calidad (23)

Según OMS:

Acción que provee que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema se dirige actualmente hacia los resultados esperados (23)

Según PIC:

La obtención y documentación de evidencia que demuestra que un método puede ser confiable en el procedimiento, obteniendo el resultado pretendido dentro de los límites definidos (23).

Según CE:

Acción de proveer, en conformidad con los principios de Buenas Prácticas de Manufactura, que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema actualmente conduce hacia los resultados esperados (23).

Según NOM-059-SSA1-1993:

Es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos (41).

Según Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998³:

Evidencia documentada que proporciona un alto grado de confianza de que un proceso específico, método o sistema produce consistentemente un resultado que cumpla con el criterio de adaptación predeterminado (52)

4.3 Componentes de la Validación.

La validación de un proceso requiere la calificación de cada elemento importante del proceso. La importancia relativa de un elemento puede variar de proceso a proceso. Algunos de los elementos considerados comúnmente en el estudio del proceso de validación incluyen:

- A). Métodos Analíticos
- B). Calibración de Instrumentos
- C). Sistemas Críticos de Soporte
- D). Calificación de Operadores
- E). Calificación de Materia Prima y Materiales de Empaque
- F). Equipo
- G). Instalaciones
- H). Etapa de Manufactura
- I). Diseño del Producto

A. Métodos Analíticos.

Los métodos analíticos son usados para determinar la potencia de ingredientes activos, niveles de impurezas o degradación de productos, etc. La calidad de los métodos analíticos requiere la demostración apropiada de que cumple con linealidad, exactitud, precisión, especificidad, sensibilidad y tolerancia del método. Los criterios de estabilidad dependen del propósito del método. El ensayo de la potencia del principio activo debe ser más preciso y más exacto que la determinación de productos de degradación no tóxicos. Desde que los

³ Este Proyecto de Norma Oficial Mexicana se convirtió en una Norma Oficial Mexicana el 4 de octubre de 2000; se publicó en el Diario Oficial de la Federación el 15 de noviembre de 2000

métodos analíticos han sido usados en la calificación de otros componentes del proceso, su validación es una de las primeras tareas realizadas antes de la validación (11)

B. Calibración de Instrumentos.

Un proceso farmacéutico usa varias medidas como recurso para el control de procesos. Este control es realizado de forma automática o con un mecanismo apropiado o a través de un operador utilizando un manual de ajuste. En cualquier caso, la propia calibración y la rastreabilidad de las medidas son críticas para el proceso. Algunas medidas de calibración rastreadas son necesarias para los termómetros, cronómetros, manómetros, conductímetros, alarmas, etc (11)

La calibración puede ser definida como la demostración de que la medida de un dispositivo produce resultados dentro de los límites de esos productos con referencia a un dispositivo estándar sobre un rango apropiado de medición. Este proceso puede ser corregido si se requiere un máximo de seguridad (15).

Al realizar la validación se tienen controladas las variables. Una variable es el equipo, instrumentos y cualquier cosa que proporcione una medida exacta. Esta variable es controlada a través de la calibración. En algunos laboratorios los instrumentos que necesitan ser calibrados son balanzas, espectrofotómetros, cromatógrafos, computadoras, potenciómetros, reómetros, etc.

Antes de que nuevos estudios de validación sean intentados, la fiabilidad y exactitud del equipo usado para monitorear, controlar y evaluar el proceso debe ser seguro. Por esto la calibración debe realizarse antes del programa de validación. Las especificaciones y frecuencia de la calibración deben estar relacionadas con el uso del instrumento.

C. Sistemas Críticos de Soporte.

Un sistema de soporte es cualquier sistema general que la planta necesita para su funcionamiento diario. Estos incluyen sistemas de aire, redes eléctricas,

sistemas de vacío, suministros de agua y otros. Para el propósito de la validación interesan los sistemas críticos. Estos sistemas deben ser operados con cierto nivel, en orden para mantener el nivel requerido de calidad en el producto final. Es evidente, por ejemplo, que una inadecuada filtración del aire puede tener como consecuencia un producto contaminado, especialmente cuando se efectúa un llenado aséptico.

Algunos ejemplos de sistemas críticos de soporte son

HVAC: calor, ventilación y aire acondicionado

Agua: agua para inyección, agua purificada, agua potable

Vapor

Nitrógeno

Sistema de drenaje

La calificación de sistemas críticos consiste de tres fases.

1. Diseño
2. Instalación y reto
3. Monitoreo

Diseño del sistema, o el diseño para un sistema existente es la primera fase. Los datos técnicos en componentes de un sistema (filtros, deionizadores, compresores, válvulas, etc.) deben ser situados, revisados y cotejados. La distribución en una planta de HVAC, agua y sistema de drenaje deben ser apropiadas. La definición de un sistema existente, es útil porque un sistema puede tener deficiencias que deben ser corregidas (tuberías inservibles, gradientes de presión incorrectas, filtración inadecuada, etc.). La segunda fase involucra una firme estructura del sistema instalado, composición, diseño y si es posible retar el sistema para asegurar una normal y razonable contribución del sistema para una producción total aceptable. Finalmente, el sistema debe ser monitoreado a intervalos regulares para asegurar que continúa funcionando apropiadamente (21)

D. Calificación de Operadores.

La operación es el componente más importante en el proceso. De este modo la calificación del operador con instrucción y experiencia es absolutamente esencial para el éxito total de un programa de validación. Un operador inexperto puede hacer mal el trabajo necesario en la calificación de otros componentes del proceso. La calificación del operador es instruida en todos los aspectos de la tarea-técnica supervisora, productividad, buenas prácticas de manufactura, etc. Esto es importante en el programa de instrucción que enfatiza la necesidad de no cambiar la estructura en el proceso de validación sin considerar las consecuencias del cambio, tal es la necesidad relativa del proceso si el cambio es significativo. Frecuentemente, el problema y fracaso que ocurre son causados por los cambios hechos en un estudio completo, validación de sistemas por personal bien intencionado y poco preparado (11)

E. Calificación de Materia Prima y Materiales de Empaque.

La calificación de materiales involucra los marcos de especificaciones para los parámetros críticos de esos materiales. Estas especificaciones deben estar fijadas en claridad de su propósito en el producto y el uso final del producto. Frecuentemente los materiales requieren tener especificaciones adicionales a las especificadas en la farmacopea oficial, tales como las especificaciones de tamaño de partícula para un ingrediente en una suspensión. Segundo los vendedores deben ser calificados. La calificación de los vendedores usualmente incluyen pruebas de muestras y una auditoria de las instalaciones del vendedor (11)

F. Equipo.

La calificación del equipo principal en el diseño o selección del proceso, seguida por la instalación y verificación de las funciones del equipo es ideal.

La calificación del equipo también requiere el desarrollo del procedimiento escrito que describa la operación del equipo, el desarrollo de un programa preventivo de mantenimiento, la validación de procedimientos de limpieza y las

instrucciones del uso del equipo para el personal usuario o supervisores. Los procedimientos de limpieza deben demostrar la adecuada remoción del producto o basura y dejar niveles aceptables, bajos de agentes de limpieza, solventes, etc. Si el equipo debe ser estéril o libre de patógenos, los procedimientos usados para desempeñar esto deben demostrar ser efectivos (11)

G. Instalaciones.

La calificación de instalaciones incluye cuatro fases: diseño, construcción, verificación y mantenimiento actual y monitoreo. En el diseño o fase de planeación, el propósito de las instalaciones, el producto(s) que serán manufacturados, las GMP's y los requerimientos de eficiencia, así como un buen costo, deben ser considerados. Los diseños de sistemas críticos (HVAC, agua, etc.) son lo más importante. El flujo de material y personal debe evitar entorpecer el paso de los demás. La dirección del cuarto y el equipo debe exhibirse. Las superficies del cuarto, especialmente en áreas asépticas, deben ser diseñadas para facilitar su limpieza. Finalmente, cada cosa necesita ser documentada, diseñar diagramas, establecer especificaciones escritas, etc.

La fase de construcción requiere una supervisión cuidadosa para asegurar que son seguidas todas las especificaciones del diseño. El proceso de verificar la construcción facilita encontrar todos los requerimientos establecidos, principia cuando comienza la construcción y finaliza con la instalación y calificación del equipo y sistemas críticos. La fase de verificación debe ser documentada y las especificaciones de diseño y diagramas de ingeniería deben ser modificadas si es necesario. La última fase de calificación de las instalaciones consiste en establecer sistemas de mantenimiento preventivo, limpieza, sanitización y procedimientos de monitoreo del medio ambiente apropiados y actuales (11)

H. Calificación de la Etapa de Manufactura.

Para cada tipo de dosificación farmacéutica existen varias etapas en el proceso de manufactura las cuales necesitan ser calificadas en orden con la finalidad

de validar el proceso completo. Para un producto típico parenteral, como un parenteral de volumen pequeño, las etapas son:

1. Diseño
2. Preparación de los componentes
3. Mezclar
4. Filtración estéril
5. Llenado
6. Esterilización terminal
7. Inspección de partículas
8. Prueba de hermeticidad
9. Empaque

Etapas adicionales serán calificadas para manufactura de productos de llenado aséptico o para liofilizados (11)

I. Diseño del Producto.

El diseño del producto consiste en la formulación, además del sistema de cerrado, procedimiento básico de manufactura y especificaciones de control de calidad y metodología. Cronológicamente el diseño del producto es el primer componente de validación que debe ser estudiado. Aunque el diseño del producto es normalmente la responsabilidad del Departamento de Investigación y Desarrollo, también involucra al personal de planta con su experiencia y conocimiento de la capacidad de la planta puede ser muy útil. Un pobre diseño puede hacer imposible la validación y el control del proceso. Considerando las consecuencias de la formulación de los medicamentos pueden ser inestables o inadecuadamente conservados o la metodología analítica no es confiable (11).

4.4 Validación de Procesos.

Existen tres tipos básicos de validación de procesos. Ellos son generalmente llamados Validación Prospectiva, Retrospectiva y Concurrente. Cada tipo representa un camino diferente para concluir que un proceso de manufactura está en un estado de control, sin embargo, esto será una visión corta al pensar que cada tipo debe ser usada sólo en la vía prescrita. Por ejemplo, si el protocolo establecido para un programa de validación prospectiva establece que deben ser manufacturados y aprobados tres lotes, "los datos generados pueden no proveer... evidencia necesaria para establecer que la función de calidad es ejecutada adecuadamente" (Juran definición [23]) Realmente, el producto resultante puede encontrar sus especificaciones, pero los datos de validación pueden no ser suficientes para un buen tratamiento estadístico. Entonces el comité de validación puede negar su aprobación hasta realizar una prueba de validación adicional, por ejemplo, la prueba concurrente para un número de lotes *dado, esta completa la evidencia para establecer la confianza necesaria. De este modo, el reporte final de validación puede incluir datos de las fases prospectiva y concurrente del programa en orden para demostrar que el proceso cumple con el propósito (39).*

4.5 Validación Prospectiva.

Es establecer evidencia documentada de que un proceso cumple con sus propósitos basada en un protocolo experimental de validación preplaneado (54).

La validación de procesos estériles recibe su primera mayor atención en 1976 con la publicación de tres regulaciones propuestas por las cGMP: fármacos, mecanismo y parenterales de gran volumen. Como se mencionó antes (punto 3.5) esto da origen a la validación prospectiva.

Este tipo de validación se asume normalmente siempre que una nueva fórmula, proceso y/o instalaciones deben ser validados antes de iniciar la rutina de producción. En realidad la validación de procesos con este enfoque

frecuentemente se dirige hacia la transferencia del proceso de manufactura, desde la función de desarrollo hasta la producción. De este modo éste enfoque permite al proceso de validación llegar al cimax del desarrollo de un programa planeado cuidadosamente. Recientemente, la FDA en las directrices de preaprobación de inspecciones, asociadas con la presentación de NDA/ANDA, adiciona nuevas dimensiones a este tipo de validación *FDA solicita evidencia que demuestre que el proceso de manufactura está validado antes de permitir la introducción de un producto al mercado (39).*

Muchos individuos suelen creer que la validación es solamente un soporte o un punto posterior al termino del producto entero/desarrollo de la secuencia del proceso. Algunos creen que el proceso se puede considerar validado si el primero, segundo o tercer lote del producto satisface las especificaciones

La validación prospectiva tiene un planteamiento más razonable, el cual hace a la validación una parte integral de un cuidadoso plan producto/desarrollo del programa del proceso. Un resumen de la secuencia del desarrollo y requerimientos relevantes del proceso de validación prospectiva se presentan en la figura 1.

El trabajo requerido para la validación prospectiva hace necesario que los principios de aseguramiento de la calidad sean satisfechos. El trabajo debe existir al mismo tiempo en todas las funciones técnicas: documentación, ingeniería y calificación del equipo, las instalaciones y los sistemas críticos, revisar la producción y su sistema operativo es su trabajo, *propiamente QA construye una base de datos que han sido documentados durante la fase de desarrollo.* En resumen, el objetivo del trabajo es mostrar que el producto puede ser rutinariamente producido con confianza.

Es necesario que QA conozca que condiciones del proceso deben ser controladas y que variables deben ser monitoreadas y mostrar que el proceso de manufactura es controlado. Estas variables pueden ser causadas por las instalaciones, el equipo, el proceso, las características del producto o una combinación de ellas (33).

El proceso de validación prospectiva involucra hechos secuenciales: Calificación de instalaciones, calificación operacional, calibraciones, es decir, la ejecución de la calificación, análisis y conclusiones. Esta forma de validación es expansiva esto permite posteriormente que la inversión en la validación prospectiva pueda ser rápidamente cuantificada (Figura 2) (13)

Figura 1. Validación Prospectiva (39).

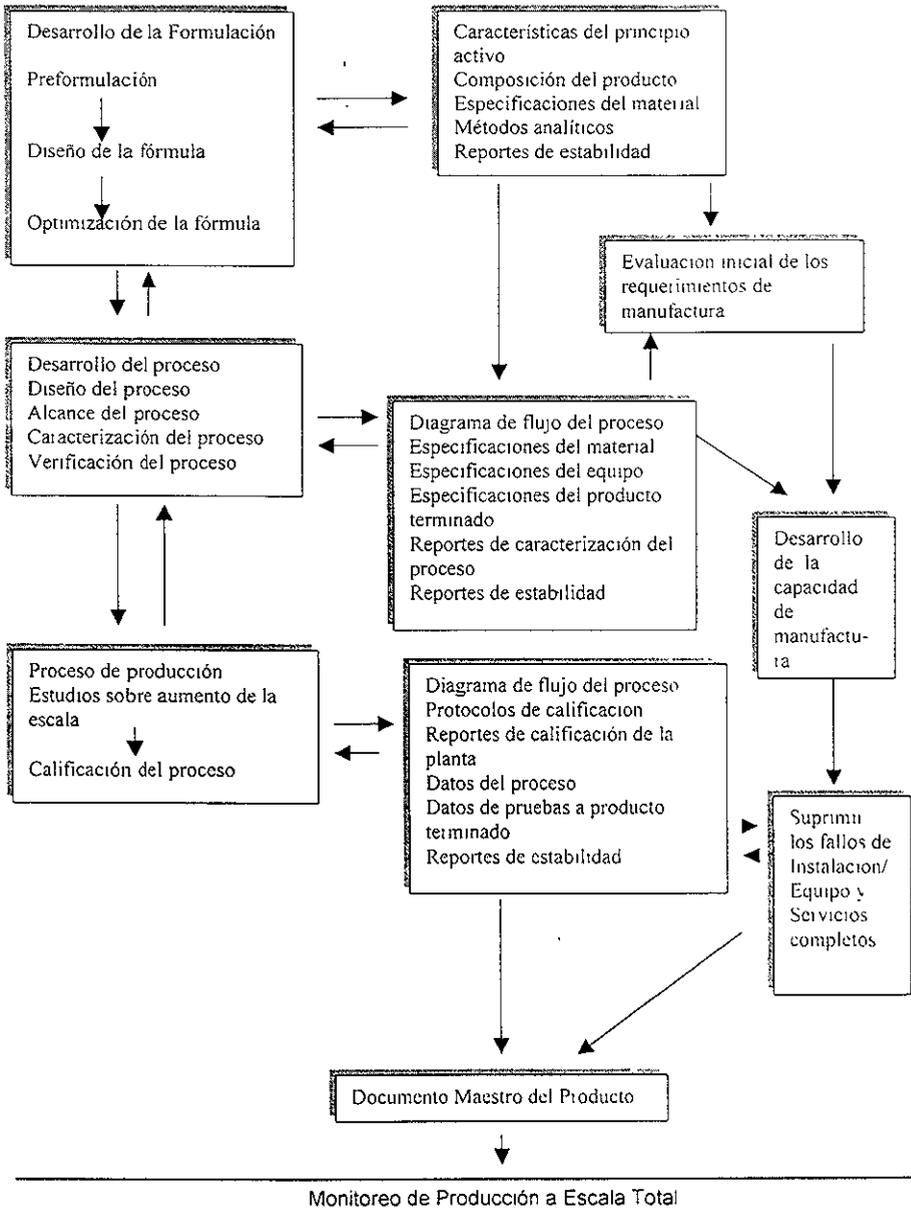
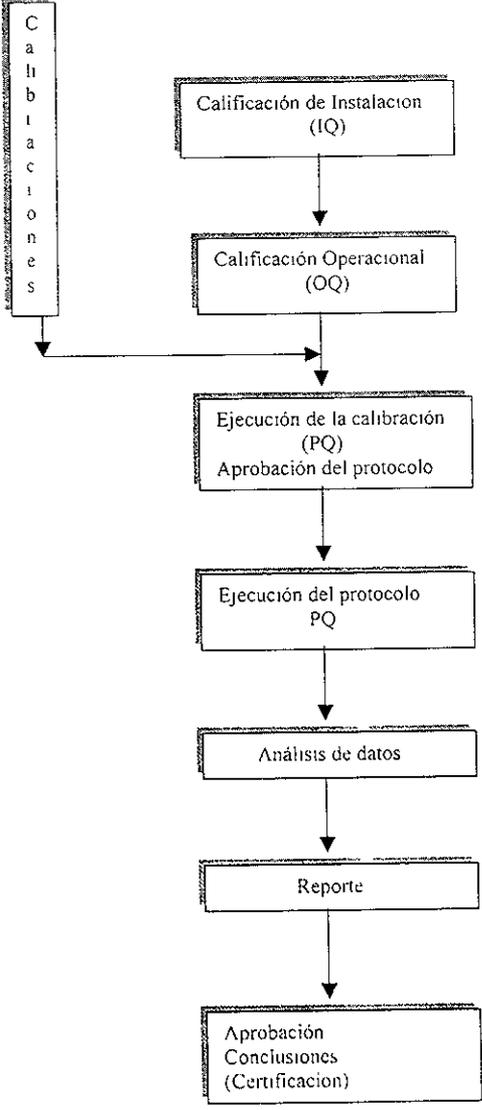


Figura 2. Proceso de Validación Prospectiva (13)



Ahora trataremos de desarrollar los puntos de la figura 1

4.5.1 Organización.

La validación prospectiva requiere como se mencionó un programa planeado con anterioridad para llevarla a un buen termino. La organización debe tener una clara definición de responsables y autoridades de áreas. La estructura debe ser hecha a la medida para satisfacer los requerimientos en la organización específica, y estos pueden variar de compañía a compañía. El punto importante es aquel que define la existencia de la estructura, su aceptación y su operación. Un proyecto efectivo de estructura de manejo puede ser establecido en orden al plan, ejecución y control del programa.

Sin definir claramente responsabilidades, muchas porciones del programa de validación prospectiva puede ser que no sean completadas porque alguien puede pensar que la responsabilidad es de alguien más. El caso inverso puede ocurrir, dos o más individuos o grupos asumen unilateralmente la responsabilidad, resultando en una duplicación mayor de trabajo y malgastar tiempo y dinero. Problemas como estos pueden ser minimizados con una aplicación organizacional apropiada (39).

4.5.2 Documentación.

Un programa efectivo de validación prospectiva debe ser apoyado por una documentación extensa desde el inicio de las pruebas de producción hasta la producción a escala completa. El paquete de documentación completa es conocido como "el Archivo Maestro de Documentación".

Este puede ser acumulado desde el desarrollo del producto hasta la producción a escala total, y debe proveer una historia lo más completa posible. El paquete final es y debe ser trabajo de varios individuos. Este puede consistir de reportes, procedimientos, protocolos, especificaciones, métodos analíticos y cualquier otro documento crítico relacionado con la formulación del proceso. Este

paquete puede contener los reportes actuales o éste puede utilizar referencias cruzadas como documentación formal, ambos internos y externos de la organización.

La documentación ideal puede contener una historia completa del producto final y la manufactura. En retrospectiva, esto hará posible el rastreo de la justificación o razones atrás de todos los aspectos del producto y del proceso final.

El archivo maestro de documentación completo hace referencia al origen de todas las cuestiones concernientes a la manufactura del producto y cualquier localización en la planta; no obstante, éste no debe ser confundido con el concepto de Documento Maestro del Producto, el cual es esencial para la rutina de manufactura del producto. El Archivo Maestro de Documentación contiene toda la información que se genera durante la secuencia de desarrollo del producto entero relevante para el proceso de validación (21,39)

4.5.3 Desarrollo del producto.

El desarrollo del producto usualmente existe cuando una entidad química activa ha demostrado que posee los atributos necesarios para ser un producto comercial. El desarrollo de las actividades del producto para la entidad químicamente activa, formulación y forma del proceso son los cimientos sobre los cuales los datos subsecuentes de validación serán construidos.

Generalmente, las actividades del desarrollo del producto pueden ser subdivididas en desarrollo de la formulación y desarrollo del proceso.

A. Desarrollo de la formulación

El desarrollo de la formulación provee información básica sobre el principio activo, la fórmula y el impacto de la materia prima o excipientes en el producto.

Los datos típicos generados durante éstas actividades pueden incluir:

- a. Perfil de preformulación, el cual incluye toda la información básica física o química acerca de la entidad química

- b. Perfil de formulación, la cual consiste en estudiar las características físicas o químicas requeridas por el producto, estudios de compatibilidad fármaco-excipientes y efecto de la formulación en la disolución *in vitro*.
- c. Efecto de las variables en la formulación sobre la biodisponibilidad del producto
- d. Métodos de prueba específicos
- e. Atributos importantes del producto y/o especificaciones.
- f. Optimización de la formulación.

El desarrollo de la formulación no se debe considerar completa hasta que todos esos factores, los cuales pueden alterar significativamente la formulación, han sido estudiados. Subsecuentemente cambios menores en la formulación pueden ser aceptados, siempre que se prueben y demuestren que no causan efectos adversos en las características del producto (39).

B. Desarrollo del proceso.

Las actividades del desarrollo del proceso existen después de que la formulación ha sido desarrollada. El programa del desarrollo del proceso debe satisfacer los siguientes objetivos:

- ◆ Desarrollar un proceso apropiado que produzca un producto el cual *satisfaga*:
 - a. Especificaciones del producto
 - b. Restricciones económicas
 - c. CGMP's
- ◆ Identificar los parámetros claves que puedan afectar los atributos del producto.
- ◆ Identificar las especificaciones en el proceso y los métodos de prueba.
- ◆ Identificar equipo genérico y/o específico que puede ser requerido.

El desarrollo del proceso puede dividirse en diversas etapas.

1. Diseño
2. Alcance
3. Caracterización
4. Verificación

Las actividades típicas en estas áreas se ilustran en la figura 3.

Figura 3. Diagrama de Flujo para el desarrollo del producto (39)

	ACTIVIDADES TÍPICAS
Diseño del proceso ↓	Preparar diagramas de flujo Preparar la influencia de la matriz Establecer procedimientos experimentales Establecer criterios de diseño Preparar plan de estudios y protocolo
Alcance del proceso ↓	Identificar variables críticas por unidad y operación global Establecer la tolerancia máxima para las variables del proceso
Caracterización del proceso ↓	Modificar planes de estudio y protocolo Establecer valores nominales para las variables críticas Establecer tolerancias para variables críticas
Verificación del proceso	Modificar el plan de estudio y protocolo Determinar la variabilidad del producto bajo condiciones de procesamiento constante Preparar transferencia de la documentación del proceso Especificaciones del producto final

1. Diseño.

Esta es la etapa de planeación inicial del proceso de desarrollo. Durante esta etapa, las operaciones técnicas en ambos departamentos, manufactura y control de calidad deben ser consultados. La variabilidad y la realidad de la operación de manufactura deben ser mantenidas en perspectiva.

Los documentos clave para la definición técnica del proceso son los diagramas de flujo, el diagrama causa-efecto y la influencia de la matriz.

