

62

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

“ZARAGOZA”



**Implantación de la Validación Prospectiva de Procesos en una
Industria Farmoquímica y un caso de Calificación de Desempeño de
una Etapa de Fabricación de un Fármaco.**

Que Presenta: **Francisco Javier Sánchez Córdova**

Para obtener su título de QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

Dirigido por: QFB. Alejandro Alcántara Pineda.

520 310

México D.F. 2001



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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIA

A mi Mamá que el día que pensé dejar de estudiar, ella me animó
a continuar. Y a mi Papá que nunca dejó de apoyarme

Javier

Contenido

MARCO TEÓRICO.....	4
OBJETIVOS.....	15
DESCRIPCION DE LOS ELEMENTOS DEL MODELO PARA LA VALIDACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE UN FÁRMACO Y SU IMPLANTACIÓN.....	16
A. ORGANIZACIÓN.....	18
B. DOCUMENTACION.....	18
C. REPORTE DE TRANSFERENCIA DEDESARROLLO.....	19
D. REVISION DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN.....	20
E. PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN (PMV).....	21
F. PROTOCOLOS DE VALIDACIÓN IQ, OQ, Y PQ.....	28
G. CAPACITACIÓN.....	29
H. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN.....	30
I. CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN.....	32
J. PREPARACIÓN DE PLANES DE MUESTREO.....	35
K. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS.....	36
L. CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO.....	37
M REPORTE DE VALIDACIÓN.....	40

N.	CONTROL DE CAMBIOS.....	41
O.	REVALIDACIÓN.....	42
V.	CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DE UNA ETAPA DE FABRICACIÓN DE UN FÁRMACO.....	43
V.	CONCLUSIONES.....	78
VI.	ABREVIATURAS.....	81
VII.	REFERENCIAS.....	82

I. MARCO TEÓRICO.

La validación de procesos es importante para asegurar que un producto es capaz de cumplir consistentemente con los estándares de identidad, potencia, calidad, pureza y estabilidad previamente determinados.

Asegurar la calidad de un producto se deriva de la atención cuidadosa de un número de factores que incluyen la selección de la calidad de los componentes y materiales, la adecuabilidad del producto y el diseño del proceso, el control del proceso, y de las pruebas en proceso y al producto terminado. Debido a la complejidad de los procesos farmacéuticos en la actualidad, las pruebas al producto final por sí solas, no son suficientes para asegurar la calidad de un producto por varias razones. Algunas pruebas al producto final tienen una sensibilidad limitada. En algunos casos, pruebas estructurales podrían ser requeridas para mostrar que un proceso de manufactura fue adecuado, y en otras situaciones las pruebas al producto final no revelan todas las variaciones que pueden ocurrir en el producto que pueden impactar sobre su seguridad y efectividad.

Los principios básicos del aseguramiento de la calidad tienen como objetivo la producción de artículos que satisfagan el uso para el cual fueron diseñados. Estos principios se pueden establecer de la siguiente forma:

1) La calidad, seguridad y efectividad deben ser diseñadas y construidas dentro del producto.

) La calidad no puede ser inspeccionada o probada en el producto final.

o Cada paso del proceso de manufactura debe ser controlado para maximizar la probabilidad de que el producto final reúna todas las especificaciones de calidad y diseño.

La validación de procesos es un elemento clave para asegurar que los objetivos del aseguramiento de la calidad se cumplan.

Es a través de un cuidadoso diseño y de la validación de ambos (del proceso y de los controles de proceso), que un fabricante puede establecer un alto grado de confianza de que todas las unidades manufacturadas de lotes sucesivos serán aceptables. La validación exitosa de un proceso puede reducir la necesidad de análisis y pruebas extensivas al producto en proceso y terminado. Cabe señalar que en muchos casos, las pruebas al producto final juegan un papel importante para asegurar que los objetivos de aseguramiento de calidad se cumplan, por lo que la validación y las pruebas al producto final no se excluyen mutuamente.

La FDA (Food and Drug Administration) define la validación de procesos como sigue:

“La validación de procesos es el establecimiento de evidencia documentada que provee un alto grado de confianza que un proceso específico produce consistentemente un producto que reúne sus especificaciones y características de calidad predeterminadas”
().

La NOM-164-SSA1-1998 Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos define los términos validación y fármaco de la siguiente forma:

Validación.- Como 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”.

Fármaco.- Toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica, y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúna las condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento (2).

Existen obvias y varias razones por las cuales la validación de procesos se hace indispensable para los fabricantes de fármacos.