El diagrama de flujo identifica todas las operaciones unitarias, el equipo usado y las etapas en las cuales las materias primas se adicionan. El diagrama que se muestra en la figura 4 es un ejemplo en el cual se resumen la secuencia de pasos del proceso y el equipo específico usado durante el desarrollo de una fórmula típica de dosificación sólida (tableta) por granulación vía húmeda. El

diagrama de flujo provee las bases convenientes en el desarrollo a detalle de la lista de variables y respuestas.

Preliminarmente los documentos empleados son críticos, pero ellos nunca deben ser desechados, ya que nuevos datos experimentales pueden modificarlos drásticamente. La versión final eventualmente puede ser una parte esencial de la caracterización del proceso y de la transferencia técnica de documentos.

Sin tener en cuenta la etapa de desarrollo de la formulación/proceso existente, la identificación detallada de las variables y respuestas es necesaria para la planeación temprana del programa. Las variables y respuestas típicas que se pueden esperar en el granulado para una forma de dosificación sólida se ilustra en la figura 5. Esta lista no está completa porque sólo es un ejemplo.

Figura 4. Diagrama de flujo típico para un producto de forma de dosificación sólida previa granulación húmeda (39).

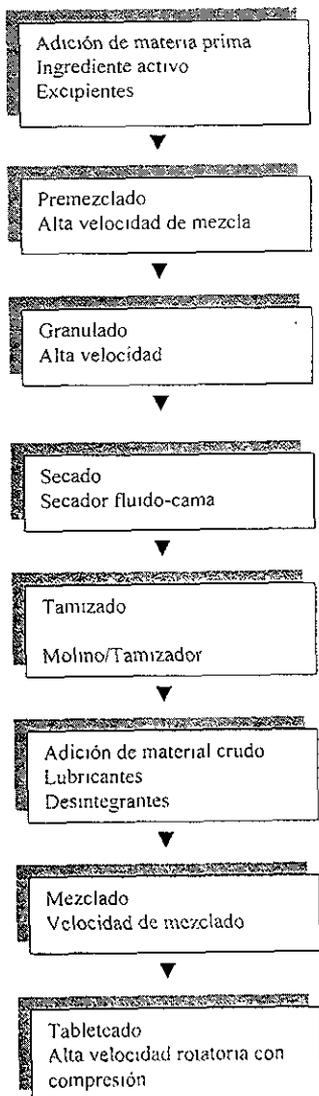


Figura 5. Variables y Respuestas típicas para un producto de forma de dosificación sólida (Tableta) por vía de granulación húmeda (39).

PASO DEL PROCESO	CONTROL DE VARIABLES	RESPUESTA MEDIBLE
Premezclado	Tiempo de mezclado rpm Tamaño de la carga Orden de adición	Uniformidad de mezclado
Granulado	Tamaño de la carga Cantidad de agente granulante Velocidad de la adición del solvente rpm Tiempo de granulación	Densidad Rendimiento
Secado	Temperatura inicial Tamaño de la carga Programa de temperatura de secado Programa de flujo de aire Tiempo de secado Tiempo de enfriamiento	Densidad Contenido de humedad Rendimiento
Tamizado	Tipo de biombo Tamaño de biombo Velocidad de alimentación	Distribución del tamaño del granulado Densidad
Mezclado	Tamaño de carga rpm Tiempo de mezclado	Uniformidad de mezcla Características de flujo
Tableteado	Velocidad de compresión Velocidad de alimentación del granulado Fuerza de precompresión Fuerza de compresión	Variación de peso Friabilidad Dureza Espesor Tiempo de desintegración Disolución Uniformidad

Mientras el programa de desarrollo progresa nuevos descubrimientos pueden proveer una actualización de variables y respuestas. Es importante que el conocimiento actual sea resumido adecuadamente para ser considerado en el proceso particular existente. Esto se debe indicar, no obstante, que el sentido común y la experiencia deben ser usados en la evaluación de las variables durante los procesos de diseño y desarrollo (39).

Al principio de la transferencia de la documentación preliminar de los departamentos de manufactura y control de calidad es esencial, ya que se puede empezar a preparar nuevo equipo o las instalaciones que pueden ser requeridas (21,39).

2. Alcance.

El estudio del alcance del proceso quiere probar que los parámetros identificados son críticos para el desarrollo del producto. Estos estudios determinan:

- La viabilidad del diseño del proceso
- Los parámetros críticos
- La pérdida de los límites para cada variable crítica
- La validez de los métodos de prueba

Esto usualmente es un estado de transición entre el laboratorio y la planeación del proceso final. La figura 5 muestra las respuestas típicas que pueden ser evaluadas durante los estudios de alcance en tabletas (39)

3. Caracterización.

La caracterización del proceso prevé una examinación sistemática de las variables críticas fundadas durante el alcance del proceso. Los objetivos de este estudio son:

- ❖ Confirmar las variables claves del control de proceso y cuantificar sus efectos en los atributos del producto
- ❖ Establecer las condiciones del proceso para cada operación unitaria.
- ❖ Determinar los límites de operación en el proceso para garantizar un producto y rendimiento aceptables.

Una cuidadosa planeación y un programa experimental coordinado en orden es esencial para alcanzar los objetivos.

La información resumida en el reporte de caracterización del proceso provee las bases para definir el proceso a escala total (39).

4. Verificación.

Antes de que un proceso sobre escala sea transferido, se requiere su verificación. Esto asegura que el procedimiento fue diseñado bajo condiciones de producción simulada y se determinó su reproducibilidad. Los elementos clave de la verificación del proceso deben ser evaluados utilizando un buen diseño matemático y utilizando un buen diseño de muestreo durante el proceso. Estos se deben enfocar potencialmente sobre operaciones unitarias críticas. La validación debe ser usada durante el proceso, en producto terminado y procedimientos analíticos. La reproducción de lotes debe ser usada para determinar la variación entre y dentro de los lotes.

Durante esta verificación las corridas deben ser más frecuentes y cubrir más variables las cuales serán típicas durante la rutina de reproducción. Por ejemplo en un proceso típico de producción de tabletas la verificación de análisis incluye.

OPERACIÓN UNITARIA	ANÁLISIS
Premezclado	No requerida
Granulación	No requerida
Tamizado	Distribución del tamaño del gránulo
Mezclado	Uniformidad
Tableteado	Potencia Peso Dureza Dimensiones Desintegración Disolución Friabilidad

Para obtener un máximo de información, el proceso no debe ser alterado durante los ensayos de verificación (33).

5. Documentación del desarrollo.

La documentación de desarrollo para mantener el proceso validado puede contener lo siguiente:

- Reportes de caracterización y alcance del proceso, los cuales contienen una descripción total de los estudios ejecutados
- Registro del desarrollo del lote
- Especificaciones de materia prima
- Lista de equipo
- Diagrama de flujo del proceso
- Tolerancias del proceso
- Instrucciones de operación de equipos (PEO's)
- El programa de control de calidad en el proceso incluye.
 - a) Intervalos de muestreo
 - b) Métodos de prueba
 - c) Operaciones unitarias críticas
- Especificaciones finales del producto
- Riesgo químico
- Requerimientos especiales de las instalaciones de producción
- Perfil de estabilidad del producto
 - a) Producido durante el desarrollo de la formulación
 - b) Producido durante el desarrollo del proceso
- Especificaciones del empaque primario (21,39,58).

4.5.4 Desarrollo de la capacidad de manufactura.

Esto debe ser de acuerdo con las instalaciones de producción para cada proceso de manufactura que se desarrolla. Estas instalaciones incluyen edificios, equipo, personal y funciones de soporte.

Mientras las actividades de desarrollo progresan y el proceso se define más claramente, debe haber una evaluación paralela de la capacidad de manufactura

del producto. Es importante determinar la capacidad para saber si se deben modificar o no las instalaciones o establecer nuevas (39)

4.5.5 Producto a escala total/desarrollo del proceso.

El desarrollo del proceso de producción a escala total se lleva a cabo cumpliendo con los siguientes pasos

- Estudios del proceso aumentando la escala
- Ensayos de calificación
- Calificación del proceso

a) Estudios aumentando la escala.

La transición del éxito del proceso logrado sobre el escalamiento del mismo requiere una planificación adecuada y su implementación. Aunque una gran cantidad de información se reúne durante el desarrollo del proceso, por ejemplo, en la caracterización del proceso, este no es necesario su seguimiento ya que puede ser completamente predecido durante el escalamiento

Muchos parámetros durante el escalamiento no son lineales. En realidad, los factores que intervienen en el aumento de escala pueden ser muy complejos y dificultosos de predecir basándose solamente en la experiencia obtenida cuando se trabaja con equipo en pequeña escala. Lo que podemos decir en general es que mientras más complejo sea el proceso más complejo será el escalamiento

Para algunos procesos, la transición de escala piloto a escala total es relativamente fácil y ordenada, para otros la transición es menos predecible, esto último ocurre con una mayor frecuencia. Los individuos que conducen la transición deben ser completamente calificados en ambas etapas (pequeña escala y escala completa).

La planificación para el escalamiento debe seguir el mismo resumen general seguido para la calificación y verificación del proceso. Usualmente empieza cuando los estudios del desarrollo del proceso en laboratorio son satisfactorios y

muestran que el producto puede ser producido dentro de los parámetros especificados del proceso (39)

b) Ensayos de calificación

Después de que los estudios de escalamiento han sido completados el protocolo para el escalamiento, la calificación del proceso y producción pueden ser escritos. El protocolo de calificación completo es usualmente el esfuerzo conjunto de los siguientes grupos:

- Investigación y Desarrollo

- Tecnología Farmacéutica o Servicios Técnicos

- Control de Calidad

- Manufactura

- Ingeniería de Procesos.

Uno de estos grupos usualmente coordina las actividades

Un protocolo completo de calificación puede incluir secciones específicas, no obstante puede haber una variación considerable en el protocolo individual de cada sección. Un protocolo típico de validación puede consistir de lo siguiente:

- Instrucciones de seguridad

- Restricciones de medio ambiente

 - Limitaciones de descarga de gases o líquidos

 - Instrucciones para disposición de sólidos

- Equipo

 - Descripción

 - Operación

 - Limpieza

- Materia Prima

 - Características pertinentes

 - Límites de aceptación

 - Métodos analíticos

 - Empaque y almacenamiento

 - Precauciones de manejo

Muestreo

Formulación

Componentes del lote maestro (% en peso)

Componentes del lote de producción (% en peso)

Registro del lote del proceso

Secuencia del proceso

Instrucciones del proceso

Uso del material

Datos en el proceso

Muestreo en el proceso

Calificación del muestreo y pruebas

En el proceso

Producto terminado

Definición de criterios de calificación

Límites de aceptación inferior y superior

Variación aceptable

Después de esto siempre surge una pregunta: ¿Cómo reproducir varios lotes o todos los lotes deben ser producidos para que el protocolo de calificación pueda ser validado correctamente? No existe una respuesta absoluta. Obviamente un lote sencillo puede producir una cantidad mínima de datos, mientras que el número de lotes producidos aumente, la información aumenta.

El número de replicas de los lotes puede depender de

La información reunida durante el desarrollo del proceso y las pruebas sobre el escalamiento.

El rango de las especificaciones del producto terminado un rango pequeño en las especificaciones puede requerir más réplicas del producto terminado.

Complejidad del proceso: mientras más complejo sea el proceso puede requerir más observaciones.

Los requisitos técnicos para una adecuada réplica de lotes en el protocolo de calificación puede ser compensada por.

Beneficios económicos

Reducción de tiempo

Necesidad de productos terminados

En general pueden ser aceptados tres lotes como mínimo para la calificación, pero pueden ser necesarios lotes adicionales por seguridad (21,23,39)

c) Calificación del proceso

En cada etapa del desarrollo y calificación del proceso de producción final, se genera una gran cantidad de documentos. Algunos de estos documentos pueden ser relacionados directamente con la manufactura del producto final. Otros pueden proveer las bases para tomar las últimas decisiones en el resultado final del proceso.

Los documentos que se requieren para la manufactura del producto forman el Documento Maestro del Producto. Este documento debe ser capaz de proveer toda la información necesaria para montar un proceso que pueda producir un producto consistente.

Los puntos que normalmente se incluyen en el Documento Maestro del Producto son:

- Registro del lote manufacturado
- Formulación maestra
- Diagrama de flujo del proceso
- Instrucciones maestras de manufactura
- Instrucciones maestras de acondicionamiento
- Especificaciones
- Muestreo (localización y frecuencia)
- Datos del proceso de calificación

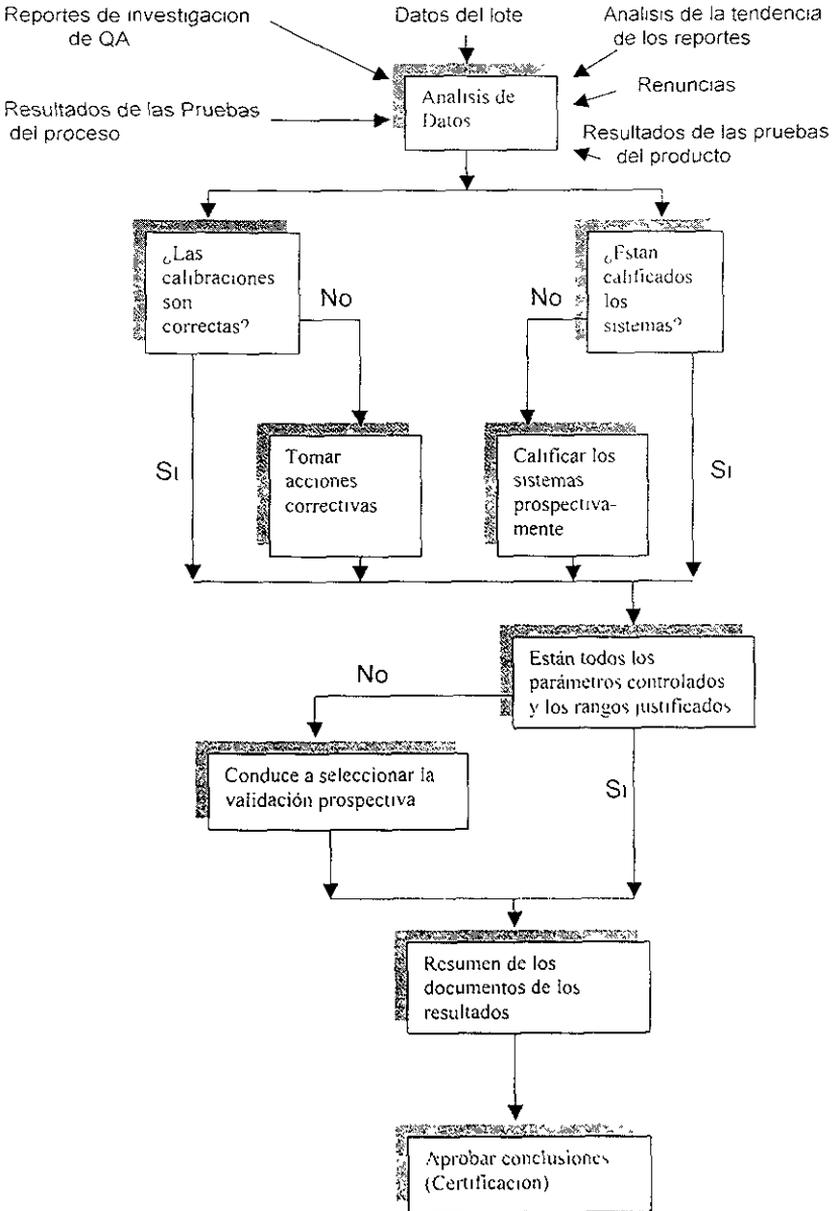
Cada uno de estos puntos debe contener información suficiente y detallada y deben ser guardados en paquetes individuales (39).

4.6 Validación Retrospectiva.

La validación retrospectiva es establecer evidencia documentada de que el proceso cumple con su propósito basada en la revisión y análisis histórico de datos (15,58)

Cuando una serie de lotes ha sido corrido con el mismo proceso, la base de datos generados puede ser analizada por este tipo de validación (Figura 6) (15). La validación retrospectiva, incluye el análisis de la tendencia del proceso y puede ser usada comúnmente para monitorear y reforzar los rangos de aceptación para los parámetros críticos del proceso (49)

Figura 6. Proceso de Validación Retrospectiva (15)



Este enfoque de la validación es un claro ejemplo de que la validación es una herramienta de QA. Los datos generados ya existen, pero necesitan ser documentados de forma clara, los cuales deben demostrar que el proceso está bajo control. No obstante QA primero debe resumir un plan para la validación, en el cual serán incluidos los siguientes puntos

1. La auditoría de calidad del proceso que relate el producto resultante. Esto es necesario para categorizar la historia cronológica del proceso. Entonces el cambio en el control de la historia debe ser superpuesta en la información
2. El orden del control en el proceso y los datos del producto liberado de acuerdo con el número de lotes
3. Un par de datos con la historia del cambio del control. Esto ha sido puesto en duda por muchos individuos ya que estos no son suficientes para la recolección de datos. Primero uno debe identificar y documentar el mayor cambio en el producto y/o proceso sobre la vida del producto. Una vez que los datos de cada fase del proceso son identificados, los datos pueden ser usados para mostrar la integridad total del proceso específico
4. Determinar cuales cambios son significativos. Muchos tipos de cambios serán calificados, incluyendo cambios en la especificación del proceso, el cambio en la fórmula implica el principio activo o un excipiente crítico, el cambio en las instalaciones o equipo, y el cambio en el criterio para los límites del proceso. Los datos asociados con un cambio deben mantener el hecho de que el proceso está bajo control
5. Agrupamiento de los datos y análisis estadístico. Por ejemplo, la tendencia del análisis o algunos otros parámetros estadísticos pueden ser utilizados para evaluar y demostrar que el proceso está bajo control
6. Determinar cuales datos asociados con cambios significativos anteriores también demuestran que el proceso está controlado. Este esfuerzo asume que hay datos suficientes y disponibles para cada etapa. En efecto, también establece la documentación para declarar continuidad en el estado de validación para los diferentes procesos usados durante el tiempo de vida media

del producto. El enfoque puede ser similar al que se toma para la validación concurrente, excepto que el análisis ocurre con datos de primera mano.

Una segunda aplicación de la validación retrospectiva será la posibilidad de validar procesos que tienen un cambio menor. Por ejemplo, solicitudes de compras que sugieran un nuevo proveedor de materia prima. Este puede ser un excipiente como se mencionó antes de un nuevo proveedor y puede ser la única diferencia en la formulación, entonces será prudente realizar un plan de calificación para el material a través de un sistema de monitoreo (39).

4.6.1 Criterio de selección de productos para la validación retrospectiva.

Para que un producto sea considerado como candidato para la validación retrospectiva, debe tener un proceso relativamente estable, esto es, uno en el cual el método de manufactura permanezca sin alterar por un periodo.

Por lo tanto el primer paso en la selección del proceso es obtener para cada producto un resumen de los cambios en el método de manufactura. En la mayoría de las compañías, esta información es parte del archivo maestro del registro del lote. Usando un estimado del volumen anual de la producción se selecciona un intervalo de tiempo en el cual hayan sido fabricados los últimos 20 lotes. Los productos para los cuales no existe el registro de los cambios en el método de manufactura o control durante éste periodo pueden ser tomados en cuenta para la validación. Los 20 lotes son actualmente arbitrarios, ya que no existe un número que sea correcto para cada producto. El número ideal de lotes requeridos para el estudio del producto es teóricamente el número que permita que todas las variables del proceso sean contempladas. Las variables a las que se refiere pueden ser materia prima surtida por diferentes vendedores aprobados, la introducción de piezas diferentes del equipo y personal, cambios temporales y cosas semejantes. Esta es una situación un poco diferente, especialmente cuando varios productos están bajo consideración. Un enfoque más manejable será

seleccionar un número fijo de lotes, a decir 20, los cuales permiten representar varias variables (39).

El segundo paso en la selección del producto es dirigir la situación donde un cambio en el método de manufactura o control es implementado durante la producción de los últimos 20 lotes. El hecho de que los cambios ocurran no debe descalificar automáticamente al producto para ser sometido a la validación retrospectiva. Uno primero debe conocer cual es la modificación particular que ha causado un resultado diferente al esperado. Un ejemplo puede ser útil. Supongamos que el método de granulación cambia a la mitad de la producción de la serie de 20 lotes seleccionados para el estudio de validación. El número de lotes representa el nuevo proceso éste será reducido significativamente y debe ser suficiente para capturar algunas de las interacciones que puedan afectar la reproducibilidad del proceso. En general, la historia de uno de los siguientes cambios en método de manufactura y control deben ser completamente investigados porque cualquier decisión se toma para validar retrospectivamente

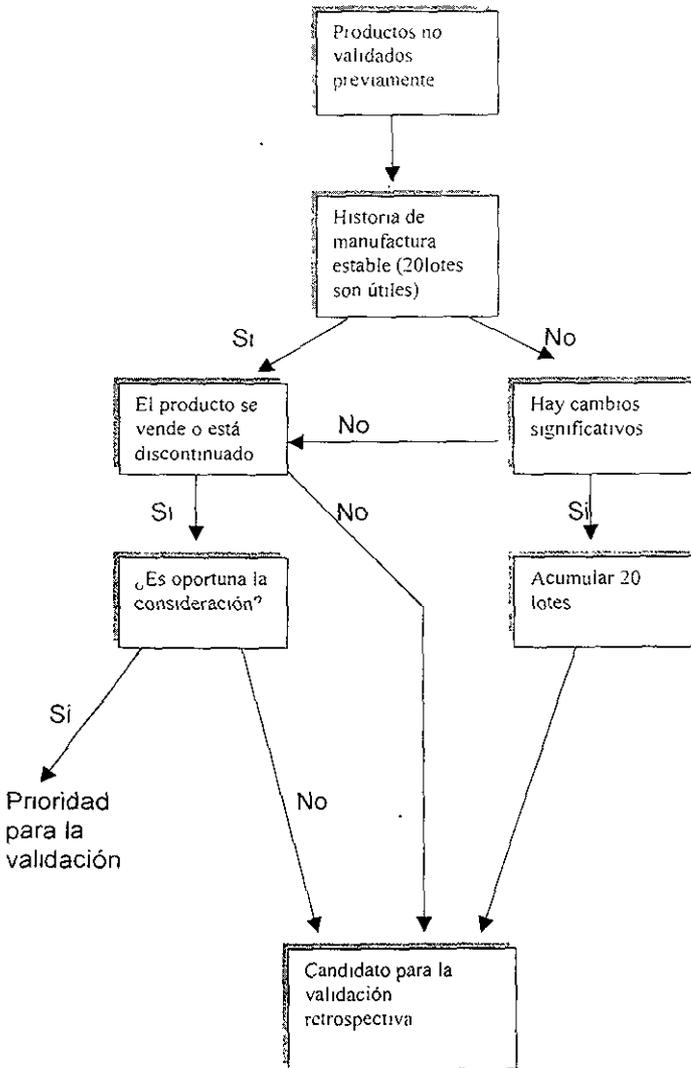
1. Los cambios en la formulación involucran uno o más de los principios activos o excipientes clave
2. Introducción de nuevo equipo no equivalente a uno usado previamente
3. Cambios en el método de prueba del producto
4. Cambios en el método de manufactura

Los productos que tienen una historia inadecuada pueden ser retenidos aparte hasta tener un número suficiente de lotes, 20 por ejemplo, estos deben ser producidos utilizando el procedimiento más común. Esta estrategia asume que en la firma hay un cierto límite cuando se completa el estudio

El tercer y último paso en la selección del proceso es identificar cuales productos son probablemente discontinuados porque carecen de un interés comercial o según consideraciones regulatorias no pueden ser vendidos o reformulados. La ocurrencia de estos eventos pueden dictar cual de los productos en cuestión son candidatos viables para la validación retrospectiva.

Una primera discusión en el desarrollo de la lista de productos apropiados para el estudio se resume en la figura 7 (39)

Figura 7. Selección de candidatos para la validación retrospectiva (39).



4.6.2 Organización para la validación retrospectiva.

En este punto se muestra una lista de los departamentos que pueden involucrarse en la validación retrospectiva. La siguiente consideración es el mecanismo formal para validar productos individuales. Una organización estructural apropiada para un proceso de validación efectivamente se presenta adelante, pero principalmente en conjunción con la validación de un nuevo producto introducido. Todavía estas recomendaciones pueden servir de modelo. Porque los productos estudiados son productos de mercado, los departamentos de aseguramiento de la calidad y producción pueden ser totalmente tomados en cuenta para hacer contribuciones mayores. En realidad en un alto grado la validación retrospectiva es de interés para todos pero, ésta puede ser más apropiada para que uno de estos departamentos coordinen el proyecto. La investigación de los departamentos de ingeniería, naturalmente, pueden ser necesarios, especialmente donde se han considerado cambios recientes del proceso o en el diseño del equipo.

Las disciplinas discutidas previamente y el equipo de mantenimiento pueden determinar cuales datos deben ser reunidos para cada producto y desde que lotes, subsecuentemente, ellos pueden evaluar la información y reportar sus resultados. El comité de análisis es necesario para efectuar la tarea de recolección y análisis de datos. Los requerimientos de tiempo dictan que el trabajo será asignado en función del tiempo libre, posiblemente al grupo de servicios técnicos o aseguramiento de la calidad. El manejo debe ser en apreciación al principio de la duración esperada del proyecto y costo del personal. La comisión de manejo es crucial y las influencias negativas deben ser minimizadas. La pérdida de los miembros del comité hacia otro proyecto es un ejemplo de esto (39).

4.6.3 Escritura de procedimientos de operación.

Las diversas actividades y responsabilidades asociadas con la validación retrospectiva de un producto deben ser escritas. Frecuentemente esto es un paso

simple pero crucial y se omite por conveniencia hasta descubrir los datos más tarde. A parte de mantener consistencia, el procedimiento escrito describe el trabajo existente, ejecutado para satisfacer los requisitos de las cGMP

En general, los procedimientos operativos escritos deben ser delineados a detalle y muestran como debe funcionar la organización de la validación. No todas las situaciones pueden ser anticipadas y esto no debe ser la meta. No obstante debe ser con suficiente detalle, para asegurar la consistencia de ejecución en una empresa y como puede ésta continuar por varios meses. En la preparación de tales documentos, deben tener respuesta las siguientes preguntas.

- 1) ¿Cuáles funciones organizacionales pueden ser representadas por el comité de validación?
- 2) ¿Han sido identificados todos los productos que requieren validación y han sido enlistados en orden de prioridad?
- 3) ¿Qué mecanismos existen para la preparación y aprobación del protocolo?
- 4) ¿Qué criterios son usados para seleccionar y controlar los pasos críticos del proceso y pruebas de control de calidad?
- 5) ¿Cómo puede el comité encontrar seguridad en la evaluación y estudio de los datos?
- 6) ¿Quién tiene responsabilidad para documentar las decisiones del comité?
- 7) ¿Existen medidas para examinar resultados de un evento inesperado?
- 8) ¿Dónde pueden ser archivados los datos del estudio y reporte?

En la discusión anterior de áreas interiores para la organización de la validación se introducen dos conceptos. (1) pasos críticos del proceso y pruebas de control de calidad las cuales caracterizan la operación y (2) protocolo de validación, estos serán discutidos a continuación.

(1) Pasos Críticos del Proceso y Pruebas de Control

Los pasos críticos del proceso son operaciones ejecutadas durante la manufactura de medicamentos, las cuales pueden contribuir a la variabilidad del producto final si no son controladas. Ya que cada forma de dosificación requiere diferente maquinaria y operaciones unitarias para producir el producto final, los pasos críticos del proceso también pueden diferir. Para cada producto

considerado apropiado para la validación retrospectiva, la lista de estos pasos pueden ser cumplidos siguiendo un análisis cuidadoso por personal técnicamente competente. De una manera similar, las pruebas en proceso y producto terminado deben ser analizadas para identificar aquellos que puedan tener algún valor. Como regla, las pruebas en las cuales el resultado es cuantitativo pueden ser de interés.

Un diagrama de flujo de la operación entera, pero particularmente del proceso de manufactura puede ser útil en la identificación de los pasos críticos especialmente donde el proceso involucra varios pasos. Este diagrama también es útil para preparar el reporte de validación y preparar la conclusión del estudio(39).

(2) Protocolo de Validación

El protocolo escrito debe ser preparado y describe que es lo que se realiza. Este debe especificar los datos que deben reunirse, el número de lotes que serán incluidos en el estudio y como los datos, una vez reunidos, pueden ser tratados por relevancia. Los datos de aprobación del protocolo para la organización de la validación deben ser conocidos también. El valor del protocolo es el control de la dirección del estudio, es conveniente para proveer una línea de referencia anticipada en el desarrollo de un evento que necesita un cambio estratégico. El protocolo escrito también es un requisito de FDA.

4.6.4 Otras consideraciones.

Un amplio registro de quejas recibido directamente del comprador o a través de un programa que reporte el problema con el medicamento debe ser revisado. Posteriormente un registro de cualquier investigación detallada de estas quejas es obligatorio y debe ser parte del archivo. El registro de la revisión de quejas del comprador puede proveer una revisión general útil de la ejecución del proceso y posiblemente insinuar los problemas del producto. Por lo tanto, el análisis de las quejas debe ser vista como auxiliar significativo de los pasos críticos del proceso y control de la sección de pruebas del proceso.

Los lotes producen reflejos de la eficacia de la producción. Porque son figuras de la suma de numerosas interacciones, ellas en la mayoría de los casos proveen información específica a cerca de la ejecución del proceso y por lo tanto debe ser usada con precaución en la validación retrospectiva. En cualquier evento, ésta información debe ser recolectada, mientras ésta pueda contribuir al refinamiento posterior de los límites de producción, los cuales aparecen en el registro del lote.

Las diferencias lote a lote en la pureza del agente terapéutico deben ser consideradas cuando se evalúan los resultados de las pruebas durante el proceso y en el producto terminado. Adicionalmente a la potencia, distribución del tamaño de partícula y el origen del material deben ser también de interés. Esta información debe ser útil para preparar los reportes de las pruebas hechas a la materia prima por el laboratorio de control de calidad de cada lote al material retenido.

Existe un valor al examinar la bitácora del equipo y el mantenimiento de la planta. Estos documentos pueden proveer un perfil cronológico del medio ambiente de la operación y revelar alteraciones recientes del equipo utilizado en el proceso, éste puede tener un impacto suficiente para descalificar al producto para ser considerado en la validación retrospectiva. Por esta razón, es prudente proyectar por anticipado el estado del equipo en la etapa de la asamblea informativa. La disponibilidad de ésta información debe ser determinada por ésta razón: raras veces se utiliza un equipo para un solo producto, ya que las mezcladoras, pulverizadores, tableteadoras, etc. son usadas para diversas operaciones. Por lo tanto, la información reunida inicialmente puede ser incorporada a estudios subsecuentes.

La validación retrospectiva se dirige primeramente para examinar el registro de ejecuciones pasadas. ¿Pero, qué si uno de estos documentos no es un reflejo verdadero de las operaciones ejecutadas? Nos permite suponer que los cambios tienen arrastre dentro de la operación del proceso sobre el tiempo y no han sido reportados. Esta condición debe resultar en la validación del proceso el cual, en realidad, no existe. Esto es por lo tanto esencial para auditar la operación existente contra las instrucciones. Existe obviamente la ventaja de emprender la

auditoria por que comienza la adquisición de datos. Idealmente la manufactura de más de un lote debe ser vigilada, especialmente donde se involucran múltiples cambios en las operaciones. La misma lógica será aplicada a las pruebas realizadas en el proceso y al final de cada etapa. Si se conoce cualquier desviación de las instrucciones se debe hacer un esfuerzo para medir su impacto. En este punto de vista, la descripción previa de la organización de la validación es un foro lógico para la discusión y la evaluación.

Los lotes son rechazados o reciclados, es una regla y no es apropiada para incursionar en un estudio de validación retrospectiva. Verdaderamente, un fracaso en el proceso, el cual no se explica totalmente, puede ser causado para reconsiderar la aplicación de la validación retrospectiva. Inconformidades a las especificaciones que son imputables a un evento único, por ejemplo un error del operador puede ser una indiferencia justificable. En estos casos los lotes no son considerados cuando se reúnen los datos (históricos).

La materia prima, principios activos y excipientes, pueden ser el origen de la variabilidad del producto. Estos límites pueden ser un riesgo, de ahí que se debe tener una profunda aceptación de especificaciones, y al comprar deben ser limitados previamente a proveedores calificados. La estrategia de los 20 lotes se toma en cuenta cuando hay múltiples proveedores, no obstante esto es prudente para determinar la existencia de éstos controles y es parte de la validación retrospectiva (39).

4.6.5 Uso de la validación para fijar límites de seguridad (Alert Limits).

La experiencia ganada durante la validación puede ser usada para tener una gran seguridad en el proceso y recomendar cambios basados en las conclusiones del estudio. Otra aplicación de la información generada durante la validación es la incorporación de límites de seguridad. Los límites de seguridad serán los límites de control (UCL y LCL) calculados a partir del proceso de revisión

para cada prueba analítica, pueden formar parte de las especificaciones escritas para liberar el producto.

La recomendación para el uso de los límites de control calculados como parte de la validación utilizados como límites de seguridad está basada en la esperanza de que los resultados de la futura producción caerán normalmente dentro de los límites. Verdaderamente ésta es la esencia de la validación retrospectiva. Al exceder un límite de seguridad no será necesario retrasar la liberación del producto pero puede precipitar una investigación para averiguar la causa

Al requerir el control de calidad para usarlo en la validación hasta la liberación del producto se logran dos objetivos: se monitorean las conclusiones alcanzadas durante la validación para la seguridad en curso y se identifica la tendencia del proceso antes que ocurra un rechazo (39)

4.7 Validación Concurrente.

Es establecer evidencia documentada que demuestre que el proceso cumple con su propósito basado en la información generada durante la implementación actual del proceso (15)

El proceso de validación concurrente puede ser útil en ciertas situaciones como cuando se inicia el escalamiento, en la adaptación de lotes en la manufactura de medicamentos huérfanos, y en operaciones tempranas de un proceso continuo (49)

Las aplicaciones potenciales de éste planteamiento serán discutidas adelante y son incluidas por que ellas demuestran la necesidad de usar una buena creatividad y conocimiento cuando se diseña un protocolo de validación. Ellos demuestran que el protocolo con mucha frecuencia consiste de series de validación, pruebas durante el proceso para mantenerlo y pruebas para liberar el producto y asegurar que se cumple con las especificaciones del producto. Pero los ejemplos también indican que el producto puede requerir pruebas intensivas, las cuales normalmente son asociadas con optimización y desarrollo. Por

consiguiente éste planteamiento debe también ser considerado como una herramienta de seguridad cualitativa

En numerosas reuniones representantes de la FDA han discutido los temas anteriores a la preaprobación de inspecciones y recientemente las guías fueron publicadas en "The Preparation of Investigational New Drug Products" Sin embargo, esto es poco claro, no se menciona como extensivamente la validación concurrente puede ser usada en el futuro Pero quedó establecido que los productos NDA y ANDA deben ser validados y aprobados por la FDA antes de su introducción comercial. Posteriormente, se manifestó una oposición entre el personal de la FDA con respecto al concepto de la validación concurrente, ya que decían que no era una verdadera actividad de validación No obstante la guía para productos IND permite la recolección de "datos obtenidos de controles extensivos en el proceso y pruebas intensivas en el producto, éstas pueden ser utilizadas para demostrar al instante que una corrida produce un producto terminado que reúne todas las especificaciones y características de calidad" Por esto, FDA ahora parece reconocer esto, ya que algunas de las etapas de desarrollo de un medicamento se hacen concurrentemente, por ejemplo, producción para la etapa clínica, cada etapa debe ser validada, sin importar que sea un lote o una combinación de ellos Esta posición parece haber sido resuelta, por que muchos programas clínicos no constan de tres lotes del mismo tamaño Sin embargo, aun es necesario demostrar que el proceso, el cual produce un producto para consumo humano, está bajo control.

La validación concurrente es especialmente útil como una herramienta de aseguramiento de la calidad. Este planteamiento de la validación es útil en QA por que facilita a QA fijar sus propios objetivos como criterio para el proceso de validación Por ejemplo, QA busca tener cada lote del proceso validado, como en el caso de los productos con varios principios activos como los multivitamínicos que siempre presentan nuevas innovaciones, es por esto, que para las técnicas innovativas es necesario ejecutar una validación adecuada

Esto se reconoce intuitivamente ya que para un producto de multicomponentes los diferentes principios activos han sido mezclados por una

variedad de técnicas. Ahí no hay condiciones óptimas de mezclado para todos los componentes, los cuales pueden ser probados para mostrar inequívocamente que los pasos del proceso están bajo control. No obstante esto es posible para un estado en el cual el proceso está bajo control si los diversos pasos de mezclado que preceden al mezclado final producen un premezclado uniforme. Por esto, la validación debe demostrar que hay uniformidad en el premezclado para producir un mezclado final uniforme.

En el ejemplo los objetivos de QA son mostrar la confiabilidad de que el proceso de manufactura cumple con su propósito. Lo siguiente es que el protocolo de validación debe reflejar racionalidad por el proceso elegido. La técnica recomendada es primero mostrar la uniformidad de contenido de cada ingrediente activo y después su incorporación en el premezclado individual inicial. En el proceso de un producto vitamínico mineral será incluida la granulación vía húmeda de los minerales primero, vitaminas solubles en agua, vitaminas solubles en grasas. Alternativamente, las formas de granulación de las vitaminas solubles en agua sufrirán un premezclado antes del mezclado final. El portador inherente es frecuentemente usado para dispersar las vitaminas solubles en grasas. La uniformidad de las mezclas deben ser demostradas por pruebas (con pruebas de uniformidad de contenido) para los ingredientes que tienen una baja potencia en los respectivos premezclados. Los mismos ingredientes serán el objetivo de las pruebas de uniformidad de contenido de la mezcla final. Desde la perspectiva de QA, en este planteamiento se utilizan señales para demostrar que no solo los premezclados son uniformes si no que también ellos deben ser uniformes para la compresión de tabletas.

Después de la compresión de la tableta, se recomienda la prueba de uniformidad de contenido para cada principio activo y se toma un mínimo de tres muestras de cada lote, si se incluye el recubrimiento como un paso del proceso, entonces el recubrimiento debe ser probado de acuerdo con las especificaciones para poder liberar el producto. Es claro que el recubrimiento no debe ser probado como parte de la uniformidad de contenido, pero es importante para conocer si el producto final cumple con las especificaciones.

Este tipo de programa es muy intensivo sin duda, pero la naturaleza de las pruebas lo hace apropiado para la validación. Posteriormente, si las pruebas analíticas y las pruebas para los componentes no muestran un claro entendimiento analítico del estado de validación con tres lotes, el programa se puede extender a seis o más lotes. El punto es que la validación concurrente es apropiada para este tipo de situación por que ella no solo proveerá la seguridad de que cada lote cumple con los criterios para liberarlo, si no que además cuenta con los criterios de validación. De éste modo, este programa permitirá a QA liberar cada lote con sus propias cualidades sin tener que asegurar que cada grupo de lotes demuestre el estado de validación.

Otro caso para la validación concurrente es el que requiere análisis estadístico (y es posible llevarla a cabo).

Un ejemplo el cual muestra que la validación concurrente es una opción viable incluye la validación del proceso en el que se modifica un paso, el proveedor de un ingrediente cambio o el producto se fabrica con poca frecuencia.

El primer tipo de validación es el trabajo de validar el proceso cuando hay un recubrimiento o cuando la fórmula de la solución de recubrimiento sufre cambios mayores. Un segundo ejemplo es la introducción de un nuevo montaje para la producción de una tableta. En este programa la tableta parece presentar variación de peso, en éste caso es necesario demostrar que el proceso está bajo control.

El segundo tipo de validación debe ser introducida cuando hay nueva materia prima. Primero, esta materia prima debe satisfacer todas las especificaciones existentes ya establecidas para su contra parte. Si la experiencia anterior muestra que el material original tiene una relación causa-efecto entre el proceso y el material, entonces esto será apropiado para probarlo concurrentemente y mostrar que el uso de nuevos materiales es válido. En este tipo de validación, QA requerirá que el producto se someta a los límites de estabilidad programados antes de ser liberado para su venta. Por ejemplo, en éste objetivo del programa el medicamento puede ser sometido por tres meses a un programa de estabilidad acelerada o seis meses a un programa de estabilidad en

un cuarto a temperatura ambiente. Después de revisar los datos, la decisión de liberar el producto se tomará y el programa normal de estabilidad se continuará hasta que la fecha de caducidad del producto se obtenga.

El tercer tipo involucra el uso de un programa normal de validación en un número limitado de lotes. Ciertos productos pueden tener como requisito estudiar los lotes producidos en un periodo de 6 a 12 meses. En éste caso, el lote original puede ser mantenido en el mercado un periodo excesivo. El objetivo importante es recordar que el lote utilizado es probado usando el protocolo preplaneado y los datos de éstas pruebas serán revisados y aprobados inmediatamente después de que cada lote se fabrique.

Cuando una organización abraza el concepto de validación concurrente, es importante para cada una de las empresas, ya que es un soporte que usa QA como una herramienta de aseguramiento de la calidad. El formato en general, y la validación concurrente en particular permiten la flexibilidad necesaria para cada situación, sin embargo, esto provee un vehículo para la indisciplina y asegurar que un producto no pueda ser liberado (39).

En la figura 8 se presenta un esquema del ciclo de la validación (58)

4.8 Revalidación.

Revalidación es la repetición del proceso de validación o de una porción específica de éste (49).

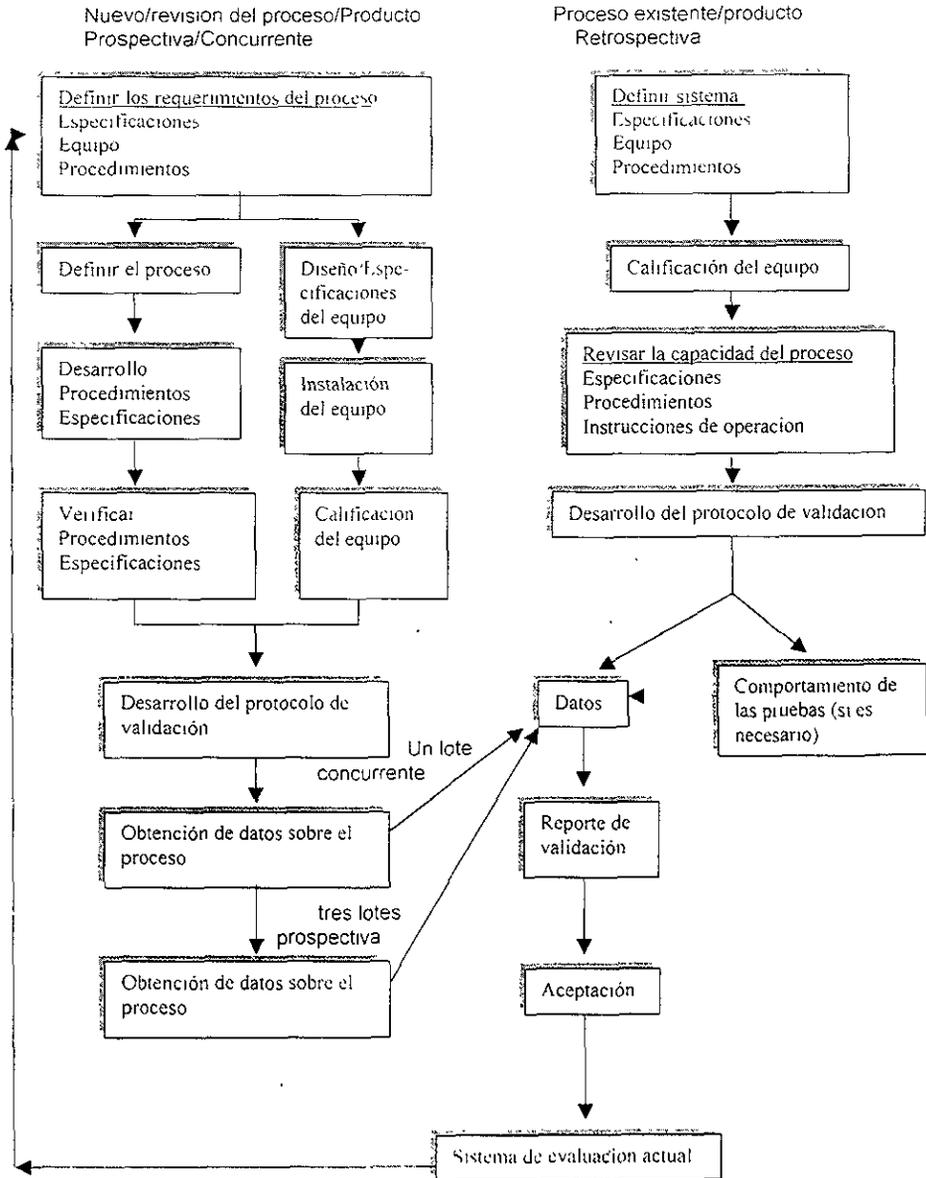
Una vez que el sistema ha sido validado, se considera que está bajo control. Tan largo como que todas las condiciones y control de parámetros permanezcan sin alterar, el sistema continúa en un estado validado. Obviamente, esto es importante para reconocer cualquier cambio significativo antes o a tiempo y poder tomar una acción apropiada oportunamente y preservar el estado de validación.

Hoy en día muchas firmas utilizan algún tipo de validación para cambiar el control del sistema, por órdenes de ingeniería, revisión de procedimientos de operación estándar, poner un cambio en el orden de la formulación, y cosas

similares son revisados por el comité representante de las mismas disciplinas responsables para aprobar la validación y para determinar su potencial efecto en el estado de la validación antes de la aprobación formal de los cambios. A través de éste mecanismo es posible tomar acciones inmediatas prospectivamente, esto hace innecesario validar el sistema entero.

En algunos casos las firmas encuentran apropiado revalidar ciertos sistemas sobre un periodo base, igual cuando se cree que no han ocurrido cambios.

Figura 8. Esquema del ciclo de la validación (58)



Varias prácticas de estabilidad las cuales son parte o se relacionan con un cambio de control son cubiertas por programas de aseguramiento de la calidad y por cGMP's. Por ejemplo, los requerimientos para recibir, inspeccionar, muestrear, aprobar y almacenar materia prima, materiales de empaque y etiquetas (y aprobar nuevos suplementos de muestra) todos requieren un sistema formalizado el cual incluye documentación sustancial. Salvo aquellos sistemas que están normalmente bajo estándares de aceptación, a los demás no es necesario modificarlos o repetirlos en orden para mantener un nuevo programa de validación en un apropiado estado de control (15)

4.9 Validación de Métodos Analíticos.

La validación de métodos analíticos es parte fundamental del desarrollo de una nueva formulación y de la técnica de análisis de control de calidad de una forma farmacéutica, ya que es durante esta secuencia de pruebas y de análisis, en donde el químico se da cuenta si el estudio, el cual está siendo evaluado sistemáticamente, cumple con los propósitos para el cual fue diseñado (66).

La validación de métodos analíticos se define como el proceso por el cual queda establecido, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas (63,65)

Según USP los parámetros considerados para la validación de los métodos analíticos son: exactitud, precisión, especificidad, límite de detección, límite de cuantificación, linealidad, rango, repetibilidad y robustocidad (63).

En México se evalúan especificidad, estabilidad, límite de detección, límite de cuantificación, linealidad, precisión, repetibilidad, reproducibilidad y tolerancia (43)

Ahora definiremos éstos parámetros y su determinación.

Linealidad.

La linealidad de un sistema o método analítico es su habilidad para asegurar que los resultados analíticos, los cuales pueden ser obtenidos

directamente o por medio de una transformación matemática bien definida, son proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un intervalo determinado (66).

Según NOM-EM-003-SSA1-1998 Es la capacidad de un método para dar resultados, directamente o por una transformación matemática bien definida, que son proporcionales a la concentración del compuesto a analizar dentro del intervalo de trabajo establecido (43)

Según USP 23 La linealidad de un método analítico es su habilidad para dar resultados, directamente o por una transformación matemática bien definida, proporcional a la concentración analítica de una muestra dentro de un rango dado. La linealidad usualmente se expresa en términos de la varianza alrededor de la pendiente de la regresión lineal calculada de acuerdo a la relación matemática establecida de los resultados obtenidos por el análisis de muestras con concentraciones variables del análisis (63)

Determinación.

Linealidad del sistema

Se determina construyendo una curva de calibración (concentración vs respuesta) medida utilizando cuando menos 5 diluciones preparadas a partir de una misma solución patrón y haciendo análisis cuando menos por duplicado para cada dilución

El intervalo entre las concentraciones a analizar dependerá del propósito del método, para control de calidad y seguimiento de estabilidad de un fármaco en una forma farmacéutica (66), y en general varía de 0% a 150% (12), deberá estar incluida la concentración seleccionada como 100% (66).

Criterio.

$CV \leq 1.5\%$

$r \geq 0.99, r^2 \geq 0.98$

Para métodos microbiológicos $r \geq 0.98$ (66).

Linealidad del método.

Se determina a partir de placebos adicionados de cuando menos 3 concentraciones diferentes de la sustancia de interés, (placebos cargados), cada uno de manera independiente, haciendo el análisis

Las concentraciones de los placebos cargados deben ser las adecuadas para que, utilizando el método propuesto, las concentraciones de las soluciones finales a analizar estén dentro del intervalo de la linealidad del sistema incluyendo siempre la correspondiente al 100% (66).

Criterio.