La FDA esta preparando y revisando requerimientos de Buenas Prácticas de manufactura para ser aplicadas a todos los pasos de un proceso de manufactura de un API's (Active Pharmaceutical Ingredients), empezando con el uso de materias primas. Tales prácticas incluyen la validación de los procesos que impactan sobre la calidad y pureza de un API. La FDA reconoce la rigurosidad de las Buenas Prácticas de manufactura para la producción de API's, como la extensión de las instrucciones escritas, controles en proceso, muestreo, análisis, monitoreo y documentación que aumentan conforme transcurren las etapas del proceso desde la etapa inicial de síntesis hasta la etapa de purificación.

Los API's no manufacturados de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura se consideran adulterados según la sección 501(a)(2)(B) del Federal Food, Drug and Cosmetic Act. Esta sección del Act. juzga a un fármaco como adulterado si los métodos usados, o los sistemas o controles usados para su manufactura, procesamiento, empaque, o manejo no están de acuerdo a, o no son operados o administrados en conformidad con las CGMPs, para asegurar que tales fármacos reúnen los requerimientos de seguridad, identidad y pureza, y reúna las características de pureza y calidad que el fármaco pretende poseer.

Se debe escribir y seguir un programa de validación de los procesos de manufactura para todos los API's. Los estudios de validación deben asegurar que un proceso de manufactura específico es capaz de desempeñarse de manera adecuada y consistente producirá un API homogéneo que reúne las especificaciones predeterminadas.

La validación debe abarcar los pasos en la fabricación del API que son críticos para la pureza y calidad del producto final, y deben incluir:

- a) Definición del API en términos de atributos críticos. Los atributos que deben ser considerados son la pureza química, el perfil de impurezas cualitativo y cuantitativo, características físicas tales como tamaño de partícula, densidad, formas polimórficas, humedad y contenido de solventes, homogeneidad y pureza microbiológica
- b) Identificación de parámetros de proceso que pueden afectar los atributos críticos de calidad del API. Los parámetros críticos deben ser determinados

por un juicio científico y deben estar basados sobre un conocimiento derivado de la investigación, desarrollo, escalamiento o experiencia de manufactura.

- c) Determinación de los rangos de cada parámetro de proceso crítico que van a ser usados durante la manufactura de rutina y control de proceso. Datos para comprobar los rangos de parámetros críticos de proceso generalmente deben ser obtenidos de lotes de laboratorio o de lotes piloto, al menos que un parámetro específico pueda ser determinado de un lote escala de producción.

Ejemplos de etapas del proceso que deben ser definidos por los fabricantes de API's como críticos son:

- a) Cambios de fase tales como disolución o cristalización.
- b) Separación de fase tales como filtración o centrifugación.
- c) Etapas que producen cambios químicos
- d) Etapas que alteran la temperatura o pH.
- e) Molienda de materias primas, y
- f) Pasos que producen cambios en área de superficie, tamaño de partícula, densidad u homogeneidad.

Los parámetros críticos de proceso (tiempos de reacción, temperaturas de reacción, relación de reactivos, concentraciones, presiones, pH y niveles de impurezas) deben ser controlados y monitoreados durante los estudios de validación de procesos. Los parámetros de proceso no relacionados con la calidad tales como las variables para

controlar o minimizar energía y uso de equipo, no necesitan ser incluidos en los estudios de validación de procesos.

La validación de procesos debe confirmar que los perfiles de impurezas para cada API están dentro de los límites establecidos y son comparables con los perfiles determinados durante el proceso de desarrollo o de lotes usados para estudios toxicológicos.

El número de corridas de proceso empleados en la validación prospectiva de procesos depende de la complejidad del proceso. Se reconoce que tres corridas exitosas de lotes de producción pueden ser usados como guía. Si un lote de validación falla por razones no relacionadas al desempeño del proceso (fallas de energía o descomposturas de equipo) ese lote debe ser eliminado del estudio de validación y se hace necesario realizar una corrida de validación adicional.

Todos los métodos de análisis no oficiales que se empleen en los estudios de validación deben estar previamente validados. (3)

Tipos de Validación:

1. Validación Prospectiva:

La validación prospectiva incluye aquellas consideraciones que deben ser tomadas en cuenta antes de la entrada de un producto nuevo al mercado por parte de una compañía o cuando existe un cambio en el proceso de manufactura el cual puede afectar las características del producto, tales como identidad y uniformidad. Los siguientes son considerados como elementos claves de la validación prospectiva:

Equipo y proceso

- a) Calificación de Instalación
- b) Calificación de Operación
- c) Calificación de Desempeño

Validación Retrospectiva:

En algunos casos un producto pudo haber sido colocado en el mercado sin haber sido validado o sin haber terminado los estudios de validación. En esos casos, el proceso puede ser validado tomando en cuenta algunos aspectos como la adecuabilidad del proceso por medio del examen de datos acumulados del producto y registros de los procedimientos de manufactura usados.