Cantidad adicionada vs cantidad recuperada $m \approx 1$, $b \approx 0$, $r^2 \geq 0.98$

Los parámetros recuperados y los C V a cada nivel y los globales de todo el intervalo de la linealidad deben estar de acuerdo a la tabla 6 (66)

Tabla 6 (66)

MÉTODO	PROMEDIO DE RECOBRO	C.V.
Cromatográficos	98-102%	$\leq 2\%$
Tritrimétricos	98-102%	$\leq 2\%$
Químicos y Espectrofotométricos	97-103%	$\leq 3\%$
Microbiológicos	95-105%	$\leq 5\%$

*Para suspensiones y semisólidos se acepta una ampliación del rango del 1% en el intervalo expresado en el promedio de recobro y el C V $\leq 3\%$

Exactitud.

Es la concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. Se expresa como por ciento de recobro obtenido del análisis de muestras a las que se les adiciona cantidades conocidas de la sustancia (66).

Según NOM-EM-003-SSA-1998 La proximidad de los resultados obtenidos experimentalmente al valor real (43)

Según USP 23 Es la proximidad de los resultados obtenidos por el método al valor verdadero La exactitud frecuentemente puede ser expresada como por ciento de recuperación, de cantidades conocidas como analito (63)

Determinación.

Se determina de, cuando menos 6 placebos cargados de manera independiente con la cantidad necesaria de la sustancia de interés para obtener la concentración del 100%, utilizando el método propuesto Haciendo el análisis en

las mismas condiciones de operación y por el mismo analista (66) El rango incluye desde 89% del valor mínimo esperado en el ensayo hasta 120% como el máximo (67)

Criterio.

El porcentaje recuperado y el C V deberán de estar de acuerdo con la Tabla 6 (66)

Precisión.

La precisión de un método analítico es el grado de concordancia entre los resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes muestras de una muestra homogénea del producto. Usualmente se expresa en términos de Desviación Estándar o del Coeficiente de Variación

La precisión es una medida del grado de reproducibilidad y/o repetibilidad del método analítico bajo las condiciones normales de operación (66)

Según NOM-EM-003-SSA1-1998 La concordancia de los valores obtenidos en un análisis, bajo condiciones establecidas previamente. Se evalúa como precisión intra análisis (en un solo día) e inter análisis (en varios días) (43)

Según USP 23 La precisión de un método analítico es el grado de concordancia entre los resultados individuales el procedimiento se aplica repetidamente a múltiples muestras de muestras homogéneas La precisión de un método analítico es usualmente expresada como la desviación estándar o desviación estándar relativa (coeficiente de variación). La precisión debe ser medida en cualquiera de los dos el grado de reproducibilidad o de repetibilidad del método analítico bajo condiciones normales de operación. En este contexto, reproducibilidad se refiere al uso del procedimiento analítico en diferentes laboratorios. La precisión intermedia expresa la variación dentro del laboratorio, en diferentes días, diferentes analistas o equipo dentro del mismo laboratorio Repetibilidad se refiere al uso del procedimiento analítico dentro del laboratorio sobre un periodo corto usando el mismo equipo, mismo analista (63).

a) **Repetibilidad.** Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones (analista, tiempo, aparato, laboratorio, etc)

Según NOM-EM-003-SSA1-1998 Es la precisión intra análisis (43)

Según USP 23 Se refiere al uso del procedimiento analítico dentro del laboratorio sobre un periodo corto usando el mismo equipo y el mismo analista (63)

b) **Reproducibilidad.** Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo condiciones diferentes (diferentes analistas, en diferentes días, en el mismo y/o diferente laboratorio, utilizando el mismo y/o diferentes equipos, etc.) (66).

Según NOM-EM-003-SSA1-1998 Asegura la capacidad del método analítico de proporcionar resultados experimentales reproducibles cuando se somete a modificaciones que pueden presentarse durante la aplicación rutinaria, tales como diferentes analistas, diferentes instrumentos equivalentes, diferentes lotes de reactivos y/o consumibles(43).

Según USP 23 Es la reproducibilidad del resultado obtenido con el análisis de las mismas muestras bajo una variedad de condiciones normales, tales como diferentes laboratorios, diferentes analistas, diferentes instrumentos, diferentes lotes de reactivos, diferentes días, diferentes temperaturas, etc La reproducibilidad se expresa normalmente como la falta de influencia en los resultados de variables operacionales y de medio ambiente sobre el método analítico (63)

Determinación de precisión.

Se determina por el análisis sextuplicado de una misma solución estándar correspondiente al 100% establecido en la linealidad del sistema (66)

Criterio.

$C.V. \leq 1.5\%$

Para métodos microbiológicos $C.V. \leq 3\%$ (66)

Determinación de repetibilidad al 100%

Se determina de, cuando menos 6 placebo cargados de manera independiente con la cantidad necesaria de la sustancia de interés para obtener la concentración del 100%, utilizando el método propuesto. Haciendo análisis en las mismas condiciones de operación y por el mismo analista (66)

Criterio.

El por ciento recuperado y el C.V. deberá estar de acuerdo con la tabla 6 (66).

Determinación de reproducibilidad

Se determina de una manera homogénea del producto cercana al 100% de la concentración teórica, analizada cuando menos por dos analistas, en dos días diferentes y por triplicado (66).

Criterio.

El C.V. total debe cumplir los siguientes criterios:

MÉTODO	C.V
Cromatográficos	≤3%
Químicos y Espectrofotométricos	≤3%
Microbiológicos	≤5%

Notas

1 Dependiendo de la naturaleza de la muestra, el C.V. puede incrementarse

6 Si se requiere(n) establecer la(s) fuente(s) de variación del método (lo cual no constituye un requisito mínimo dentro de la validación), se efectuara un análisis de varianza (66)

Según NOM-EM-003-SSA1-1998 Exactitud y precisión del método. Intra análisis (en un solo día) e inter análisis (en varios días), analizando un mínimo de tres concentraciones conocidas del compuesto a analizar en la matriz biológica (para estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad), estas concentraciones serán diferentes a las de la curva de calibración siendo representativas del intervalo de trabajo: una cercana al límite de cuantificación, otra cercana a la mitad del intervalo de trabajo y una más cercana al límite superior de la curva de calibración

Se deberá analizar cada nivel de concentración al menos por quintuplicado en la evaluación intra análisis y por duplicado en la evaluación inter análisis, durante mínimo tres días.

Se deberá calcular la exactitud y precisión del método con procedimientos estadísticos comúnmente aceptados. En caso contrario se deben justificar los criterios utilizados (43).

Sensibilidad.

Se evalúa tanto cualitativamente, como cuantitativamente mediante límite de detección y límite de cuantificación (12).

Límite de detección.

Es la mínima concentración de una sustancia en una muestra la cual puede ser detectada pero no necesariamente cuantificada bajo las condiciones de operación establecidas (66).

Según MON-EM-003-SSA1-1998 La concentración más baja del compuesto a analizar en la muestra, cuya respuesta en el proceso analítico puede ser claramente diferenciada de los niveles basales de ruido (43).

Según USP 23 El límite de detección es un parámetro del límite de prueba. Esto es la mínima concentración del analito en una muestra que puede ser detectada pero no necesariamente cuantificada, bajo las condiciones experimentales. Por lo tanto este límite simplemente justifica que la concentración del analito está arriba o abajo de cierto nivel. El límite de detección se expresa usualmente como la concentración del analito (por ejemplo, porcentaje, partes por millón) en la muestra (63).

Determinación.

Se debe determinar la concentración en la cual la señal del compuesto a analizar en la matriz biológica (para estudios de bioequivalencia) puede distinguirse de los niveles de ruido o de una muestra libre del compuesto de interés. Se debe documentar el criterio empleado para establecerlo (43).

Límite de cuantificación.

Es la menor concentración de una sustancia en una muestra que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables bajo las condiciones de operación establecidas (66)

Según MON-EM-003-SSA1-1998 La concentración más baja del compuesto a analizar en la muestra que puede ser cuantificada cumpliendo con los criterios de precisión y exactitud establecidas en el método respectivo (43).

Según USP 23 es el parámetro del ensayo cuantitativo para bajos niveles de compuestos en matrices muestra, con impurezas en el volumen del fármaco y productos de degradación en el producto farmacéutico terminado. Esta es la concentración mínima de analito en la muestra que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables bajo las condiciones experimentales. El límite de cuantificación se expresa como la concentración de analito (por ejemplo, partes por millón) en la muestra (63)

Determinación.

Se determina al menos por quintuplicado a la concentración más baja del intervalo de trabajo. Se considera que el punto tiene validez como límite de cuantificación si su valor promedio cae dentro del $\pm 20\%$ del valor nominal y coeficiente de variación no mayor que el 20%.

En caso contrario, deben justificarse los criterios utilizados (43)

Especificidad.

Es la habilidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente a la sustancia de interés y no a otros componentes de la muestra (66).

Según MON-EM-003-SSA1-1998 La capacidad del método para medir el compuesto a analizar en presencia de otros compuestos que están presentes en la muestra. Pueden ser metabolitos, productos de degradación, compuestos endógenos u otros compuestos (43)

Según USP 23 La especificidad de un método analítico es su habilidad para medir exacta y específicamente el analito en presencia de compuestos que pueden ser esperados presentes en la matriz de la muestra. La especificidad

puede ser expresada frecuentemente como el grado de la tendencia de resultados obtenidos por el análisis de muestras que contienen impurezas, productos de degradación, compuestos químicos relacionados, o ingredientes del placebo cuando se comparan los resultados de muestras con sustancias adicionales. La tendencia puede ser expresada como la diferencia de resultados entre dos grupos de muestras. La especificidad es la medida del grado de interferencia (o ausencia) en el análisis de muestras de mezclas complejas (63)

Determinación

En NOM-EM-003-SSA1-1998 sólo se especifica el procedimiento para estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia, en USP 23 se determina con la comparación de los resultados de análisis de muestras que contienen impurezas, productos de degradación o ingredientes del placebo, con muestras sin impurezas, productos de degradación o ingredientes del placebo

Cuando las impurezas o los productos de degradación son identificados o agotados, la especificidad puede ser demostrada con el análisis del método en cuestión de muestras que contienen impurezas o productos de degradación y comparando los resultados de esos ensayos adicionales de pureza (por ejemplo cromatográficos, solubilidad, colorimétricos). El grado de aceptación de los resultados es la medida de la especificidad (63).

En el libro titulado Validación de Métodos Analíticos dice:

Con el método propuesto:

1. Analizar placebos del producto
2. Identificar la(s) respuesta(s) del(los) activo(s), si procede de los excipientes y/o de otras sustancias presentes (66).

Criterio.

Confirmar que el método desarrollado es capaz de cuantificar la sustancia de interés sin que exista interferencia de otras sustancias presentes (66).

Tolerancia.

La tolerancia de un método analítico es el grado de reproducibilidad de los resultados analíticos obtenidos por el análisis de la misma muestra bajo

modificaciones de las condiciones normales de operación, tales como diferentes temperaturas, lotes de reactivos, columnas, sistemas de elución, tipos de empaque (soporte, fase estacionaria, etc) condiciones ambientales, etc (66)

Según NOM-EM-003-SSA1-1998 La capacidad de un método analítico para permanecer inalterado por pequeñas pero deliberadas variaciones en los parámetros del método (43)

Determinación

Se debe evaluar al llevar a cabo pequeñas pero deliberadas modificaciones en la técnica analítica (pH, disolventes, fase móvil, longitud de onda, entre otras) y cuantificando las muestras

Así mismo, se deben comparar los resultados con los obtenidos de la misma muestra, sin modificar las condiciones iniciales. El método debe cumplir con las especificaciones de exactitud y precisión, sin que exista un coeficiente de variación mayor del 2% para métodos cromatográficos y del 3% para métodos espectrofotométricos (43).

Estabilidad de la muestra.

Es la propiedad de una muestra preparada para su cuantificación, de conservar su integridad fisicoquímica y la concentración de la sustancia de interés, después de almacenarse durante un tiempo determinado bajo condiciones específicas (66)

Según NOM-EM-003-SSA1-1998 La propiedad del compuesto a analizar, de conservar su concentración desde el momento de muestreo hasta su análisis (43).

Determinación

Investigar el efecto de todos aquellos factores que pueden modificar la concentración del compuesto a analizar en la matriz biológica (o la matriz para medicamentos), tales como:

- Condiciones de almacenamiento
- Ciclos de congelación y descongelación

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

➤ Otras consideraciones a las que se somete la muestra desde su obtención hasta su análisis

La estabilidad del compuesto a analizar en la matriz biológica, bajo las condiciones de almacenamiento, debe cubrir un periodo por lo menos equivalente al que transcurre desde la obtención de la muestra hasta su análisis

La estabilidad a ciclos de congelación y descongelación del compuesto se debe mostrar al congelar muestras a concentración conocida del compuesto a congelar en la matriz biológica después de éste proceso, se deben descongelar las muestras a temperatura ambiente sin calentar

Esto constituye un ciclo de congelación-descongelación. Se deben completar al menos dos ciclos antes de analizar las muestras.

Entre los factores a los cuales pueden ser sometidas las muestras hasta su análisis se recomiendan: estabilidad de la muestra después de su procesamiento hasta su cuantificación y estabilidad de la muestra descongelada antes de procesar, entre otras.

Para la determinación de estabilidad, se deben analizar por lo menos tres niveles de concentración por duplicado. En todos los casos se deberá verificar que no existan modificaciones significativas en las concentraciones determinadas en comparación con la concentración teórica para cada nivel de concentración (43)

Intervalo de trabajo (Rango).

Según NOM-EM-003-SSA1-1998, Es el intervalo de concentración (Incluyendo las concentraciones extremas) en el cual el método ha demostrado ser preciso, exacto y lineal para el compuesto a analizar, en la matriz biológica respectiva (43).

Según USP 23 El rango de un método es el intervalo entre los niveles superior e inferior del analito (incluyendo estos niveles) los cuales han demostrado ser determinados con precisión, exactitud y linealidad usando el método descrito. El rango es normalmente expresado en las mismas unidades que los resultados de las pruebas (por ejemplo, partes por millón) obtenidas por el método analítico (63).

Determinación.

Se establece en función de las concentraciones del compuesto a analizar esperadas durante el análisis de las muestras

Este intervalo está definido por una o más curvas de calibración, las cuales deben estar constituidas por 5 concentraciones distintas, incluidas las concentraciones mínimas cuantificables y la máxima del intervalo sin incluir la muestra libre del compuesto a analizar o blanco

Las curvas de calibración deben ser preparadas con la misma matriz biológica de la muestra (para estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia) Se debe definir un modelo que describa adecuadamente la relación existente entre la concentración y la respuesta. Esta relación debe ser continua y reproducible a lo largo del intervalo de trabajo (43).

Robustosidad.

Según USP 23 Robustosidad de un procedimiento analítico es la medida de su capacidad para permanecer inalterado por pequeñas variaciones deliberadas en el método y proveer un indicio de su seguridad durante el uso normal (63). Robustosidad es una medida de carencia de influencias sobre los resultados, se define en USP pero no es requerida por ésta (64).

En el compendio de los procedimientos de los ensayos pueden variar enormemente las determinaciones analíticas para la evaluación de los atributos considerando esta variabilidad de ensayos, es lógica la diferencia de los métodos de las pruebas requeridas para la validación. Se mencionan sólo las categorías más comunes de los ensayos que son requeridos para la validación. Estas categorías son.

Categoría I. Métodos analíticos para la cuantificación del componente principal o principios activos (incluyendo conservadores) en productos farmacéuticos terminados.

Categoría II Métodos analíticos para la determinación de impurezas o compuestos de degradación en compuestos farmacéuticos terminados. Estos métodos incluyen ensayos cuantitativos y pruebas límite para la detección de éstos.

Categoría III Métodos analíticos para la determinación de características de ejecución (por ejemplo, disolución y liberación del fármaco de la matriz que lo contiene) (12,63)

Para cada categoría se necesita diferente información analítica. En la tabla 7 se enlistan los elementos que se requieren normalmente para cada categoría (63)

Tabla 7. Datos de los elementos requeridos para un ensayo de validación (63).

Parámetro analítico	Categoría I	Categoría II		Categoría III
		Cuantitativo	Pruebas límite	
Exactitud	Si	Si	*	*
Precisión	Si	Si	No	Si
Especificidad	Si	Si	Si	*
Límite de Detección	No	No	Si	*
Límite de cuantificación	No	Si	No	*
Linealidad	Si	Si	No	*
Rango	Si	Si	*	*
Repetibilidad	Si	Si	Si	Si

* Puede ser requerida, dependiendo de la naturaleza de la prueba específica

En el libro titulado Validación de Métodos Analíticos se muestran los parámetros a evaluar dependiendo de la aplicación del método (Tabla 8) (66)

Tabla 8. Parámetros a evaluar dependiendo de la aplicación del método (66)

Parámetro	Control de calidad	Indicadores de estabilidad		Biodisponibilidad	Revalidación del método	
		Bajas concentraciones	Altas concentraciones		Sin cambio en condiciones de operación	Con cambio en las condiciones de operación
Linealidad y precisión del sistema	X	X	X	X	X	X
Límite de cuantificación		X		X		
Exactitud y repetibilidad al 100%		X		X		
Linealidad del método	X	X	X	X	X	X
Precisión (reproducibilidad)	X	X	X	X		X
Especificidad (control de calidad)	X	X	X	X	X	X
Especificidad (estabilidad)		X	X			
Tolerancia del sistema		X	X	X		X
Estabilidad de la muestra	X	X	X	X		

Como se puede ver la validación de procedimientos analíticos es el proceso para determinar lo apropiado de la metodología para proveer datos analíticos útiles. En este proceso, la decisión sobre la utilidad del método se hace después de evaluar sus características con respecto a los datos requeridos por el problema analítico en condiciones específicas fijas (27).

El último uso de una metodología analítica es producir información suficiente a cerca de la composición de muestras específicas para resolver problemas particulares. Siempre que hayan sido validados previamente en términos generales.

Los requerimientos de manufactura para tipos particulares de datos determinan cuales métodos analíticos pueden ser seleccionados. Si el método elegido es inapropiado para la situación (por ejemplo, es más exacto que lo necesario) las mediciones analíticas pueden ser innecesariamente costosas. Recíprocamente, si la exactitud del método es desconocida, los resultados obtenidos pueden ser inadecuados o igualmente inútiles (27).

Más que una simple medida del procedimiento la validación del método es la medida de la ejecución del sistema analítico total. En otras palabras, la investigación debe asegurar que el método, instrumentos, solventes, reactivos y cada cosa utilizada durante el ensayo son adecuados para el análisis. La validación del sistema es parte de una prueba apropiada de la validación en ella, todos los parámetros son tomados en consideración en orden, para saber como se ejecutan en una prueba dada.

La sección 211.165 (e) y 211.194 (a)(2) de las cGMP's para métodos de validación específica que métodos son adoptados para un producto existente, el desarrollo debe ser verificado bajo las condiciones actuales de uso y las posteriores variaciones en la metodología existente deben ser sujetas al proceso de validación. Además, el método se establece por la USP, la AOAC (Association of Official Analytical Chemists) o algunos otros orígenes reconocidos de referencias estándar deben ser adecuadamente validadas por que nuevas condiciones de reactivos e instrumentos pueden alterar las características (27).

4.9.1 Aspectos legales del compendio de estándares en Estados Unidos.

De acuerdo con la sección 501 de la Federal Food, Drug and Cosmetic Act, los ensayos y las especificaciones en las monografías de la USP y la NF constituyen los estándares legales. Los estándares USP/NF de potencia, calidad, pureza, empaques y etiquetas son aplicables no sólo por la FDA bajo los términos de la Food, Drug, and Cosmetic Act si no también por agencias del estado tomando acciones comparables a las de la FDA por el tribunal del estado de farmacia aplicando leyes prácticas de farmacia.

La sección 501 de la Food, Drug and Cosmetic Act también indica que un fármaco se considera oficial o representa un principio cuyo nombre se reconoce en USP/NF o su calidad de pureza cae dentro de los estándares fijados. Estas determinaciones son tomadas en concordancia con los métodos prescritos en la USP/NF

En 21 CFR 211.194 (a) cGMP se requiere el uso de estos métodos para evaluar el cumplimiento de los productos farmacéuticos con especificaciones establecidas y deben satisfacer estándares de exactitud y seguridad. También 21 CFR 314.1 (f) requiere que cada ANDA contenga información satisfactoria para asegurar que la forma de dosificación y sus componentes puede cumplir con las especificaciones de USP/NF. Reconocer el estado legal de los estándares de USP y NF es esencial, por lo tanto, el compendio de métodos analíticos debe aportar datos suficientes para documentar su validación (46)

Una vez que se ha efectuado la validación del método ésta deberá documentarse emitiendo el reporte final, el cual deberá incluir los resultados y hallazgos. El reporte debe hacer referencia a todos los datos "crudos", incluyendo referencias de las bitácoras de trabajo, instrumentos empleados, cromatogramas, espectros, etc.

El protocolo debe definir cuales parámetros de validación del método son requeridos y los experimentos específicos necesarios para demostrar la validación del método. El protocolo debe contener además los criterios de aceptación para cada uno de los parámetros a evaluarse (65)

4.10 Validación de Sistemas Computarizados.

4.10.1 Definición general de sistema computarizado.

El término "Sistema Computarizado" hace referencia a cualquier sistema electrónico que maneje señales digitales y/o analógicas, los que normalmente están basados en sistemas de computadoras o equipos de control industrial. Los sistemas computarizados se encuentran en distintas dimensiones, dependiendo del fabricante son utilizados para una gran cantidad de aplicaciones. Algunos sistemas computarizados tienen diseños especiales para aplicaciones específicas, mientras que otros son de diseño general

En la mayoría de los casos, un sistema computarizado estará contenido en una categoría específica, como pueden ser PLC's (Contadores Lógicos

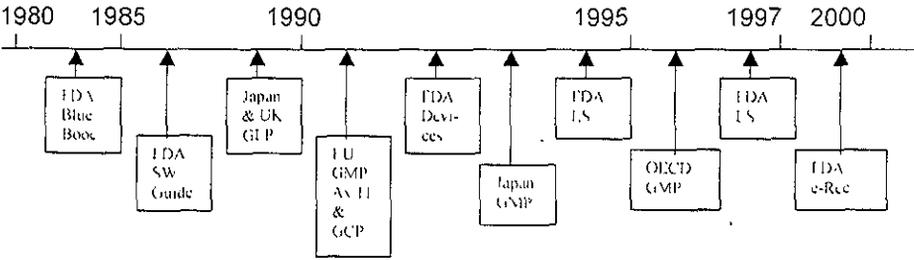
Programables), SCADA's (Sistemas de Control Supervisores y Adquisición de Datos) (22)

4.10.2 Regulaciones nacionales e internacionales y su interpretación.

Las regulaciones de sistemas computarizados comenzaron en los Estados Unidos como ya se mencionó en el capítulo 3 con la Food and Drug Administration en febrero de 1983 cuando publicaron un documento para sus inspectores titulado "Guide to Inspection of Computerized System in Drug Processing" y llegó a ser conocido como el Blue Book o libro azul por el color de su portada

Desde entonces la influencia de sistemas computarizados en todas las fases de investigación, desarrollo clínico y manufactura de productos se ha incrementado notablemente, como se puede observar en la línea de tiempo de las regulaciones. Algunas de las regulaciones más utilizadas se muestran en la siguiente figura.

Línea de tiempo de las regulaciones.



FDA Blue Book.

En 1983 surgieron las regulaciones para validación de sistemas computarizados y está enfocado a sistemas individuales y elementos de control. Se enfocó a operaciones computarizadas incluyendo sistemas de respaldo manual, verificación de entradas y salidas, monitoreo de operaciones automatizadas, alarmas, restablecimiento de fallas y sistemas de redes.

Tópicos considerados en este artículo:

- 1 Definición de los límites de operación para sistemas críticos
- 2 Procesos definidos para la aceptación de sistemas de hardware y software
- 3 Prácticas de pruebas documentadas
- 4 Procedimientos de mantenimiento para sistemas de hardware y software
- 5 Procedimientos de validación para controlar el estado de validación y las situaciones de cambio
- 6 Prácticas de seguridad para la protección de programas del sistema y sus datos
7. Operación de sistemas anulados y anulación manual en procesos controlados por computadoras
8. Mecanismos de documentación de cambios en equipos, software y la operación manual o sistemas de control que han sido anulados
- 9 Sistemas de respaldo para sistemas e información almacenada
10. Procedimientos de respuestas a alarmas y corrección de problemas producidos
11. Pasos a seguir en operaciones manuales en caso de fallas del sistema
12. Procedimientos de recuperación en caso de falla del sistema

También provee al inspector una lista de preguntas relacionadas con el hardware y el software (22).

EUGMPP Ax 11 & GCP “Guide to Good Manufacturing Practice for Medical Products-Anexo 11: Computerized System” Estas regulaciones se aplican en la Unión Europea. Enero 1992 pp 139-142

Este es el documento de validación más sencillo de entender. Es a lo más 4 páginas que cubren todos los elementos importantes del trabajo de validación utilizando un lenguaje sencillo. Enseguida se muestra una matriz de los puntos cubiertos por esta regulación.

Administración de Control <ul style="list-style-type: none"> • Principios de calidad del producto • Personal • Validación del ciclo de vida • Medio ambiente del sistema • Contrato de proveedores • Seguridad 	Seguridad del sistema <ul style="list-style-type: none"> • Asegurar calidad del software • Pruebas • Control de cambios • Procedimientos de recuperación
Integridad de Datos <ul style="list-style-type: none"> • Verificación de entradas y procesamiento • Sistemas de seguridad • Verificación de datos críticos • Integridad de datos • Respaldo de datos 	Calidad Auditable <ul style="list-style-type: none"> • Descripción del sistema • Verificación de accesos y modificaciones • Impresores y verificación de datos • Seguimiento de errores y fallas (22)

OECD GLP “Organization Economic Cooperation and Development Good Laboratory Plant”.

Este documento es un consenso publicado en París en abril de 1995, y refleja una visión común de los conceptos de validación de GLP de. La Agencia Europea para la Evaluación de Productos Médicos (EMA), la FDA y el Ministerio de Salud y Cuidado de Japón (MHW). Este documento es muy parecido al anexo 11 de GMP. Europa muestra un mayor detalle en cada concepto y proporciona más requerimientos de calidad a cubrir

Este artículo menciona los sistemas de red comentando que todos los nodos de comunicación son fuente potencial de error y pueden generar una pérdida de información o corrupción de datos, además son necesarios controles para la seguridad e integridad de los datos.

Además comenta la necesidad de realizar calificaciones retrospectivas.

Administración de Control <ul style="list-style-type: none"> ▪ Responsabilidades gerenciales ▪ Mecanismos de soporte de la validación ▪ Política gerencial ▪ Acceso al código fuente 	Seguridad del sistema <ul style="list-style-type: none"> ▪ Comunicación ▪ Evaluación retrospectiva ▪ PEO's básicos del sistema
Integridad de Datos <ul style="list-style-type: none"> ▪ Definición de tabla de datos ▪ Archivos E-data 	Calidad Auditable <ul style="list-style-type: none"> ▪ Responsabilidades de QA ▪ Registros de capacitación (22)

FDA e-Rec. "Food Drug Administration Electronic Records, Electronic Signatures".

Esta regulación se hizo efectiva el 20 de agosto de 1997 y provee el criterio que la FDA considera un respaldo electrónico como un respaldo en papel o impresión, las firmas electrónicas equivalentes a las manuscritas (22).

4.10.3 Revisión de GMP y requerimientos de documentación.

Las firmas que usan computadoras deben tener en mente varias secciones de la regulación GMP que se pueden aplicar incluyendo las secciones 211.63, 211.67, 211.101 (d), 211.180, 211.188, 211.192 y otras. Dos secciones la 211.68 y 211.180 se enfatizan por su importancia en documentación de sistemas

Sección 211.68 "Equipo Mecánico, automático y electrónico" es la principal sección que describe los requisitos para la validación de sistemas de computación. Esta sección requiere computadoras (y sistemas relacionados con la computadora) para ser rutinariamente "calibrado, inspeccionado, o revisado de acuerdo con un programa escrito y diseñado para asegurar su propia ejecución". Se requiere los requisitos escritos de las pruebas y se deben tomar provisiones para cualquier cambio (aprobarlos) La exactitud de entradas y salidas necesitan ser verificadas, tener una copia o bien un plan de seguridad alternativo y también

un sistema de seguridad adecuado. La redacción de esta sección describe lo que comúnmente es considerado como validación, pero los requisitos detallados de la documentación no se presentan.

No obstante, casi cada sección de las GMP's requiere la preparación de registros escritos de la documentación de producción y operaciones de control (incluyendo el establecimiento de un programa sólidamente científico). Si se revisa la entrada-salida de la computadora y otros pasos para asegurar que la propia ejecución se hace científicamente, y hay una documentación apropiada es poco probable que los inspectores de la FDA tengan alguna objeción. No obstante, la experiencia muestra que las firmas continúan teniendo problemas a pesar de la documentación.

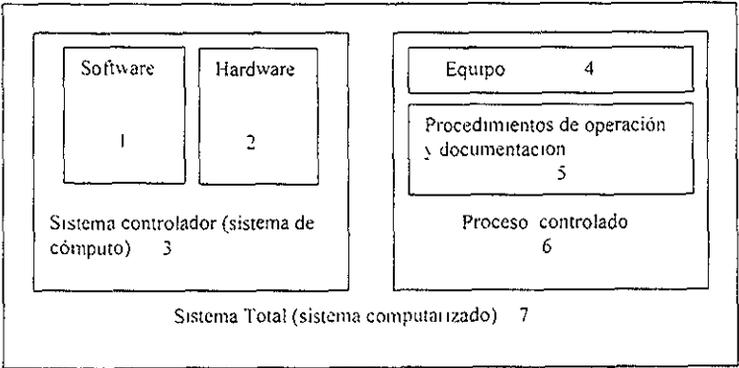
La sección 211.180 (c) menciona los registros de GMP que son mantenidos en la computadora o en formatos electrónicos. Los registros requeridos por la sección 211 deben ser útiles para autorizar la inspección hecha por la FDA (y las copias deben estar disponibles). Si los registros se mantienen en computadoras y locaciones remotas es posible satisfacer ésta sección, así como un largo registro puede ser útil inmediatamente (por ejemplo, recuperación por comunicaciones electrónicas). Esta sección de GMP involucra un número de temas desarrollados que pueden presentar controversias o problemas durante la inspección de la FDA. Se menciona este tema porque las compañías deben estar conscientes de los problemas que pueden ocurrir si los sistemas automáticos no permiten el acceso a los registros durante la inspección de la FDA (60).

El propósito del programa de validación para un sistema de cómputo es proveer evidencia documentada de que la computadora es hecha y/o es segura para el propósito que tiene. El proceso de validación es la medida para asegurar las propiedades para su uso (incluyendo características de seguridad, identidad, potencia, calidad, pureza y eficacia) del producto manufacturado. En el caso de las computadoras-controladoras de proceso, ambos el controlador del proceso y el controlador del sistema de cómputo necesitan ser validados. Cuando las computadoras son usadas para procesar datos relacionados con la manufactura o aseguramiento de calidad del producto, serán apropiados para validar el sistema

de cómputo involucrado. De este modo la validación de sistemas de cómputo es una medida tomada para asegurar que la función del software y el hardware son diseñados adecuadamente y que el proceso está bajo control, o los datos son procesados como se pretende.

Es importante reconocer las diferencias entre un sistema de cómputo y un sistema computarizado. El sistema de cómputo es el hardware, software y periféricos relacionados utilizados en la ejecución de una tarea. El término sistema computarizado se refiere al sistema ya controlado, así como al sistema controlador. En otras palabras el sistema computarizado es el total y el sistema de cómputo es un elemento de ese total. Las distinciones entre los tres (el proceso, el sistema de cómputo usado para controlar el proceso y el sistema computarizado) se explica con gran detalle en la figura 9. La validación de los datos se interrelaciona, y esto frecuentemente es necesario para especificar cual de estos datos se debe dirigir en situaciones específicas (48).

Figura 9. Terminología de una prueba de validación para un sistema computarizado (IQ= Calificación de la Instalación, OQ= Calificación Operacional) (48)



1. Prueba del software. La prueba del software es totalmente sujeta a él mismo y amerita consideraciones detalladas. Suprimir de fallos y la verificación del

diseño están relativamente cercanas y deben probablemente llevarse a cabo al mismo tiempo

- 2 IQ, OQ, calibración El hardware, el cual incluye los periféricos, controles, instalaciones eléctricas, etc., el mismo presenta una prueba sencilla y es cubierta usualmente con la fase de prevalidación (calificación), una fase del programa de validación.
- 3 Prueba del sistema de cómputo En un sistema computarizado, el sistema de cómputo es el controlador del sistema, y es el sujeto fundamental de la validación de un sistema de cómputo. Obviamente, la validación del sistema de cómputo es sólo parte del trabajo.
- 4 IQ, OQ, calibración. Componentes semejantes al hardware, componentes del equipo del proceso existente controlado se presentan ellos mismos para definir fácilmente las pruebas y tareas usualmente cubiertas con la prevalidación o fase de calificación del programa de validación
- 5 Definición del proceso El procedimiento de operación y documentación de sistemas del proceso existente adecuadamente controlados y se refiere a los componentes del software del sistema controlador
- 6 Validación del proceso. La validación del proceso controlador es llamada validación del proceso y se aplica al laboratorio o situaciones de manufactura.
- 7 Validación del sistema computarizado total. El proceso computarizado controlado (sistema computarizado) representa el sistema total y se prueba normalmente al final, después de que sus componentes han sido probados verificados y/o validados (48).

Otro concepto importante que debe ser explicado brevemente es la modularización, la cual es el método del diseño de los sistemas. La mayoría de los sistemas de cómputo pueden dividirse fácilmente en módulos y agruparlos de acuerdo a diversas características, cualquiera de las cuales puede ser considerada aceptable para el propósito de la validación. La justificación para la modularización es ésta: subdividir el concepto del sistema en módulos discretos o unidades, ayuda a la clarificación de la comunicación. Esta medida de varios módulos no necesariamente deben ser los mismos: El propósito es subdividir el

sistema en unidades las cuales se puedan analizar individualmente. Las ventajas son que para un módulo pequeño es fácil definir su propósito y determinar su propio trabajo, del otro modo, cuando hay varios módulos es difícil de dividir e identificar y el esfuerzo es mayor para establecer la función del sistema integrado (48)

Un punto clave en el concepto de validación de sistemas de cómputo presupone otra definición de GMP medidas de aseguramiento de la calidad éstas también toman lugar y son eficientemente utilizadas para proteger las propiedades del producto final. Estas medidas incluyen, pero no están limitadas a las siguientes:

- ◆ Disposición para asegurar la calificación del personal
- ◆ Programas de instrucción para el personal
- ◆ Controles para el recibo, almacenamiento y uso de materiales
- ◆ Calificación del proveedor
- ◆ Disponibilidad del equipo adecuado e instalaciones de almacenamiento

4.10.4 Algunos conceptos de validación.

El programa de validación de sistemas de cómputo puede ser descrito en cuatro fases secuenciales:

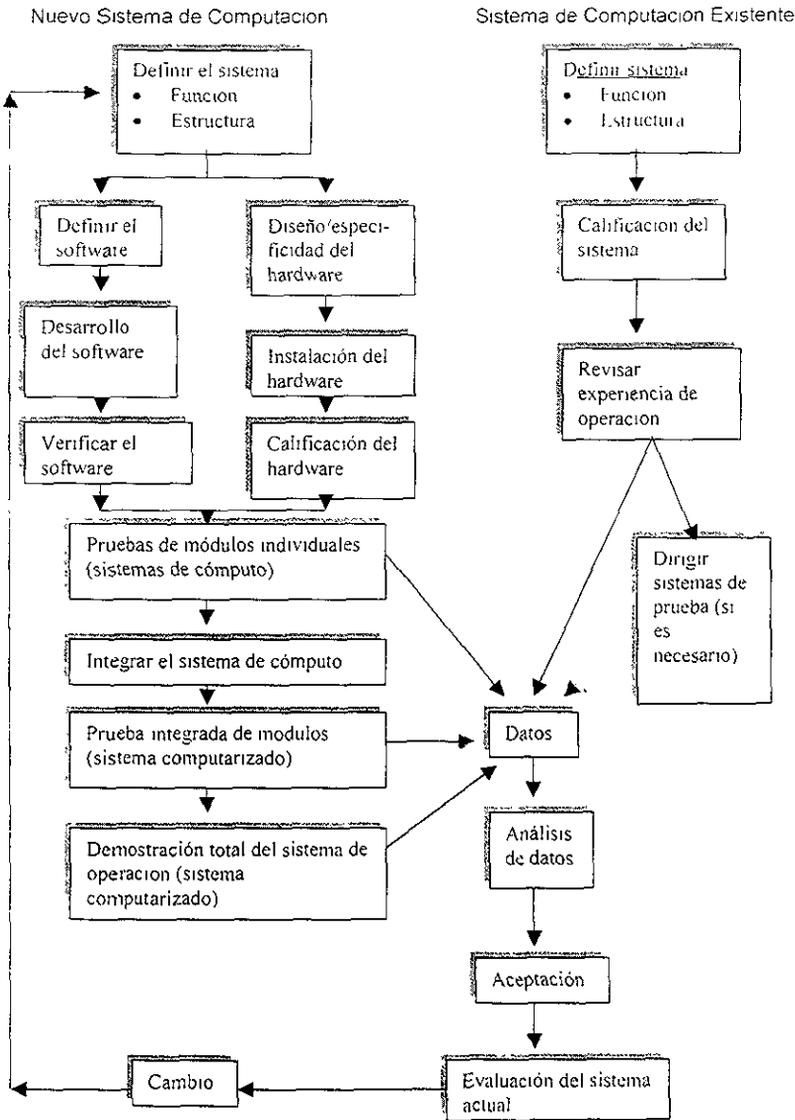
- Precalificación (especificaciones y diseño)
- Calificación (instalación y prueba operacional)
- Validación (prueba)
- Evaluación actual

Antes de describir estas fases veremos algunos conceptos

Enfoque del ciclo de vida. En concepto de validación puede ser considerado usualmente el enfoque del ciclo de vida. Es inherente en este planteamiento la prueba funcional del hardware y el software basados en las ejecuciones específicas. Para un sistema nuevo, el ciclo de vida existe en el punto de la definición inicial, en el diseño y al final con la terminación del uso del sistema. Este debe ser conocido no obstante que, para muchos sistemas de computación

comúnmente en operación los requisitos para la validación de sistemas fueron definidos y generalmente aceptados. Para estos sistemas la validación puede ser considerada para empezar con la definición común del sistema. Los datos de validación pueden entonces ser obtenidos retrospectivamente. La figura 10 muestra el diagrama del ciclo de vida para la validación de procesos para ambos sistemas nuevos y existentes. Algunos de los términos asociados con el enfoque del ciclo de vida se dirigen en general a las categorías de calificación, validación y evaluación global, esto se ilustra también en ésta figura (48)

Figura 10. Enfoque de vida de validación (48)



Plan de validación. En una planta farmacéutica, existe una gran variedad de sistemas computarizados, desde sistemas para administración de recursos humanos y financieros hasta los de control de procesos. Esto es tan crítico que, antes de la validación de cada sistema individual, se debe desarrollar un plan maestro de validación para la planta. El primer paso es para entender y definir el propósito y función de éstos sistemas computarizados, y la razón de porqué estos deben ser validados (22)

Por esto el plan de validación debe ser preparado, revisado y aprobado. Este plan debe describir los sistemas que pueden ser usados para establecer que cada módulo del sistema cumple con su propósito y que todos los módulos pueden ser propiamente integrados. El plan también debe definir cuales partes de la validación total son cubiertas por la calificación de la instalación, con la calificación operacional. Y por el protocolo de validación.

Adicionalmente a estos puntos mencionados en la sección de calificación, las siguientes áreas deben tomarse en cuenta:

- ❖ Identificación de quién es el responsable para ejecutar cada parte del plan
- ❖ Desarrollo de listas de los diagramas necesarios y otros documentos pertinentes que definen el sistema, que defina los módulos del sistema y que identifique las funciones del sistema
- ❖ Verificación del desarrollo del software, los estándares son útiles, adecuados y seguidos consistentemente
- ❖ Identificación del sistema computarizado, del cual es parte el sistema de cómputo, además de una descripción de cómo se realizan la validación del sistema de cómputo y la validación del sistema total interrelacionado
- ❖ Desarrollo de planes de acción para establecer evidencia documentada de que cada segmento o módulo puede ejecutar su función realmente
- ❖ Utilidad del cambio de control de sistemas a través del ciclo de vida
- ❖ Revisión detallada de los procedimientos de emergencia y recuperación para el sistema de cómputo hasta proveer evidencia de que el sistema de computo puede continuar con su propósito aun después de la recuperación del fallo del sistema

El procedimiento de recuperación justamente menciona y también puede describir como la recuperación puede afectar el sistema. Este procedimiento establece que durante la transición entre la falla y la recuperación no pueden ocurrir acciones involuntarias por el sistema de cómputo. En otras palabras, estos procedimientos prometen asegurar que el sistema vuelve a un estado apropiado de control. Se sugieren los siguientes documentos como evidencia de que los procedimientos de apoyo y recuperación son adecuados:

- ◆ Enlistar la rutina del procedimiento de emergencia así como instruir y familiarizar al personal con el procedimiento
- ◆ Identificar los documentos y el método usado como almacén utilizado, así como la buena localización del medio
- ◆ Documentos del listado del personal responsable para determinar la extensión de la falla del sistema y para iniciar la recuperación del sistema y/o plan de recuperación
- ◆ Lista de los procedimientos usados para ejecutar el plan de emergencia, recuperación y capacidad de transferencia de datos (48).

Definición de Sistema. Definir el sistema de cómputo en su propia perspectiva es un paso preliminar importante en el proceso de validación. El sistema de cómputo varía en medida, funciones y complejidad. Por ejemplo, un sistema de cómputo usado para el manejo de datos puede representar el sistema total que será validado, considerando un sistema de cómputo usado para controlar una operación automatizada es probable que sea tratado como un módulo o subsistema del proceso global. En el último caso la validación de un sistema de cómputo puede ser uno de los segmentos de un largo programa de validación.

El enfoque apropiado de la validación depende en gran medida del tamaño, complejidad y función del sistema. Aunque sistemas pequeños pueden ser validados satisfactoriamente usando pruebas simples, los sistemas grandes y complejos (o bien esos los cuales tienen una función más compleja) deben seguir un enfoque más riguroso, es decir, igual al concepto del ciclo de vida descrito anteriormente.

Un enfoque para definir el sistema de cómputo es el siguiente

- Identificar cuál es el propósito del sistema de cómputo
- Subdividir el sistema de cómputo en módulos manejables
- Definir cómo se interrelacionan los módulos, en otras palabras cómo interactúan
- Identificar el propósito de cada módulo (48).

4.10.5 Precalificación.

Una vez que la decisión para proveer un sistema computarizado se ha tomado, un grupo se reúne para implementar un plan de desarrollo global. Se definen los requerimientos del sistema para el hardware y el software incluyendo, procedimientos de seguridad y emergencia, formatos de reportes, operador de interface, etc. Esta información se usa al principio de la documentación para saber que otras disciplinas pueden estar involucradas en el establecimiento del sistema. Durante la fase de diseño, los detalles del hardware y del software y las especificaciones se desarrollan, se definen previamente los requerimientos del sistema y se prepara la definición. Un término mayor en la fase de diseño incluye la preparación de los requerimientos funcionales, seguidos por un diseño general y concluye con la generación del diseño detallado (48).

4.10.6 Calificación.

Esta fase consta de dos componentes: calificación de la instalación y calificación operacional. La calificación de la instalación (IQ) consiste en proveer evidencia documentada de que todos los aspectos clave de la instalación del hardware (ya que esta etapa sólo pertenece al hardware) se ajustan apropiadamente a códigos del diseño aprobado y a las recomendaciones de manufactura que han sido consideradas (33). Por ejemplo en el caso de un sistema nuevo se deben ejecutar las siguientes tareas durante IQ:

- Confirmación de la continuidad de la instalación eléctrica hacia los periféricos, sensores y servicios controladores
- Verificar que haya conocimientos básicos adecuados
- Verificar que los niveles de señal sean apropiados
- Determinar que el ruido eléctrico en las líneas de señales este por debajo del umbral de entrada
- Evaluar la protección eléctrica
- Determinar que haya las condiciones adecuadas de la línea de poder
- Identificar números consecutivos, números de modelo y otra información clave
- Concluir pruebas de diagnóstico de los componentes
- Verificar que los límites del medio ambiente especificados por el vendedor puedan ser mantenidos (48)

Los resultados de esta revisión deben ser documentados ya que estos registros forman parte del paquete de documentación para la validación (33)

Calificación operacional (OQ) Consiste en proveer evidencia documentada de que el sistema de cómputo o subsistemas trabajan dentro de todos los rangos de operación (33). Las tareas siguientes, entre otras, se deben considerar apropiadas:

- ♦ Ejercicio de que los sensores y elementos de control puedan hacer una ejecución correcta
- ♦ Revisar que el rango y polaridad de cada señal sea la correcta
- ♦ Confirmar la información de las respuestas en el estado del equipo
- ♦ Probar que el software cumple con su propósito (48)
- ♦ Los componentes que requieren calibración deben ser identificados y calibrados
- ♦ Si el software es modular, cada módulo debe ser probado para su operación adecuada y los módulos deben entonces ser combinados y probados como una unidad

Si los datos de prueba fijos simulados han sido desarrollados, ellos pueden ser usados en este punto para la calificación (33).

Los resultados de los puntos anteriores deben ser totalmente documentados (48) ya que forman parte del procedimiento de validación (33)

En el caso de un sistema existente con una historia de operación adecuada y demostrada, algunos de los ejercicios OQ pueden ser considerados redundantes y en consecuencia pueden ser omitidos (48)

4.10.7 Validación.

Esta fase consta del desarrollo del protocolo de validación y del desarrollo de los pasos de validación (33)

El protocolo de validación es la descripción del plan de acción a seguir para establecer que el sistema computarizado cumple con su propósito (33) Este protocolo se ejecuta cuando la fase de calificación ha sido concluida (46) El protocolo debe resumir la disponibilidad y localización de todos los datos de prevalidación obtenidos durante la fase de calificación (33) Todas las medidas descritas en esta sección se aplican al sistema computarizado entero, al proceso controlado o al sistema controlador. Esto se mencionó antes, estas distinciones se explican con gran detalle en la figura 9 (48)

Un protocolo típico de validación contiene los siguientes elementos:

- ◆ El número de corridas requeridas para demostrar que el sistema reproduce la ejecución de cada función como se espera
- ◆ Aceptación del criterio para cada función
- ◆ Definición de límites operacionales dentro de los cuales se espera que el sistema opere y contra los cuales se debe ejecutar la prueba de validación
- ◆ Descripción de documentación de cuántos cambios del sistema y/o módulos pueden ocurrir durante el estudio de validación, incluyendo una evaluación, del efecto de cada cambio
- ◆ Descripción de las medidas usadas para promulgar la aprobación, suplementos y/o cambios en el protocolo si se requieren (48).

El protocolo también debe especificar quién es el responsable para cada parte de la validación. Además la referencia debe ser hecha de acuerdo a cualquier actividad de postvalidación.

En el caso del control de procesos, varios lotes del producto son manufacturados, y relativamente una gran cantidad de pruebas se llevan a cabo. Algunos atributos de calidad, tales como esterilidad, pueden ser determinados para aplicar la validación en los métodos de pruebas físicas y químicas para muestras representativas de muestras o materiales tomados como puntos clave durante todo el proceso no aséptico. Este tipo de pruebas se usa para evaluar los medios de control del sistema (como es la computadora y el sistema controlador del proceso).

En el caso de sistemas de laboratorio, la validación consiste de una exhaustiva evaluación de los resultados obtenidos por el sistema computarizado. Estos resultados se comparan con pruebas hechas manualmente para un sistema previamente validado, o los resultados obtenidos bajo condiciones similares y saber si son correctos. Para el almacenamiento de datos y sistemas de reintegración, la comparación se debe hacer entre datos que entren y salgan de la computadora. Esta comparación se hace para asegurar que los datos son almacenados y reintegrados con completa seguridad y de manera reproducible bajo condiciones que simulen cualquier rango probado y aceptado para el sistema.

Los datos generados durante esta etapa de la validación también deben ser retenidos como parte de la documentación de la validación. En muchos casos esto puede ser prudente para especificar que la validación procede de un extenso periodo durante el cual se establece una gran base de datos bajo condiciones planeadas y no planeadas. En el caso de las condiciones planeadas, las variables del proceso del laboratorio pueden exceder el rango aceptado, en este caso se necesita una investigación especial. Si el producto o los datos obtenidos bajo estas condiciones muestran que pueden ser aceptados, esto puede propiciar la ampliación del rango de aceptación (33).

En la ejecución del protocolo de validación, cada paso debe seguirse de acuerdo a los métodos predeterminados y los datos deben reunirse. Los datos son

después analizados y los resultados se evalúan, documentan y resumen. Cualquiera de los reportes o resúmenes de las conclusiones se presentan para una aprobación formal (48).

4.10.8 Evaluación actual.

Para continuar con la evaluación del sistema de validación se requiere que cada cambio sea autorizado, evaluado y documentado, cualquier cambio en el sistema, conduce a una revisión periódica del sistema de validación, y un sistema de seguridad que debe especificar las medidas a seguir (33).