Validación Concurrente:

Se considera como parte de un estudio de validación prospectiva. En este caso los lotes del producto, sobre la base de pruebas extensas, son liberados para su distribución comercial antes de que el estudio de validación quede terminado. El proceso se puede considerar como validado una vez que datos provenientes de lotes adicionales producidos bajo las mismas condiciones demuestren que hay uniformidad en los resultados.

Aspectos Regulatorios:

La validación de procesos se hace indispensable para el cumplimiento de aspectos regulatorios tanto nacionales como internacionales..

La Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998 Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos establece que se debe asegurar que se realicen las calificaciones y/o validaciones requeridas de los procesos de producción.

La validación de procesos es un requerimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación de la FDA (Food and Drug Administration) dentro del CFR 21 partes 210 y 211.

La Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para Ingredientes Activos Farmacéuticos menciona que dentro de la comunidad mundial, la clasificación legal que cada país hace de los materiales que produce pueden variar mucho. Cuando un material es clasificado como un Ingrediente Activo Farmacéutico (API) en la región o país en la cual es manufacturado o usado en un medicamento, este debe ser fabricado de acuerdo a esta guía.

La Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para Ingredientes Activos establece que los objetivos y políticas generales de validación de una compañía incluyendo la validación de procesos de producción, procedimientos de limpieza, métodos analíticos, procedimientos de prueba en control de proceso, sistemas computarizados y el personal responsable del diseño, revisión, aprobación y documentación de cada fase de validación deben ser documentados.

Los parámetros y atributos críticos deben normalmente ser identificados durante la fase de diseño o de datos históricos, y los rangos necesarios para la reproducibilidad de las operaciones deben ser definidos, esto incluye:

- a) Definición del ingrediente activo en términos de sus atributos críticos de producto.
- b) Identificación de los parámetros de proceso que pueden afectar los atributos críticos de calidad del ingrediente activo.
- c) Determinación de los rangos de cada parámetro crítico de proceso que vayan a ser usados durante la manufactura rutinaria y como controles de proceso (4).

Aspectos de Calidad:

Los principios básicos del aseguramiento de la calidad tienen como propósito la producción de artículos que sean aptos para el uso que se les pretende dar. Algunos de estos principios son que la calidad, seguridad y efectividad debe ser diseñada y construida dentro del producto. La validación de procesos es un elemento clave para que estos objetivos de aseguramiento de calidad se cumplan (5).

Aspectos Económicos:

La validación de procesos también posee una importancia económica ya que permite al fabricante la reducción de lotes rechazados, retrabajos y otros costos relacionados con la mala calidad. Otro beneficio económico que trae consigo la validación de procesos para los fabricantes, es la posibilidad de mejorar el precio de venta de sus productos ya que el contar con procesos validados les da una ventaja competitiva con respecto a sus competidores (2).

El mercado Norteamericano para fármacos y medicamentos es muy grande y esto lo convierte en un mercado muy atractivo para los fabricantes nacionales quienes para poder exportar a los Estados Unidos de Norte América requieren validar sus procesos de fabricación.

Confiablez a los Clientes:

Para los compradores de materias primas es muy importante que sus proveedores cuenten con procesos de fabricación validados, ya que les brinda la garantía de recibir materiales homogéneos, dentro del mismo lote, uniformes de lote a lote y dentro de especificaciones.

Ningún proceso puede considerarse validado si no se tienen bajo control materias primas y materiales. Debido a que las materias primas son el punto de partida en los procesos de manufactura farmacéutica, deben ser incluidos en los programas de validación, desde las fases más tempranas de su organización. Sin embargo, el ser estos un factor externo a la organización, hace que las actividades involucradas sean más complejas y requieran de coordinación y esfuerzo especiales (6).

Para los fabricantes de medicamentos, los principios activos representan la materia prima más importante dentro de sus formulaciones por esta razón, dentro de sus programas de validación incluyen el solicitar a sus proveedores la validación de los procesos de fabricación de los principios activos.