Para preservar el estado de validación de un sistema de cómputo, deben ser implementados mecanismos de revisión, estos pueden facilitar cualquier cambio significativo en el sistema, para ser reconocido y dirigido prontamente. Esta revisión puede aplicarse al equipo, procedimientos de operación estándar, aplicación del software o cualquier aspecto del sistema que potencialmente mantiene su estado de control y por lo tanto su validación.

Los cambios del software deben ser calificados sólo individualmente siguiendo los estándares desarrollados y aprobados para el software, los cuales deben ser establecidos para cada firma, basados en sus propias necesidades. Los procedimientos del cambio de control deben incluir la disposición para incorporar una versión de un nuevo programa, siempre que un cambio ocurra debe ser registrado (48).

Posteriormente el registro del cambio debe ser retenido, registrar quien autoriza el cambio, que cambio es, que pruebas se hacen, quien hace el cambio y cuando se propone el cambio dentro de la operación. El número de versión de las especificaciones del programa o módulo debe ser actualizado y registrar la acción en el diario del software. Si es posible debe ser mantenido un listado cronológico de cambios de cada programa y el encabezado del programa, indicar que cambio fue hecho, quien hizo el cambio, cuando fue hecho y cuando se pone en efecto. Normalmente si el cambio involucra sólo uno o algunos de los programas o módulos aislados, sólo los módulos involucrados necesitan ser recalificados. Si los

cambios son extensivos, entonces puede ser necesario conducir una recalificación parcial o completa o bien una revalidación del sistema computarizado entero (33)

Un segundo componente de la evaluación actual del sistema computarizado es una revisión periódica, FDA recomienda que ésta revisión se realice mínimo una vez cada año para determinar si hay una degradación gradual del sistema y si es resultado del efecto acumulativo de pequeños cambios o de la degradación gradual de ciertos mecanismos o componentes electrónicos. Si durante el año, se realiza una revalidación extensiva, la revisión anual puede ser retardada por un periodo que no exceda un año de la revisión previa. La revisión anual sirve como prueba de la ejecución del sistema, pero no es revalidación

Un tercer componente de la evaluación actual es un sistema de seguridad, el cual es un factor extremadamente importante en el diseño y uso de tal sistema. Es prudente una descripción de la implementación de medidas de seguridad (33) Por ejemplo, se deben proveer alarmas y mensajes de error, las medidas deben ser diseñadas para proteger al sistema de computo contra las siguientes acciones.

- ◆ Acceso no autorizado
- ◆ Cambios no autorizados
- ◆ Deterioro, alteración, pérdida o daño de datos, al software o hardware por factores ambientales (48).

4.10.9 Validación de sistemas existentes.

La Guide to Inspection of Computerized Systems in Drug Processing de la FDA describe que un investigador de la FDA es instruido para pedir cuando inspeccionar un sistema computarizado involucrado en un proceso gobernado por cGMP's. Muchas firmas habían desarrollado e instalado sistemas computarizados para la manufactura de medicamentos y funciones de laboratorio antes de la emisión de esta guía en 1983. Aunque estas firmas pueden tener un seguimiento, el procedimiento propuesto después por la FDA para el desarrollo y uso de

sistemas computarizados, generalmente les falta un protocolo de validación formal o documentación adecuada de esos sistemas

Los creadores de nuevos sistemas pueden intentar simular estas experiencias sólo a través de una prueba extensiva predictiva. El procedimiento de validación puede tomar ventaja de esta riqueza de experiencia histórica para una revisión apropiada de los productos y de la predicción de datos por el sistema. Esta revisión puede proveer suficiente evidencia de que el sistema cumple con su propósito de forma segura y reproducible

Sólo esos productos y obtención de datos con el sistema de configuración son elegibles para su revisión. La experiencia reunida de estas configuraciones previas en algunos casos, puede ser usada como evidencia. Esta revisión por su puesto es la validación retrospectiva

La atención se debe enfocar al rango operacional y/o a la provisión de un rango aceptable para el manejo de cada variable. Para un rango que no ha sido adecuadamente validado, cualquier extensión del rango probado y aceptado después de que el actual es puesto en práctica no es válido. Si ambos proveen un rango aceptable deben ser establecidas condiciones experimentales o extensiones, después de ese límite deben ser nuevamente validados

Posteriormente, el protocolo de validación para un sistema existente debe proveer una explicación para cualquier documento perdido. En muchos casos la calificación se puede realizar pero los datos relevantes no son documentados. En otros casos, los datos pueden ser guardados pero después no están disponibles. Muchos de estos datos generalmente pueden ser obtenidos en el curso normal de eventos con el mínimo esfuerzo. Muchos sistemas incluyen planes para varias revisiones periódicas que pueden ser recolectadas mediante un plan organizado que suplemente el programa de validación.

El archivo de validación para sistemas existentes debe incluir, como mínimo, los siguientes documentos:

- El protocolo de validación
- Una descripción general del sistema

- Un diagrama de bloque del hardware, incluyendo periféricos, sensores y dispositivos controlados
- Una lista de programas
- Un diagrama de un sistema lógico, o su equivalente, mostrando como se interconectan los programas, que información se transfiere entre ellos y como se genera esta información
- Configuraciones comunes para el hardware y software
- Una revisión de los diarios históricos de los componentes del hardware (incluyendo identificación única) y programas del software (incluyendo el número de la versión)
- Documentación de los datos usados y la racionalidad para su uso en la demostración de que el sistema cumple con el propósito para el cual fue creado
- Una lista de rangos y límites para variables de operación
- *Un cambio formal en el procedimiento de control*
- Manuales de uso común
- Registro de instrucción del operador
- El procedimiento para una revisión anual (33).

4.10.10 Validación del hardware y el software.

Ahora se discutirán los elementos claves para validar el hardware y el software desde la perspectiva de la FDA. Estos elementos reflejan el pensamiento común de la FDA en la validación de sistemas de computo.

En general cinco áreas principales se deben considerar en la validación del hardware y el software.

- Definir la tarea que será ejecutada de acuerdo a la capacidad del sistema de cómputo
- Identificar los límites operacionales del sistema e incorporar esos límites en los procedimientos de operación estándar
- Probar el sistema

- Preparar la documentación
- Establecer sistemas para detectar el cambio y precipitar la revalidación

Ahora examinemos estas cinco áreas para el hardware y el software por separado (37).

Hardware.

Definir la tarea El primer paso en la validación del hardware es definir la tarea que debe efectuar (por ejemplo, el monitoreo y el ciclo de esterilización con vapor) y la coincidencia del hardware y de todos sus elementos con la tarea. Este proceso involucra la evaluación preliminar de la calidad de los materiales, equipo de ejecución y seguridad, que sean buenas la configuración del sistema, su capacidad y cualquier requerimiento del medio ambiente

Observar la configuración del sistema debe ser identificado el mayor de los elementos necesarios para la tarea. Esos elementos incluyen.

- ◆ Dispositivo de entrada/salida de los sensores, teclados, visualización de la pantalla (CRT's) e impresora
- ◆ La unidad de procesamiento central (CPU) y cualquier coprocesador
- ◆ Requerimientos de memoria incluyendo el tamaño del dispositivo de almacén para cintas, disco duro/flexible
- ◆ Interfaces especiales del hardware, tales como la conversión de la señal analógica/digital

Si el control del proceso está distribuido entre varias computadoras, la configuración del sistema (por ejemplo, punto a punto, asterisco, etc.) deben ser identificados. Esta identificación es de especial importancia si se pretende que una computadora en el sistema tome el control sobre el proceso, esto es importante porque si hay una falla involuntaria en el sistema se puede identificar y el proceso puede volver al control.

También se observa la capacidad del sistema, la atención debe concentrarse en el hardware y la necesidad para la recolección de datos. Por

amplio el número de sensores, el número de canales de datos, etc. También es importante considerar la velocidad de captura de datos

Los requerimientos ambientales deben ser evaluados para definir su tarea y luego sobre el software, se debe evaluar la influencia de la humedad, polvo, temperatura, vibraciones físicas (37)

Identificación de límites Antes de que la evaluación pueda comenzar, se deben establecer las especificaciones y límites operacionales requeridos por el sistema. Este paso preliminar asegura que el hardware puede ser ejecutado para las funciones pretendidas y además asegura que no es afectado por los puntos mencionados anteriormente. La configuración del sistema debe ser especificada, incluyendo la interface de los componentes del sistema, es decir, cual pieza del sistema se comunica con cual. El conocimiento de los límites operacionales es necesario para su validación y es útil en la implementación de la adquisición de los componentes del sistema. Este conocimiento puede ayudar a prevenir el uso de componentes con límite, ya que estos componentes estarán bajo estrés constante durante la operación. Con el establecimiento apropiado de las especificaciones del sistema, los componentes y límites operacionales, se constituye un inherente factor de seguridad para que el sistema pueda cumplir su función fácilmente (18).

Pruebas. El siguiente paso en la validación del hardware es la prueba. Las pruebas y retos se deben hacer para cada parte importante del sistema (37)

Se deben establecer los procedimientos para las pruebas del hardware y los resultados de las pruebas deben ser documentadas y formar parte del paquete de validación. Los métodos de las pruebas usadas deben ser diseñados para asegurar que los sistemas satisfacen especificaciones y pueden operar con seguridad dentro del medio ambiente de operación establecido (18).

Primero, las condiciones de pruebas deben cubrir el rango de las condiciones de operación: el hardware debe ser probado por ejemplo en condiciones de calor y frío (37). Por esto se aplica un enfoque conocido como prueba del peor caso. Esta prueba no necesariamente implica pruebas en el punto en que el sistema falle o pruebas fuera de los límites especificados para el sistema o componentes definidos desde su fabricación. En lugar del peor caso se pueden

aplicar pruebas solo fuera de los rangos de límites de operación que son establecidos por el usuario (18)

Segundo deben repetirse pruebas individuales para demostrar que los resultados son consistentes y exactos, otras pruebas adicionales pueden ser necesarias para identificar y limitar causas de variabilidad. En general, se debe hacer un mínimo de tres repeticiones para cada prueba (37)

Tercero, pruebas en la línea del hardware bajo las condiciones de producción, esto es necesario para demostrar la facilidad con la cual puede ser usado. Las simulaciones también se pueden realizar para emular el uso de modelos del software en el proceso actual (37)

Documentación. Es crítico que el sistema sea totalmente documentado desde su origen. La documentación no debe ser recabada con el sólo propósito de mostrarla a un investigador de la FDA y comprobar que es un buen diseño, el primer propósito de la documentación es facilitar la comunicación entre los que usan el sistema, lo mantienen y los que implementan cambio en el mismo. Estos individuos deben conocer que se ha hecho y porque. Además de que la documentación hace más efectiva la operación del sistema, más fácil, menos costoso y menos propenso al error (18).

Revalidación. El elemento final en la validación del hardware es la implementación del sistema para asegurar la revalidación oportuna. La revalidación se debe conducir siempre que haya un cambio significativo en el hardware, como reconfiguración de redes, instalación de nuevos microprocesadores, modems, impresoras, etc o diferencias en el equipo del proceso de medicamentos (como válvulas, bombas, etc) si éstos están bajo control o la vigilancia de la computadora (37).

Cada cambio debe ser evaluado y sus efectos sobre el sistema deben ser determinados. La revalidación no necesariamente se ejecuta bajo el proceso entero de validación otra vez. Si el sistema se entiende bien la revalidación puede validar solo el cambio y las porciones del sistema que son afectadas por el cambio (18).

Software.

Aunque la validación del software parece una causa más corriente a la validación que la validación del hardware, el propósito y principio de la validación del sistema es aplicable a ambos. No obstante el software exhibe diversas cualidades que no tiene el hardware ni otros sistemas mecánicos (18)

Definición de la tarea. La validación del software involucra los mismos cinco elementos discutidos anteriormente. Primero identificar la tarea del programa, la ejecución del software y sus atributos se identifican. Contar con entrada y rangos limitantes, la manipulación de la entrada y salida se debe especificar. Además, el software debe ser descrito, así se sabrán las limitaciones, por supuesto debe ser compatible con la entrada y salida de los dispositivos. Por ejemplo, si el programa será utilizado para generar el registro impreso en papel de la producción de un lote, la consideración dada debe ser para tomar una decisión del tipo de entrada del dispositivo (sensores, teclados, lectores de código de barras, etc.) dependiendo de la entrada puede ser alfabético o numérico o ambos, el máximo número de lotes por componente del fármaco, el número de caracteres por campo de entrada (tales como la longitud o número de lote u otra designación), el método con el cual la computadora puede ser hecha, y el uso de imprimir códigos de control los cuales son compatibles con la impresora seleccionada (37)

Identificación de límites. En el segundo paso, se deben identificar e incorporar en los SOP's los límites operacionales del software. El medio ambiente de trabajo del software debe ser identificado incluyendo el sistema de operación de la computadora (y su compatibilidad con el software), el lenguaje de programación, programas auxiliares y archivos de datos. Las limitaciones del hardware también deben ser consideradas, incluyendo la configuración de periféricos, asignaciones lógicas a los dispositivos y especificaciones de interface.

Las limitaciones del programa son extremadamente importantes ya que las limitaciones operacionales del software necesitan ser identificadas. Específicamente, se debe conocer el rango de variables, es conveniente ésta disposición para el manejo de entrada de variables que caen fuera de límites (por

ejemplo, alarma o dirección de rutina) La omisión de la entrada de valores, cualquiera, debe ser identificado y medir los efectos causados al programa (37)

Pruebas Cuando se ejecuta el código se deben encontrar atributos de ejecución definidos. Las pruebas deben ejecutarse sobre un extenso rango de las condiciones de la producción actual y deben incluir las condiciones del peor caso cerca de los límites operacionales. El programa debe mantener el mismo grado de exactitud sobre el rango entero de variables, el software se debe ejecutar consistentemente bajo varias velocidades del proceso, volumen y frecuente adquisición de datos, y múltiples condiciones de alarma. Si el programa contiene pasos de transferencia condicional, cada camino dinámico se debe probar. Además todos los programas opcionales deben ser mostrados o ejercitados (37)

La prueba debe incluir los métodos con los cuales las pruebas de entrada/salida (I/O) del programa son revisados y la capacidad del manejo de errores. La revisión de I/O son rutinas del programa que aseguran que el programa sólo acepta entradas y salidas válidas y da sólo resultados válidos. Los errores manuales de procedimiento determinan la respuesta del programa a tales errores e incluyen el procedimiento para notificar al operador que ha ocurrido un error, intentar la corrección del error o ejecución de algunas acciones planeadas alternativas (17).

Un método útil para probar el software, especialmente la rutina computacional, involucra la rutina seguida del problema que tenga una solución exacta y conocida y comparar la solución con la respuesta del software. Es importante que algunos segmentos del programa sean probados individualmente y los atributos específicos del programa deben ser fáciles de localizar en los segmentos del programa. Por ejemplo, el cálculo de valores F_0 deben ser fáciles de localizar, es decir se debe encontrar el algoritmo.

Las pruebas del software deben ser repetidas en un número suficiente para asegurar la exactitud y consistencia de resultados. Generalmente se deben efectuar un mínimo de tres corridas. Las pruebas serán conducidas en línea para determinar los efectos en las condiciones actuales de la planta (37)

Preparación de la documentación Sin importar el enfoque del ciclo de vida del sistema a si algunas otras medidas son usadas, las plantas y la documentación de procedimientos para el desarrollo y uso de todo el software deben estar disponibles para que un inspector de la FDA los examine. Esto ahora será evidencia de que la documentación cumple todas las facetas del desarrollo del sistema y su uso (18)

Un protocolo escrito debe resumir como se desarrolla el software, sus estándares apropiados y sus procedimientos estándares de operación. Un programa de documentación debe incluir el lenguaje del software, un listado de origen que incluya a través de una explicación como cada segmento del programa *relata su función y equipo, guías de uso con comentarios, y una explicación de cómo se procesan los datos, cálculos de ingeniería, computación, ecuaciones, algoritmos de control, cualquier ecuación lógica que inicie las acciones de control del proceso, etc*

La documentación incluirá también resultados de pruebas expresadas en términos significativos. Esta documentación *identificará cada responsable de la validación, la redacción del protocolo, pruebas, revisión y aprobación de la revisión del software (37).*

Revalidación Se iniciará la revalidación del software cuando se haga un cambio significativo en el código externo de subrutinas o programas funcionales *además del manejo de datos, bases de datos, o el sistema operativo de la computadora. Cambios en los parámetros del proceso (como tiempo, temperatura o secuencia) pueden provocar un triple efecto durante todo el programa, es por esto que se debe revalidar el software si los parámetros no cuentan para el programa. Cambios en el hardware tales como el uso de diferentes equipos en el proceso de medicamentos o periféricos de la computadora o reconfiguración del sistema de cómputo también precipitarán la revalidación (37).*

4.10.11 El sistema de emergencia.

Un tópico que frecuentemente trae discusiones entre la FDA y la industria es la existencia de un manual de emergencia para sistemas automatizados. FDA no requiere a los fabricantes la existencia de un manual de emergencia. No obstante, los fabricantes farmacéuticos requieren que haya un procedimiento planeado para situaciones en las cuales el sistema siga un sesgo. Este procedimiento incluye un procedimiento manual de emergencia, el sistema manual debe ser documentado y evaluado. Los operadores deben entender que ellos son importantes para evitar el fracaso del sistema. Ellos deben ser capaces de determinar en que etapa del proceso ocurrió la falla y también deben ser capaces de responder apropiadamente. Una instrucción periódica sobre estos operadores es prudente por que si el sistema falla esto ocurre raramente, los operadores pueden actuar adecuadamente (18)

4.10.12 cGMP's y la computación.

Mencionaremos algunas secciones de las cGMP's que regulan la validación de sistemas computarizados.

El hardware debe estar localizado adecuadamente para facilitar las operaciones y para poder cubrir los programas de mantenimiento y calibración (CFR 211.63, 68)

El software observará registros o POS's y se aplicarán las siguientes regulaciones:

1. La entrada y salida debe ser revisada para exactitud en una vía que provee una sólida seguridad de su exactitud (211.68). Determinar el grado y naturaleza de la firma de revisión de entrada-salida, ya que las entradas son *corregidas para prevenir errores*. Determinar el error de procedimiento de manejo, incluyendo registros, verificación de errores, verificación de correcciones, y permite no aumentar errores (incluyendo, registros requeridos no autorizados)

1. Deben existir copias de seguridad de los archivos de entrada de datos exactos y seguros (211.68) Informarse que sistema de seguridad se usa y como se protege
3. El sistema computarizado debe generar registros los cuales contengan toda la información existente requerida y contenida (211.180-198).
4. La exactitud de la entrada, salida y datos de la computadora deben ser seguras (211.68)
5. Los registros requeridos por las regulaciones deben ser accesibles para las firmas es parte de una inspección autorizada y se sujeta a una copia bajo condiciones razonables (211.180)
6. Los registros pueden ser originales o copias certificadas, esto también se aplica a medios electrónicos o magnéticos (211.180)
7. Retención de registro de requisitos (211.180)
8. Los programas de cómputo deben ser accesibles como parte de una inspección (FD&C Act, sección 704 (a)). Los factores que llevan a moderaciones están incluidos. Pero FDA no tiene derecho a revisar programas que estén protegidos por derechos de autor y licencia del vendedor
9. Revisión periódica de un registro puede involucrar la colección computarizada y dirigirse al análisis de los datos que serán revisados (211.180)
10. Revisión de los registros del lote antes de liberarlo para que la distribución pueda ser dada por medio de un reporte excepcional computarizado que ha demostrado que mínimamente es comprensible, exacto como una revisión anual. El registro del lote puede ser retenido, o bien porciones del registro las cuales pueden ser aun revisados (211.192)
11. La doble revisión de componentes requerida adicional a lotes puede ser remplazada por una revisión automática sencilla si esto demuestra que provee un mínimo de aseguramiento de una buena corrección. Esto incluye una revisión visual como evidencia (211.101)
12. El registro de lotes debe documentar cada paso para ejecutar con la identificación de cada persona que lo lleva a cabo, revisar o supervisar cada paso, si las series de pasos se llevan automáticamente, si es suficiente

registrar sólo el primero y los últimos pasos si el programa ha sido validado (211 188)

- 13 El registro de lotes debe contener una reproducción exacta del registro maestro. Este debe ser evidencia de que el registro computarizado del lote es exacto. Determinar si el original se aprobó, si hay un respaldo del registro maestro y si el registro del lote es idéntico.
- 14 Desde que el suplemento debe ser sometido a cambios en la manufactura y control del proceso un cambio al sistema computarizado requiere un suplemento (39)

Para aclarar algunas dudas del vocabulario utilizado en esta sección ver el apéndice A.

V. VALIDACIÓN EN MÉXICO

En México no se tiene una historia cierta de la validación, sin embargo, durante la década de los 80's, debido a la influencia de los Estados Unidos y al gran interés de la Secretaría de Salud por mantener la seguridad y calidad de los medicamentos pero sobre todo la seguridad de los consumidores se comenzaron a aplicar las GMP's o Buenas Prácticas de Manufactura o Fabricación en la Industria Farmacéutica Mexicana, pero las primeras regulaciones aparecieron cuando el 17 de diciembre de 1990 se emitieron algunas Normas Oficiales Mexicanas como la NOM-CC-1-1990 "Sistemas de Calidad Vocabulario" equivalente a ISO 8402 "Quality Systems-Vocabulary", la NOM-CC-2-1990 "Sistemas de Calidad, Gestión de Calidad, Guía para la Selección y Uso de Normas de Aseguramiento de la Calidad" equivalente a ISO 9000 y la NOM-CC-3-1990 "Sistemas de Calidad Modelo para el Aseguramiento de la Calidad Aplicable al Proyecto/Diseño, la fabricación, la instalación y el Servicio" equivalente a ISO 9001 En su elaboración participaron algunas industrias como Adrians de México, Teléfonos de México, Instituto Nacional de la Pesca, Instituto Mexicano del Petróleo; pero estas normas no son obligatorias; la importancia de éstas normas es que se utilizan como referencia para la redacción de otras normas; principalmente la NOM-CC-1-1990 (42).

Durante cuatro años más no se emitió ninguna norma, sin embargo, el 8 de agosto de 1994 la Dirección General de Control de Insumos para la Salud presentó al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario el anteproyecto de la NOM-073-SSA1-1993 "Relativa a Estabilidad de Medicamentos", el 4 de noviembre de 1994 se publicó en el Diario Oficial de la Federación (DOF) el proyecto de ésta norma y el 8 de marzo de 1996 se convirtió en Norma Oficial Mexicana. En su redacción participaron la Secretaría de Comercio y Fomento Industrial (SECOFI), la Cámara Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, México, A C , la Asociación Farmacéutica Mexicana, el Instituto Politécnico Nacional (IPN), la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) plantel Xochimilco, Laboratorios Vicks, S.A de C.V . Laboratorios Kener S.A. de

C V , Productos Roche, S A de C V , Laboratorios Pisa, S A de C V , entre otros Su objetivo era establecer los requisitos para llevar a cabo y reportar los estudios de estabilidad de medicamentos (44)

En ésta norma por primera vez se menciona el concepto de validación y se nombran las características con las que debe cumplir un método analítico, éstas son: linealidad, exactitud, precisión, reproducibilidad, repetibilidad, y especificidad, y se definen cada una de ellas.

Posteriormente se da un gran paso en la historia de la validación y de las BPM ya que el 14 de diciembre de 1994 se presentó el anteproyecto de la NOM-059-SSA1-1993 "Relativa a Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Química Farmacéutica Dedicados a la Fabricación de Medicamentos", el 24 de noviembre de 1995 se publicó en el DOF el proyecto y el 31 de julio de 1998 la Norma Oficial Mexicana. En ella participaron la SSA, la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA), la Comisión Institucional de Buenas Prácticas de Fabricación (CIPAM), la Asociación Farmacéutica Mexicana, la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Producción Químico Farmacéutica, A C. y el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, México, A. C

Su objetivo el establecer los requisitos mínimos necesarios para el proceso de los medicamentos y/o productos biológicos comercializados en el país, con el objeto de proporcionar medicamentos de calidad al consumidor. En ella se muestra el concepto por primera vez de Buenas prácticas de Fabricación, calidad, calificación, documento maestro, expediente maestro, Procedimiento Normalizado de Operación y una definición de validación diferente a la de la NOM-073-SSA-1993 y similar a la de la FDA

Las BPF se aplican a la organización de un establecimiento, personal, documentación legal y técnica, diseño y construcción de un establecimiento de la industria químico farmacéutica, control de fabricación, equipo de fabricación, destrucción y disposición final de residuos, así como en el proceso de validación.

Esta norma tiene concordancia con:

ISO-8402: 1986 "Quality-Vocabulary"

ISO-9000 1987 "Quality management and quality assurance standards-guidelines for selection and use"

ISO-9001 1987 "Quality systems-model for quality assurance in design/development, production, installation and servicing"

ISO-9002 1987 "Quality systems-model for quality assurance in production and installation"

ISO-9003 1987 "Quality systems-model for quality assurance in final inspection and test"

ISO-9004 1987 "Quality management and quality systems elements-guidelines"

ISO-10011-1: 1990 "Guidelines for auditing quality system- part 1 auditing"

ISO-10011-2: 1991 "Guidelines for auditing quality system- part 2. qualification criteria for quality systems auditors"

ISO-10011-3: 1991 "Guidelines for auditing quality system- part 3: management of audit programmes".

Además de presentar los conceptos antes mencionados y hablar en su totalidad de BPF sirve como referencia para la elaboración de varias normas como la NOM-060-SSA1-1993, la NOM-EM-003-SSA1-1998, la NOM-177-SSA1-1998 y la NOM-176-SSA1-1998, de las cuales se hablará a continuación (41).

Rafael Camacho Solís, presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, ordenó la publicación en el Diario Oficial de la Federación el Proyecto de la Norma Oficial Mexicana NOM-060-SSA1-1993 "Relativa a Regulación Sanitaria para Establecimientos de la Industria Químico-Farmacéutica". En su elaboración participaron la SSA, SECOFI, IMSS, UNAM, IPN, CANIFARMA, la Asociación Farmacéutica Mexicana, el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos de México, A C

EL objeto de ésta norma es proporcionar los lineamientos que deben cumplir los establecimientos dedicados al proceso de fabricación de materias primas (fármacos), para uso humano; los almacenes de depósito y distribución de materias primas (fármacos), los almacenes de depósito y distribución de

medicamentos (producto terminado), para uso humano y los laboratorios de control analítico auxiliares de la regulación sanitaria, en territorio nacional

Tiene como referencias la NOM-059-SSA1-1993, la NOM-CC-1-1990

En ésta norma la definición de BPM es similar a la dada en la NOM-059-SSA1-1993, la definición de calidad es más amplia que la mencionada en la norma anterior, la definición de exactitud concuerda con la dada en la NOM-073-SSA1-1993, por primera vez se menciona en una norma la definición de control de calidad, control del proceso, unidad de control de calidad y la definición de validación es igual a la citada en la NOM-073-SSA1-1993 y se profundiza en los siguientes temas: Requisitos sanitarios mínimos para los almacenes dedicados al depósito y distribución de materias primas para la elaboración de medicamentos para uso humano, requisitos sanitarios mínimos para los almacenes de depósito y distribución de medicamentos para uso humano, en general es una lista de Buenas Practicas de Manufactura, almacenamiento, habla sobre el personal (su calificación, evaluación, etc.), las instalaciones y los requisitos que éstas deben cumplir; Los requisitos sanitarios mínimos para el laboratorio de control analítico auxiliar en la regulación sanitaria, es decir, los requisitos de los métodos analíticos utilizados, procedimiento de trabajo en el laboratorio, garantía de calidad, seguridad en el laboratorio y los requisitos sanitarios mínimos para las fábricas de materias primas para la elaboración de medicamentos para uso humano, estas contemplan instalaciones, cuidado y mantenimiento de las mismas, equipo, personal, unidades de producción, procedimiento estándar de producción y control, registros de producción y control de lotes y partidas, envasado y etiquetado de las materias primas, controles de laboratorio e inspección, registro de distribución y control de almacenamiento, estabilidad y fechado y devoluciones (50).

El 4 de febrero de 1998 se publicó en el DOF el Reglamento de Insumos para la Salud, en el se nombran las Buenas Practicas de Fabricación en los artículos 10, 91, 94, 102, 103, 104, 105, 109, 110 (habla de PEO's), 111, 112, 113, 122, 177, 180, 204 y 225, mientras que el artículo 15 menciona al proceso de validación.

El 25 de marzo de 1998 se publicó en el Diario Oficial de la Federación la Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-003-SSA-1998 "Relativa a Medicamentos Genéricos Intercambiables Criterios y Requisitos de las Pruebas para Demostrar la Intercambiabilidad y Requisitos que deben Ajustarse los terceros Autorizados"

Su objetivo es establecer los criterios y requisitos que se deberán observar en la realización de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos, así como los requisitos a que se deberán sujetar los establecimientos que lleven a cabo dichas pruebas.

Para su elaboración se utilizan como referencia la NOM-059-SSA1-1993, la NOM-008-SCFI-1994 "Relativa a Sistema General de Unidades de Medida".

En ella se define calibración la cual concuerda con la definición dada en la NOM-059-SSA1-1993, además se define validación pero de un método analítico, también se definen especificidad, exactitud, precisión, reproducibilidad, repetibilidad, estas son un poco más escuetas que las dadas en la NOM-073-SSA1-1993, se anexan además otras definiciones importantes como intervalo de trabajo, límite de cuantificación, límite de detección, tolerancia, éstas se proporcionan por primera vez en una norma El apartado 8 está dedicado a describir la validación de métodos analíticos para realizar pruebas de biodisponibilidad y bioequivalencia, en el apartado 9.3 habla de los límites de las pruebas realizadas para validar el método analítico, esto es muy importante porque se establece formal y completamente la validación de los métodos analíticos

La vigencia de ésta norma terminó el 26 de septiembre de 1998 por lo que el 25 de septiembre de 1998 se publicó en el Diario Oficial de la Federación la NOM-EM-003-SSA1-1998 que sustituyó a la publicada el 25 de marzo de 1998, obviamente esta es igual a la anterior (43).

El proyecto de Norma Oficial NOM-164-SSA1-1998⁴ "Relativa a Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos" se publicó en el DOF el 16 de septiembre de 1998

Su objetivo es establecer los requisitos de las Buenas Prácticas de Fabricación que deben cumplir los establecimientos dedicados a la fabricación de fármacos. Esta norma tiene como referencia la NOM-052-ECOL-1993, la NOM-073-ECOL-1994 y la NOM-127-SSA1-1994

Dentro de las definiciones importantes de esta norma están Buenas Prácticas de Fabricación, calibración, calidad, procedimiento estándar de operación o procedimiento normalizado de operación y validación, de las definiciones anteriores la de BPF's, calibración y calidad son similares a las dadas en la NOM-059-SSA1-1993, se introducen la de PEO o procedimiento normalizado de operación y la definición de validación difiere a la establecida en las normas anteriores. En general toca los puntos de requisitos generales, personal, unidad de calidad, instalaciones, equipo, orden maestra de producción, orden de producción, expediente de lotes y/o partidas, procedimiento de control de la producción, envasado y etiquetado del fármaco, controles de laboratorio e inspección, homogeneizado, recuperación, reproceso y/o retrabajos, control de almacenamiento y distribución, validación, devoluciones, quejas, distribución y disposición final de residuos.

Tiene concordancia con la NMX-CC1-1990 "Sistemas de Calidad-Vocabulario" y la NMX-CC2-1990 "Sistemas de Calidad-Gestión de Calidad-Guía para la Selección de Normas de Aseguramiento de Calidad" (52).

⁴ Este proyecto de Norma Oficial Mexicana se convirtió en Norma Oficial mexicana el 4 de octubre del 2000 y se publicó en el Diario Oficial de la Federación el 15 de noviembre del 2000

En México se le ha dado una mayor importancia a la producción de fármacos por lo que se publicó en el DOF el 20 de enero de 1999 el Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-176-SSA1-1998 "Referente a Validación de Proveedores de Fármacos y Materia Primas para la Elaboración de Medicamentos de Uso Humano"

En su elaboración participaron la SSA, la Dirección General de Insumos para la Salud, IMSS, la Unidad de Control Técnico de Insumos, la Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas, la Asociación Farmacéutica Mexicana, A. C., CANIFARMA, CIPAM, Warner Lambert México, división CAPSUGEL, entre otras.

Tiene como objetivo establecer los requisitos sanitarios que deben reunirse para la aprobación de proveedores de fármacos y materias primas de fabricación nacional y extranjera, utilizados para la elaboración de medicamentos de uso humano. Utiliza como referencia la NOM-059-SSA1-1993 y el Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-064-SSA1-1998, los temas generales son los requisitos con los que deben cumplir los fabricantes nacionales de fármacos, los distribuidores de fármacos, los fabricantes nacionales de materias primas, los distribuidores y distribuidores-tranvasador de materias primas nacionales y/o de importación y auditoría de calidad (51).

La última Norma oficial emitida relacionada con éste tema es la NOM-177-SSA-1998, "Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben ajustarse los terceros autorizados que realizan las pruebas". El 18 de noviembre de 1998 se presentó el anteproyecto de esta norma, el 26 de enero de 1999 se publicó en el Diario Oficial de la Federación el Proyecto de ésta Norma.

Esta norma establece los criterios y requisitos que deben observarse en la realización de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos, así como los requisitos a que se deberán sujetar los establecimientos que lleven a cabo dichas pruebas.

Tiene como referencias la NOM-059-SSA1-1993 y la NOM-008-SCFI-1994 "Relativa a Sistema General de Unidades de Medida".

Dentro de las definiciones importantes están: calibración, exactitud, linealidad, límite de detección, límite de cuantificación, precisión, repetibilidad y validación. La mayoría de las definiciones son similares a las dadas en la NOM-EM-003-SSA1-1998, sin embargo, hay una definición más completa en esta norma de la definición de repetibilidad y se proporciona una nueva definición reproducibilidad intralaboratorio.

El punto 7.3 habla de los parámetros con los que debe cumplir el método analítico validado, éstos son: linealidad, precisión para el sistema y para el método, son linealidad, exactitud, precisión, repetibilidad, reproducibilidad, estabilidad de la muestra y selectividad; en el punto 9.1 se establece como se deben realizar los criterios de aceptación, sin embargo éstos no concuerdan con los descritos en la NOM-EM-003-SSA1-1998 (45).

Hace aproximadamente diez años el Colegio de Químicos Farmacéuticos Biólogos, preocupado por la necesidad de manejar criterios uniformes, tanto para llevar a cabo este tipo de estudios, como para presentarlos a las Autoridades Sanitarias, reunió a un grupo de responsables de los departamentos de Desarrollo Farmacéutico y Control de Calidad de la Industria y a profesores universitarios, con el objeto de conocer los diferentes puntos de vista que se utilizaban para la validación de las técnicas analíticas en los laboratorios farmacéuticos y, al mismo tiempo, lo que se estaba enseñando en las universidades.

Al comprobar que existía, por un lado, una gran diversidad de criterios que se estaban utilizando y la poca importancia que se le estaba presentando a esta actividad, y por otro lado, la falta de una guía oficial por parte de las autoridades, el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos se fijó el objetivo de tratar de uniformar los procedimientos para llevar a cabo la validación de la metodología analítica, tratando de hacerlo de una manera sencilla, adecuada y principalmente, que proporcionara información útil y confiable por esto se publicó el folleto titulado Validación de Métodos Analíticos, aproximadamente entre 1990 y 1992 (66)

Como se mencionó anteriormente las autoridades no consideraban necesario tener una regulación sanitaria para los procesos de validación que se

realizaban en la industria farmacéutica mexicana por esto se crearon organismos como CIPAM, éste grupo se ha encargado de realizar varias guías relacionadas con este tema, a continuación se mencionarán algunas de ellas

Guía de prácticas adecuadas de manufactura farmacéutica (1989) Este documento constituye una guía para el desarrollo de métodos adecuados y funcionales destinados a efectuar los procesos de manufactura de medicamentos y su control en México. Esta guía cuenta con el aval de la Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

Guía de prácticas adecuadas de manufactura para cuartos limpios Monografía técnica No. 1 (1989) Este trabajo no pretende cubrir en forma total y definitiva un área tan dinámica y emotiva como es la de Cuartos limpios, sino orientar al usuario en una forma concisa y sistemática en el campo de Áreas Limpias

Guía de procedimientos adecuados de laboratorio analítico Monografía técnica No 2 (1989). Esta guía indica que es lo que los autores consideran que se debe tener en cuenta para alcanzar el objetivo que constituye la meta de todo laboratorio analítico: obtener en sus análisis resultados exactos, precisos, reproducibles y confiables. La guía no pretende indicar como debe operarse para alcanzar su objetivo. Es decir, la intención fundamental es orientar hacia el "que" debe hacerse y no hacia el "como" hacerlo.

Guía de procedimientos adecuados de limpieza de material analítico Monografía técnica No. 3 El objetivo de esta monografía es evitar la práctica común de no preocuparse demasiado por los procedimientos de limpieza del material, dejándolos en manos de personas no capacitadas lo cual les impide medir el alcance del uso de un material inadecuadamente tratado.

Guía para el control microbiológico de medicamentos Monografía técnica No. 4 El propósito de esta guía no es indicar el método que se deba utilizar en un análisis microbiológico determinado si no que, de acuerdo al método seleccionado, sugiere los procedimientos que se aplican en cada paso, para asegurar la confiabilidad y repetibilidad de los resultados analíticos

están encaminados a mejorar la calidad de los medicamentos y proveer la seguridad a los consumidores de que el producto que consumen les proporciona el efecto deseado

Como podemos observar al principio el interés por la validación nace en los organismos no gubernamentales como son CIPAM y el Colegio de Químicos Farmacéuticos Biólogos, los cuales publican guías relacionadas con las BPF's y validación, cuando las autoridades deciden reglamentar todas estas cuestiones lo primero que hacen es implementar las Buenas Prácticas de Fabricación, las bases de la validación, sin embargo, nosotros esperaríamos que el siguiente paso fuese la implementación de la validación de los procesos de manufactura, pero esto no sucede, en la NOM-059 se menciona en el punto 9.11 que deben validarse los procesos en base a protocolos que tomen en cuenta al personal, áreas, materias primas, equipo, métodos analíticos y sistemas generales, además de la calificación de los sistemas críticos (41), pero durante la revisión de bibliografía no se encontraron evidencias de algún documento que dijera cuál, cómo y cuándo aplicar los tipos de validación revisados en ésta tesis al menos no hay evidencia proporcionada por la S.S.A. ya que esta no regula la validación de procesos como tal, pero debido a las características que prevalecen en la industria farmacéutica mexicana se entiende que por las propiedades de la validación prospectiva ésta es la que se aplica, ya que por el propio interés de ella se debe aplicar la validación.

Durante la revisión realizada en el presente capítulo nos percatamos de la importancia de la NOM-059, pero para nuestro beneficio las regulaciones no quedan ahí si no que con la emisión de la NOM-060 y la NOM-164 enfocadas a la manufactura de fármacos se sienta otra base más para la evolución de la validación, enfocada a los procesos de fabricación de medicamentos

En México por el momento se le ha dado un interés mayor a la validación de métodos analíticos, tal vez porque hubo una mayor presión por la aparición de los medicamentos genéricos intercambiables y la importancia que tienen en este momento, con esto no queremos decir que esto no sea importante, al contrario por lo revisado podemos decir que en este punto estamos en condiciones de igualdad con lo dictado por la FDA y en la USP

En este trabajo de ninguna manera se pretende establecer que en México la validación es obsoleta o no se tenga interés en ella o que no se tenga la capacidad para realizarla o implementarla, si no que por el contrario, queremos remarcar la necesidad de contribuir en forma organizada y armónica para la mejora de los sistemas de calidad que nos permiten generar medicamentos de calidad. Para lo cual es indispensable enfatizar la importancia y necesidad de la validación en el ámbito farmacéutico.

En resumen si viéramos a la validación como un pirámide nosotros estaríamos en la base de ella, con las regulaciones emitidas estamos sentando las bases de todo el proceso de validación.

VI. PERSPECTIVA EN BASE A LA NOM-059

Hablar del futuro de la validación en México es un tema complicado porque si bien es cierto que las perspectivas de la validación son muy amplias también es cierto que el principal obstáculo que se debe superar es la falta de Normas Oficiales que regulen ésta actividad, como podemos observar en éste trabajo con la emisión de la NOM-059 se da un gran paso en este terreno puesto que las bases de la validación se están formando con las BPF's establecidas en esta norma.

La validación no es un lujo, es una necesidad, los beneficios que se logran con ésta son muchos, desde cumplir con las regulaciones gubernamentales hasta la reducción de costos, es por esto que en México se debe poner en marcha un programa para poder regular la validación, para obtener y proporcionar los beneficios que esta implica para la industria y lo más importante para los consumidores de medicamentos.

La validación comienza en y durante el diseño del producto, con nuevas instalaciones, en instalaciones, equipo y procesos existentes, en la metodología analítica/estabilidades, certificación de proveedores de materiales y materias primas, así como en sistemas críticos, equipo y áreas, de tal forma que podemos decir que es un círculo virtuoso (21), que involucra a todo el personal que labora en la industria farmacéutica, así como a las personas que laboran en Instituciones Educativas y Gubernamentales, en el caso de México la S.S.A.; este es un motivo más para brindar una mayor atención aquí a la validación y comenzar a proponer una nueva regulación sanitaria y otras estrategias para promover el conocimiento e implementación de la validación de una forma estandarizada.

Aunque la NOM-059 "Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medicamentos" menciona que los procesos de producción deben ser validados en base a protocolos que tomen en cuenta los aspectos de: personal, áreas, materias primas, equipo y sistemas generales (41), no hay regulaciones

propuestas para regular esto, por lo que se está comenzando a trabajar sobre este punto. El primer paso se da con la emisión de las BPF's de la NOM-059, el siguiente paso es la regulación de los diferentes tipos de validación.

También otro motivo para impulsar estas regulaciones es el requisito que pide la S S A para el registro de un nuevo medicamento, se pide la validación del proceso de manufactura (por validación prospectiva debido a las características de ésta), además de validar los métodos analíticos utilizados durante su análisis.

Con el panorama anterior se podría pensar que México es un neófito en el tema de validación, pero esto no es así, existen guías editadas por organizaciones no gubernamentales tales como CANIFARMA, la Asociación Farmacéutica Mexicana, etc. Además en la Asociación Farmacéutica se ofrecen diplomados y cursos relacionados con la validación y en diferentes instituciones educativas como la UNAM, la UAM, etc se analizan estos temas como parte de los planes de estudio, otro punto importante es el avance que se tiene con las guías editadas por CIPAM mencionadas en el capítulo IV referentes a buenas prácticas de manufactura, y en la industria farmacéutica mexicana se maneja esto como una parte importante dentro de ella, la ejecución del proceso de validación en la industria se basa en las guías anteriores así como en normas internacionales principalmente las propuestas por la FDA y la Comunidad Europea.

La NOM-059 también indica que los sistemas críticos y equipos de producción y acondicionamiento deben ser calificados de acuerdo con protocolos que tomen en cuenta su diseño, construcción instalación y operación (41), en este punto podemos notar el interés de la S.S.A. por la validación de procesos, instalaciones, etc., también indica que la documentación relativa a los estudios de validación debe estar completa, ordenada y disponible, además de que debe existir un sistema de control de cambios que regule las modificaciones que pueden afectar la calidad del producto y/o la reproducibilidad del proceso, método o sistema (41) y en otro inciso de la norma citada se indica que los procesos deben ser objeto de revalidación en base a políticas que establezca la empresa, para garantizar que siguen siendo capaces de proporcionar los resultados previstos

(41) Estos puntos demuestran la importancia de la validación dentro de la industria farmacéutica para asegurar la calidad de un producto

Hoy en día la calidad es una necesidad para alcanzar nuevos mercados mantenerse en estos o bien competir en las nuevas condiciones en que vivimos, un recurso para alcanzar este objetivo es el empleo correcto de las BPF's como se ha mencionado, además del uso correcto del proceso de validación, esta es una razón más para poner una mayor atención en este tema y continuar su desarrollo

El proceso de validación es como una cadena de calidad porque para facilitar y realizarlo correctamente se debe validar a proveedores de materia prima y materiales, en cuanto a esto ya se tiene un avance con el proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-176-SSA1-1998 "Relativa a Validación de Proveedores de Fármacos y Materias Primas para la Elaboración de Medicamentos de uso Humano" como se mencionó en el capítulo anterior.

El elemento básico es la elaboración de un plan maestro de validación, en el cual se establezca la filosofía y estrategia a seguir por cada compañía para validar sus procesos Su propósito es establecer las guías a seguir durante los programas de validación, estas guías se desarrollan tomando en consideración estándares FDA, PAM's, estándares de construcción, sistemas de calidad internos, en general requerimientos y estándares nacionales e internacionales que apliquen a la Industria Farmacéutica (21)

Por otra parte la NOM-059 hace referencia a la validación de métodos analíticos en el punto 9.11.3, el cual indica que los métodos analíticos deben ser validados de acuerdo con lo establecido en el apartado 9.12 "Control del laboratorio analítico". Como podemos apreciar este punto es el que más desarrollo ha tenido en los últimos años debido al incremento en la popularidad de los medicamentos genéricos intercambiables, los parámetros a evaluar en la validación de un método analítico se indican claramente en la NOM-003-SSA-1998 y la NOM-177-SSA-1998, la importancia de este tema sobresale al aparecer en la FEUM 7ª edición un capítulo que proporciona información sobre las pruebas de perfiles de disolución en el cual se menciona la validación del método analítico y además se transcribe la NOM-177 en éste capítulo resaltando la relevancia de

esta norma en el futuro de la validación de métodos analíticos, por los motivos anteriores los conceptos utilizados son conocidos y altamente difundidos, además de lo anterior la validación de métodos analíticos en el desarrollo de una nueva formulación es una parte fundamental, a pesar de que en México no hay un profundo desarrollo de medicamentos, cabe mencionar que en algunos laboratorios se está introduciendo esta disciplina además los laboratorios farmacéuticos por calidad, reducción de costos y regulaciones gubernamentales validan los métodos analíticos utilizados durante el análisis de sus productos, por ende un mayor auge e interés por este tipo de validación se pone de manifiesto teniendo como consecuencia un desarrollo mayor de este tipo de validación. Si bien es cierto que este es el tipo de validación más desarrollado en México no es el principal, todos los tipos de validación se interrelacionan para cumplir el principal objetivo de la validación incrementar el entendimiento de el proceso estudiado (23) lo cual proporciona una mayor rapidez y efectividad para resolver problemas, un mayor control del sistema y mantenimiento del mismo, así como una mejora continua del proceso (23). Como se ha dicho anteriormente la regulación de éstos tipos de validación mencionados en éste trabajo es el principal paso que se debe dar en el avance de la validación en México; una vez hecho esto y que se tenga un dominio profundo de ello el siguiente paso es desarrollar la validación de sistemas de cómputo, la importancia sobre este tema ha surgido en años recientes debido a que el uso de sistemas computarizados en la industria farmacéutica se ha incrementado notablemente, cabe mencionar que en Estados Unidos, Europa y Japón este tema ha generado mucho interés y por lo tanto el desarrollo de este tipo de validación así como las perspectivas del mismo son muy amplias, por analogía si en estos países las perspectivas aun son amplias en México son más amplias.

A lo largo de los años la Industria Farmacéutica, al igual que asociaciones gremiales como la Asociación Farmacéutica Mexicana y la Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas han promovido discusiones en torno a un cambio de regulación sanitaria en el país, por lo que han propuesto estrategias para hacer

que estas regulaciones sean más adecuadas y puedan ejercerse con total responsabilidad y compromiso

En dichos cambios se debe incluir el tema de validación, además de promover un conocimiento amplio sobre este tema entre las personas involucradas en la fabricación, análisis, almacenamiento, etc. de medicamentos. el futuro de la validación tiene un amplio horizonte en México por que aun no se cubren las expectativas con respecto a ésta, entre las que se encuentra la optimización de las mencionadas anteriormente sobre las regulaciones, así como la elaboración de estrategias para hacer entender la importancia de ésta y las consecuencias benéficas de su correcta aplicación.

Personalmente me parece, como se ha mencionado en todo este capítulo que el futuro de la validación en México es muy amplio por que a pesar de que esta se realiza en la industria farmacéutica y el tema se trata en varias instituciones educativas aun falta una normatividad adecuada que permita una aplicación homogénea de la validación, además de una difusión mayor de los conceptos involucrados en la realización de ésta, como se ha mencionado, un primer paso de dio con la emisión de la NOM-059, otro paso en el presente y futuro de la validación es regular los diferentes tipos de validación, si uno de los objetivos de la industria es competir en el extranjero esta competencia se logra proporcionando una mayor calidad y seguridad en un medicamento, una de las formas de lograrlo es teniendo un dominio completo del proceso de fabricación y análisis de un medicamento y esto se logra con la aplicación correcta de la validación, para conseguir este objetivo se propone trabajar en la emisión de una norma que contemple los tres tipos de validación.

Validación Prospectiva, esta se debe realizar cuando una nueva fórmula, proceso o instalación debe ser validada antes de ser iniciada , por ejemplo, la S.S.A. antes de dar un nuevo registro a un medicamento pide la validación del proceso y de los métodos analíticos utilizados en su análisis, este tipo de validación se bada en un protocolo preplaneado por lo que en dicha norma se debe cubrir este punto, además para que este proceso tenga éxito se debe llevar a cabo primero la calificación. Debido a que esto es muy importante para el

desarrollo correcto de la validación se propondría la emisión de una norma que cubriera a la calificación en general es decir calificación de instalaciones y operaciones, así como la calibración. También en la primer norma propuesta se deben contemplar el número de lotes óptimos para establecer la evidencia de que el proceso cumple con el propósito deseado, la FDA propone tres lotes como mínimo para este tipo de validación, claro que esto depende de la información reunida durante el desarrollo del proceso.

El segundo tipo de validación es la validación Retrospectiva la cual se basa en la revisión y análisis histórico de datos, la condición para llevar a cabo este tipo de validación es que los datos generados se obtengan a partir de lotes que hallan sido producidos con el mismo proceso y que este se considere estable lo que permite un análisis estadístico confiable, esta no se aplica cuando el proceso ha sufrido un cambio drástico como un nuevo proveedor de materia prima, cambio en el equipo utilizado, etc. Un beneficio que se obtiene es que se puede utilizar para monitorear y reforzar los criterios de aceptación para los parámetros críticos del proceso, además se pide utilizar para fijar límites de seguridad. El número de lotes propuestos es de veinte, pero este parámetro no es exacto puede variar de acuerdo con los resultados obtenidos, el número de lotes se basa en la producción del producto durante un año, claro que los últimos veinte lotes producidos deben tener las características mencionadas anteriormente.

El tercer tipo de validación es la validación Concurrente, para llevarla a cabo se utilizan los datos generados durante la implementación actual del proceso, este tipo de validación se debe considerar cuando se inicia el escalamiento de un proceso o bien cuando un proceso comienza. A diferencia de la validación retrospectiva ésta se puede utilizar cuando una materia prima es nueva y ha satisfecho todas las especificaciones establecidas.

Este tipo de validación lo utiliza principalmente aseguramiento de la calidad para liberar lotes, es decir, como una herramienta de aseguramiento de la calidad.

Uno de los requisitos que se deben considerar es que los métodos utilizados para las pruebas y monitoreos son apropiados y tienen un alto grado de

especificidad y sensibilidad para medir los atributos de calidad de un producto (39)

Los datos se reúnen simultáneamente con la implementación del proceso por medio de un muestreo en puntos estratégicos del proceso o en las pruebas realizadas el producto final hasta reunir la información suficiente para mostrar la reproducibilidad del proceso.

Asimismo de lo anterior en la norma se debe considerar los puntos que constituyan al protocolo de validación, así como el reporte final de la misma

Además se debe trabajar más en la difusión de la validación por esto los avances que se deben tener en este campo, es decir su evolución, debe ser a un ritmo mayor que el que se dio en Estados Unidos por ejemplo, en este país la evolución fue paulatina, en etapas, considero que debido a las necesidades actuales nuestra evolución debe ser más rápida y efectiva además cada día con los avances tecnológicos se tienen nuevos retos tales como la validación de sistemas de limpieza y la validación de sistemas computarizados que cada día son más comunes en la industria, solamente que debido a las condiciones económicas, sociales y políticas por las que atraviesa el país hacen ver que la emisión de estas normas necesarias se retracen aún más, pero las personas involucradas con la producción de medicamentos así como los diferentes organismos y asociaciones gremiales podríamos promover la creación de estas normas; para acelerar la salida de este retraso

También necesitamos que las personas involucradas en los procesos de manufactura y análisis tengan un conocimiento mayor sobre el tema, es decir no solo los químicos sino que también los ingenieros de producción, el personal de planeación, los encargados del almacén, desarrollo, los obreros, etc., por esto se deberían dar cursos en la industria para informar y capacitar al personal involucrado además de hacer conciencia del compromiso que se tiene con los consumidores de proporcionar calidad y seguridad, además de los beneficios que se tienen para la industria como son la reducción de costos y cumplir con las normas establecidas.

VII. CONCLUSIONES

- La validación en la Industria Farmacéutica nace por la necesidad de prevenir la adulteración y proveer un producto seguro a los consumidores
- La validación es una herramienta muy importante para la fabricación de un medicamento de calidad por que esta nos lleva al mejoramiento de la calidad y a tener un proceso más eficiente y bajo control, además de cumplir con las regulaciones gubernamentales y por supuesto reducir costos.
- No hay que confundir a las GMP's con la validación, ya que las GMP's son sólo una parte de la validación y se enfocan a componentes equipos, instalaciones y al proceso de calificación
- Las GMP's o BPF's y el concepto de validación están íntimamente ligados, ambos conducen al mejoramiento de la calidad y a la optimización de los procesos, con esto se eliminan el desperdicio de materiales y tiempos muertos.
- El proceso de validación es un conjunto de actividades bien planeadas y organizadas que involucran a departamentos tales como ingeniería, desarrollo, manufactura, aseguramiento de la calidad y personal
- Antes de realizar la validación de un proceso es necesario calificar cada elemento importante del mismo, por ejemplo, sistemas críticos, operadores, equipo, instalaciones, materia prima, etc.
- Existen tres tipos o clases de validación de procesos. validación prospectiva retrospectiva y concurrente. La validación prospectiva se basa en un protocolo preplaneado, la retrospectiva en el análisis histórico de los datos y la

concurrente se realiza con la información generada durante la implementación actual del proceso

- Dependiendo de las características del proceso se aplicará cualquiera de los tipos de validación mencionados
- La validación prospectiva se utiliza antes de que un nuevo proceso, formulación o instalación se pongan en marcha
- La validación retrospectiva además de validar el proceso puede ayudar a monitorear y reforzar los rangos de aceptación de ciertos parámetros de un proceso
- La revalidación es útil cuando se aplica un pequeño cambio a un proceso, ésta implica la repetición de la validación o de una parte de ésta.
- La validación de métodos analíticos es importante no sólo para el control de calidad de un medicamento, si no también para el desarrollo de una nueva formulación, estudios de biodisponibilidad, etc., por esto que se deben reconocer los parámetros a evaluar de acuerdo a la aplicación del método analítico
- La validación de sistemas de cómputo es importante porque no sólo por medio de ellos se realizan cálculos y se almacenan datos si no que también se controlan varios procesos o parte de los mismos.
- El desarrollo de la validación en México comienza con el interés de organismos no gubernamentales por homogeneizar criterios en la industria farmacéutica por lo que se publican varias guías relacionadas con la validación y GMP's.
- Las diferentes Normas Oficiales Mexicanas principalmente la NOM-059 forman las bases para el desarrollo de la validación en México

- En México los mayores avances en cuanto a validación se dan con la emisión de la NOM-059 y otras NOM's como la NOM-060 que regulan entre otras cosas las cGMP's y la validación de métodos analíticos.
- El futuro de la validación en México por analogía es llegar hasta el punto en el que se encuentran Estados Unidos y otros países que tienen avances similares, por lo que el paso más cercano es regular la validación prospectiva, retrospectiva y concurrente.

Apéndice A

Aplicación del software. Un programa adaptado o hecho a la medida que especifica los requisitos del uso para el propósito de manipulación de datos, archivo de datos o control del proceso

Calibración. Determinación de que una medida particular, o procedimiento tiene resultados dentro de los límites especificados, por comparación con esos producidos con referencias estándar sobre un rango apropiado de medidas. Este proceso resulta en correcciones que pueden ser aplicadas a optimizar la exactitud.

Calificación de instalación (IQ). Verificación documentada de que todos los aspectos claves de la instalación del hardware se apega a códigos apropiados y las intenciones aprobadas del diseño y que la recomendación del fabricante a sido considerada apropiadamente

Calificación operacional (OQ). Verificación documentada de que el sistema o subsistemas cumple con su propósito a través de rangos de operación representativos o anticipados. El término ejecución de la calificación algunas veces se usa con el mismo contexto.

Carta de flujo. Una representación gráfica de los pasos lógicos involucrados en un procedimiento o programa

Carta HIPO. Carta técnica del software usada para definir y documentar un sistema de programas en forma que facilite la comunicación entre el programa y el usuario. HIPO son las siglas para Hierarchy Plus Input-Process-Output.

Ciclo de vida. Un enfoque hacia el desarrollo del sistema de cómputo el cual comienza con la identificación de los requerimientos del usuario, a través de

diseños continuos, integración, validación, control y mantenimiento y finaliza solo cuando el sistema es discontinuado del uso comercial

Código de origen. Un programa de computo expresado en forma legible (lenguaje de programación), el cual debe ser transformado al lenguaje de la máquina y pueda ser ejecutado por la computadora

Control de cambio. Un monitoreo formal del sistema con el cual representantes calificados de una disciplina apropiada revisan el propósito o cambios actuales que pueden afectar el estado de validación para determinar la necesidad para una acción correctiva que pueda asegurar que el sistema retiene su estado de validación.

Documentación. Manuales, procedimientos escritos o de vigilancia, registros, o reportes que proveen información concerniente a su uso, mantenimiento, o validación del proceso o sistemas que involucren al hardware o software. Este material puede ser presentado por medios electrónicos.

Evaluación actual. Término usado para describir el proceso dinámico después de la validación inicial del sistema para mantener el estado de validación del sistema de cómputo

Factores del medio ambiente. Esas influencias externas sobre el sistema de cómputo que pueden afectar su operación, incluyen temperatura, humedad, interferencia eléctrica, flujo electromagnético, suministro de poder, etc

Hardware. Aparato físico que compone una computadora. Este término también se usa para describir las piezas varias del equipo en el sistema de cómputo, incluyendo la unidad de procesamiento central, la impresora, el módem, el tubo de rayos catódicos (CRT), etc.

Módulo. Una unidad de tarea o supervisión

Periféricos. Un dispositivo adjunto a la computadora, tales como una terminal, impresoras, unidades de disco, unidad de cinta magnética, etc

Plan de validación. La colección de actividades que se incluyen, y son específicamente relatadas, para la validación del sistema de cómputo

Procedimientos de diagnóstico del software Pruebas para predecir errores o mal funcionamientos en los programas

Proceso. Sistema controlado

Programas de computación. Colección de estados lógicamente relacionados o instrucciones que cuando sean ejecutadas por la computadora hagan posible la ejecución de la tarea pretendida

Programas útiles. Programas especiales frecuentemente suplidos por el proveedor de los sistemas de operación. Ellos ejecutan funciones generales como estructuras de seguridad, copias de programas y copiado de archivos de cintas o discos

Protocolo de validación. Un plan experimental prospectivo que cuando se ejecuta se pretende producir evidencia documentada de que el sistema ha sido validado.

Prueba funcional. Un proceso para verificar que el software ejecuta las funciones pretendidas.

Pseudocódigo. Lenguaje común (tales como inglés, español, francés, etc.) en un formato de código semejante arbitrario, usado para describir el sentido de las

rutinas o subrutinas escritas en un lenguaje de programación. En otras palabras, una traslación del idioma al programa computacional.

Sistema de cómputo. Un grupo de componentes del hardware reunidos para ejecutar en conjunción con un programa fijo de software, el cual es diseñado colectivamente para ejecutar funciones específicas o un grupo de funciones.

Sistema operativo. Una serie de programas en la computadora que provee que se realicen las funciones como la interface entre el hardware y las aplicaciones del programa.

Software. Una colección de programas, rutinas y subrutinas que controlan la operación de la computadora o sistema computarizado (1,39,48).

Glosario

AOAC	Association of Official Analytical Chemist
BPL'S	Buenas Practicas de Laboratorio
CE o CEE	Comunidad Económica Europea
cGMP	Current Good Manufacturing Practice
CPU	Unidad de Procesamiento Central
CSVC	Computer System Validation Committee
DEA	Drug Enforcement Agency
EPA	Agencia para la Protección Ambiental
FD&C	Food and Drug Cosmetic
FDA	Food and Drug Administration
FTC	Federal Trade Commission
GLP	Good Laboratory Practices
HVAC	Calor, Ventilación y Aire Acondicionado
IQ	Installation Qualification
NDA/ANDA	New Drug Application
NF	National Formulary
NOM	Norma Oficial Mexicana
OMS	Organización Mundial de la Salud
OQ	Operational Qualification
PEO	Procedimiento Estándar de Operación
PIC	Punto de Información Cultural
PLC's	Controladores Lógicos Programables
PMA	Pharmaceutical Manufactures Association
PNO	Procedimiento Normalizado de Operación
QA	Quality Assurance
QC	Quality Control
R&D	Research and Development
SCADA's	Sistemas Controladores Supervisores y Adquisición de Datos
SCD's	Sistema de Control Distribuido
SOP=POS	Standard Operational Procedure
SSA	Secretaría de Salud
USP	United States Pharmacopeia

VIII BIBLIOGRAFÍA

- 1 Agalloco J , PMA's Computer System Validation Committee, **Computer System Validation-Staying Current: Change Control**, Pharmaceutical Thecnology, Enero, 1990, pp 20,24,26,28,32,34,36,40
- 2 Agalloco J. P., **Practical Considerations in Restrospective Validation**, Pharmaceutical Thecnology; Junio, 1983, pp 88,90
- 3 Agalloco J , **Validation of Existing Computer Systems**, Pharmaceutical Thecnology; Enero, 1987, pp 38,39,42
- 4 Alford J.S. and Cline F.L , PMA's, **Computer System Validation-Staying Current: Installation Qualification**; Pharmaceutical Thecnology; Septiembre, 1990; pp 88,90,92,92,96,98,100,102
- 5 Asociación Farmacéutica Mexicana, A C , **Catálogo de Publicaciones**, México D.F , 1999
- 6 Avallone H L ; **cGMP Inspection of New Drug Products**; Pharmaceutical Thecnology, Octubre, 1989; pp 60,62,64,66,68
7. Bishara R H., et al.; **cGMP Updates: An Ongoing Training Program**, Pharmaceutical Thecnology; Octubre,1993, pp 82,84,86,88,90
8. Bluhm A.R , **A Practical Guide to Software Validation**, Pharmaceutical Thecnology, Noviembre,1989; pp 32,34,36,38
- 9 Budihandojo R , **Computerized System Validation: A Concept Approach in the Preparation of Validation Plan Document**; Pharmaceutical Thecnology; Febrero, 1987; pp 70,72,74,76
10. Budihandojo R., **Computerized System Validation: A Concept in the Preparation of Functional Requirements Document**; Pharmaceutical Thecnology, Marzo,1987, pp 124,126,128,130,132
- 11 Carleton F.J., **Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes**; Ed Marcel Dekker; 1986; N.Y. U.S A ; pp 1-46, 507-525
12. Cereno Cruz Alicia; **Tesis Validación del Proceso de Manufactura y Método Analítico de Cimetidina en la Forma Farmacéutica de Tabletas**; Fac Química, UNAM, Méx. D F.; pp 8-20

- 13 Chapman K.G., **A History of Validation in the United States Part I**, Pharmaceutical Technology, Octubre, 1991, pp 82,84,86,88,90,92,94,96
- 14 Chapman K.G., **A History of Validation in the United States Part II, Validation of Computer-Related Systems**, Pharmaceutical Technology, Noviembre,1991, pp 54,56,68,60,62,65,66,68,70
- 15 Chapman K.G.; **A Suggested Validation Lexicon**, Pharmaceutical Technology; Agosto, 1993; pp 51-57
- 16.Chapman K.G and Harris J.R., PMA's Computer System Validation Committee; **Computer System Validation-Staying Current: Introduction**; Pharmaceutical Technology; Mayo, 1989; pp 60,62,64,66
- 17 CIPAM; **Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura**; México, 1993
- 18.Clark A Samuel; **Computer Systems Validation: An Investigator's View**, Pharmaceutical Technology, Enero, 1988; pp 60,62,64-66
- 19 D'Eramo P.N. and Budihandojo R., **Computer Validation: Available Document Resources form FDA**, Pharmaceutical Technology, Marzo,1998, pp 78,80,82,84,86,88
- 20 De Sain C And Sutton C.V.; **Process Development That Supports Process Validation**, Pharmaceutical Technology; Octubre,1995, pp 130,132,134,136
- 21.**Diplomado de Validación, Principios y Conceptos Generales de la Validación**; QFB José Manuel Cárdenas; Asociación Farmacéutica Mexicana, Módulo I; Mayo, 1998; pp 18-22
- 22 **Diplomado en Validación 1er Ciclo Módulo 9. Validación de Sistemas Computarizados**; Zamora E Y Cortes F J., Asociación Farmacéutica Mexicana; Méx., 1988
- 23.**Encuentro Internacional de Calidad Farmacéutica**, Asociación Farmacéutica Mexicana; Méx., Junio, 1996; pp 25,26,27
- 24.George J M., **Lessons from the Field: Real-Life Experiences in Computer System Validation**, Pharmaceutical Technology; Noviembre,1994; pp 38,40,42,44,50
- 25 Gold D.H.; **Commentary Validation: Why, What, When How Much**; Encuentro Internacional de Calidad Farmacéutica; Junio, 1996

- 26 Goldsteins et al., **Designing and Implementing an International GMP Training Program**, Pharmaceutical Technology, Abril, 1989, pp 50,52,54,56,58,60
27. Guerra J and Finkelson M J., **Validation Analytical Methods by FDA Laboratories**, Pharmaceutical Technology, Marzo, 1986, pp 74,75,76,78,80,82,84
28. Guerra J; **cGMPs in the Chemistry Laboratory**, Pharmaceutical Technology, Noviembre, 1986, pp 38,40,42
- 29 Hannon J T III and Markowski M.J.; **Using New Techniques for Reducing System Validation Time and Cost**, Pharmaceutical Technology; Noviembre, 1996; pp 40,42,44,46,48,50,52,54
- 30 Hwang R. Et al., **Process Design and Analysis for Cleaning Validation**; Pharmaceutical Technology; Enero, 1997; pp 62,64,66,68
- 31 Jenkins K.M and Vanderwielen A.J; **Cleaning Validation: An Overall Perspective**; Pharmaceutical Technology, Abril, 1994, pp 60,62,64
- 32 Kieffer R And Torbeck L.; **Validation and Process Capability**, Pharmaceutical Technology; Enero, 1998; pp 66,68,70,72,74,76
- 33 Kuzel N R, **Fundamentals of Computer System Validation and Documentation in the Pharmaceutical Industry**; Pharmaceutical Technology, Septiembre, 1985; pp 60,62,66,68,72,76
34. Lachman Leon et.al.; **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy**; Ed Henry Kimpton Publishers; 2ª. Ed., 1976; Great Britain
35. Layloff T and Motise P.; **Selection and Validation of Legal Reference Methods of Analysis for Pharmaceutical Products in the United States**; Pharmaceutical Technology; Septiembre, 1992; pp 122,124,126,128,130,132
36. Masters G. And Figarole P., **Validation Principles for Computer Systems- FDA's Perspective**; Pharmaceutical Technology, Noviembre, 1986; pp 44,46
37. Motise P J., **Validation of Computerized Systems in the Control of Drug Processes: and FDA Perspective**; Pharmaceutical Technology; Marzo,1984; pp42-45

- 38 Nash R.A. . **Process Validation: A 17-Year Retrospective of Solid-Dosage Forms**. Drug Development and Industrial Pharmacy, 1986, 22(1) pp 25-34
39. Nash R.A. and Berry I.R., **Pharmaceutical Process Validation**, Ed Dekker mdí Drugs and the Pharmaceutical Sciences, 2ª Ed , pp xiii-xli, 1-24, 189-297,429-444,573-597
40. Natly J. and Kieffer R., **The Future of Validation: From QC/QA to TQ**, Pharmaceutical Thecnology; Octubre, 1993, pp 106,108,110,112,114,116
- 41 NOM-059-SSA1-1993 **“Relativa a Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica Dedicados a la Fabricación de Medicamentos”**; 31/07/98
- 42 NOM-CC-1-1990 **“Relativa a Sistemas de Calidad-Vocabulario, Quality Systems-Vacabulary”**, 17/12/90
- 43 MOM-EM-003-SSA1-1998 **“Relativa a Medicamentos Genéricos Intercambiables. Criterios y Requisitos de las Pruebas para Demostrar la Intercambiabilidad y Requisitos que deben Ajustarse los Terceros Autorizados”**, 25/09/98
- 44 NOM-073-SSA1-1993 **“Relativa a estabilidad de medicamentos”**; 08/03/1999
45. NOM-177-SSA1-1998 **“Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que debe sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas”** 07/05/1999
- 46 Paul W.L., **USP Perspecatives on Analytical Methods Validation**; Pharmaceutical Thecnology; Marzo,1991;pp 130,132,134,136,138,140,141
47. Péres Vargas Ruth, Tesis **Validación de la limpieza de los Equipos Usados en la Elaboración de una Crema de uso Tópico**; 1991; Fac. de Química, UNAM; México D.F , pp 16,17
48. PMA's Computer Systems Validation Committee; **Validation Concepts for Computer Systems used in the Manufacture of Drug Products**; Pharmaceutical Thecnology; Mayo,1986; pp 24,26,27,30,32,34
- 49 PMA's Validation Advisory Committee, **Process Validation Concepts for Drug Products**, Pharmaceutical Thecnology, Septiembre, 1985, pp 78,80,82

- 50 Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-060-SSA1-1993 “**Relativa a Regulación Sanitaria para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica**”, 24/05/95
- 51 Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-176-SSA1-1998 “**Relativa a Validación de Proveedores de Fármacos y Materas Primas para la Elaboración de Medicamentos de Uso Humano**”, 20/01/99
- 52 Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998⁵ “**Relativa a Buenas Practicas de Fabricación para Fármacos**”, 16/12/98
- 53 **Reglamento de Insumos para la Salud**; SSA, 04/02/98
- 54 **Remington’s Pharmaceutical Sciences**, Philadelphia College of Pharmacy and Science; USA Company Easton Pennsylvania, 18^a. Ed., 1990. pp 1516
55. Rowley F A et al; **Challenging the Thomas Sentinel III: A Case Study in Computer Systems Validation**; Pharmaceutical Thecnology; Noviembre, 1989, pp 52, 56-59
- 56 Sidney H. Willin, et al.; **Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals**, Ed. Marcel Dekker; 1982, N Y U S.A., pp 1-8
- 57 VIII Taller Internacional de Validación , Curso 2; **Validación de Sistemas Computacionales Utilizados en la Industria Farmacéutica**, de Vecchi F and Calcuy T.; Asociación Farmacéutica Mexicana; 15,16 Agosto, 1995
58. XI Taller Internacional de Validación, **Master Planing and Management of Validation**; De Santis P. and Daniel F.; Asociación Farmacéutica Mexicana. 17-21 Agosto, 1998
- 59 Teagarden C J., **A Stepwise Approach to Software Validation**; Pharmaceutical Thecnology; Septiembre, 1989; pp 100,102,104,106,108,110, 112
60. Tetzlaff R.F ; **GMP Documentation Requeriments for Automated Systems Part I**, Pharmaceutical Thecnology, Marzo, 1992; pp 112,114,117,118,120,122-124

⁵ Este proyecto de Norma Oficial Mexicana se convirtió en Norma Oficial Mexicana el 4 de octubre de 2000 y se publicó en el Diario Oficial de la Federación el 15 de noviembre de 2000

- 61 Tetzlaff R F **GMP Documentation Requeriments for Automated Systems Part II**, Pharmaceutical Thecnology; Abril,1992, pp 60,62,64,66,68,70-72
- 62 Tetzlaff R F ; **GMP Documentation Requeriments for Automated Systems Part III**, Pharmaceutical Thecnology. Mayo,1992, pp 70,71,74-77,78
- 63 **The United States Pharmacopeia**, The National Formulary USP23/NF18, 1983, pp 182-184
- 64 Torbeck L.D , **Assay Validation Ruggedness and Robustness with Designed Experiments**; Pharmaceutical Thecnology; Marzo, 1986, pp 168,170,172
65. **Validación de Métodos Analíticos**, QFB Amparo Chárvel Gaos, Asociación Farmacéutica Mexicana; 22-24,Julio, 1999
66. Vanderwielen A J. and Hardwidge E.A., **Gudelines for Assay Validation**, Pharmaceutical Thecnology; Marzo,1982, pp 66,68,70,72,74,76
- 67 Vega Ramírez Ma. del Consuelo, Tesis **Desarrollo de un Manual de Seguridad y Buenas Prácticas en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica**, 1998; Fac. de Química, UNAM; México D.F ; pp 38-39
68. **Validación de Métodos Analíticos**; Comité de elaboración de Guías Oficiales de Validación de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud, SSA
69. Váldez Cornejo Hugo; Tesis **Validación del Método Analítico para la Determinación de Tomoxifeno por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución en Tabletas**; 1997; Fac. de Química , UNAM; México D.F.; pp 5
70. Willin S H. et al.; **Good Manufacturing**, Ed Marcel Dekker; 1982, N.Y. U.S A.; pp 1-8