Para los fabricantes de farmoquímicos, el contar con procesos de fabricación validados ofrece la oportunidad de convertirse en proveedores mundiales de firmas farmacéuticas internacionales que buscan proveedores confiables con capacidad de suministrar productos con calidad a sus distintas plantas farmacéuticas.

Para lograr la fabricación de lotes de producto que cumplan con sus especificaciones y para tener clientes satisfechos, la empresa se dio a la tarea de desarrollar e implantar un modelo general de validación de procesos (Organización - PNO's - Protocolos - Reportes), que le fuera de utilidad para la validación de cualquiera de sus procesos de fabricación de fármacos.

II. OBJETIVOS.

Generales:

-) Implantar un modelo general para la validación prospectiva de procesos en una industria farmoquímica..
-) Calificar el desempeño de una etapa de fabricación de un fármaco mediante la preparación y ejecución de un protocolo de prueba.

Particulares:

-) Describir los elementos principales del modelo de validación prospectiva de procesos.
-) Reportar los resultados obtenidos en la calificación de desempeño de una etapa de proceso de fabricación de un fármaco

.- DESCRIPCIÓN DE LOS ELEMENTOS DEL MODELO PARA LA VALIDACIÓN
DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE UN FÁRMACO Y SU IMPLANTACIÓN.

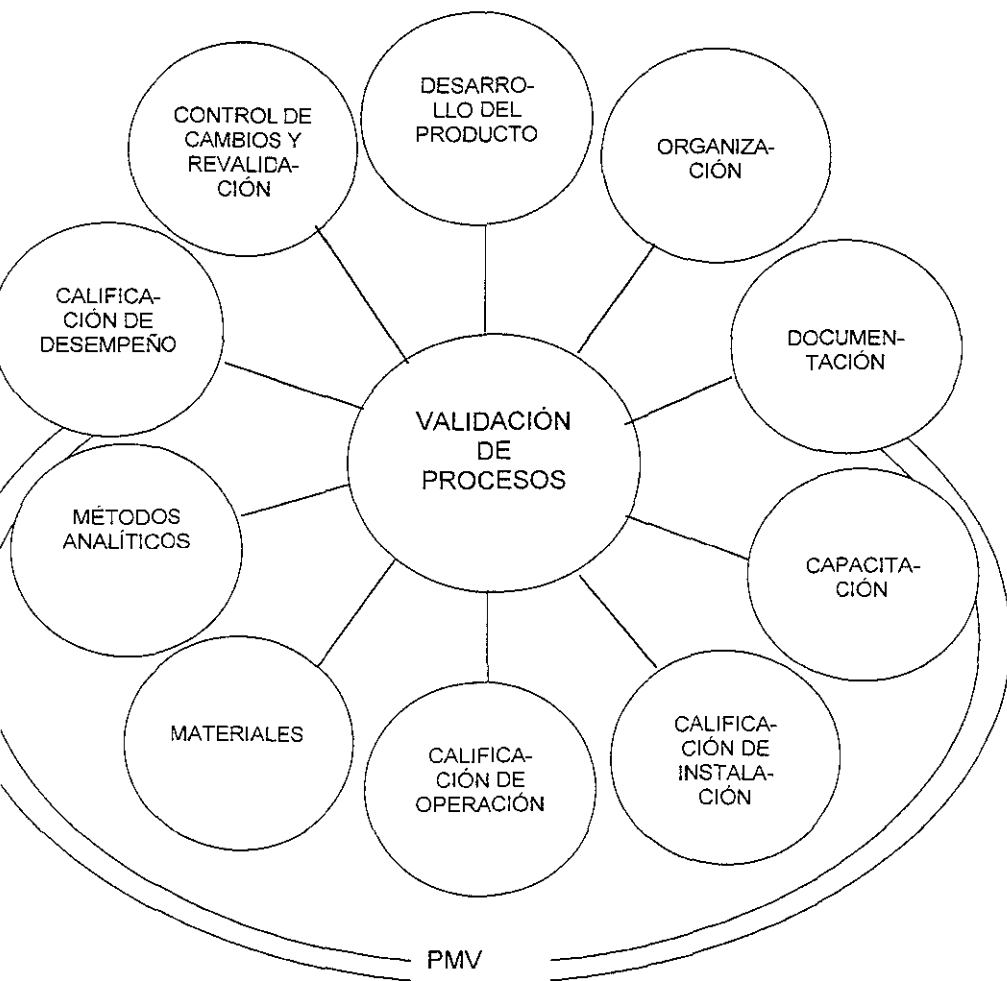
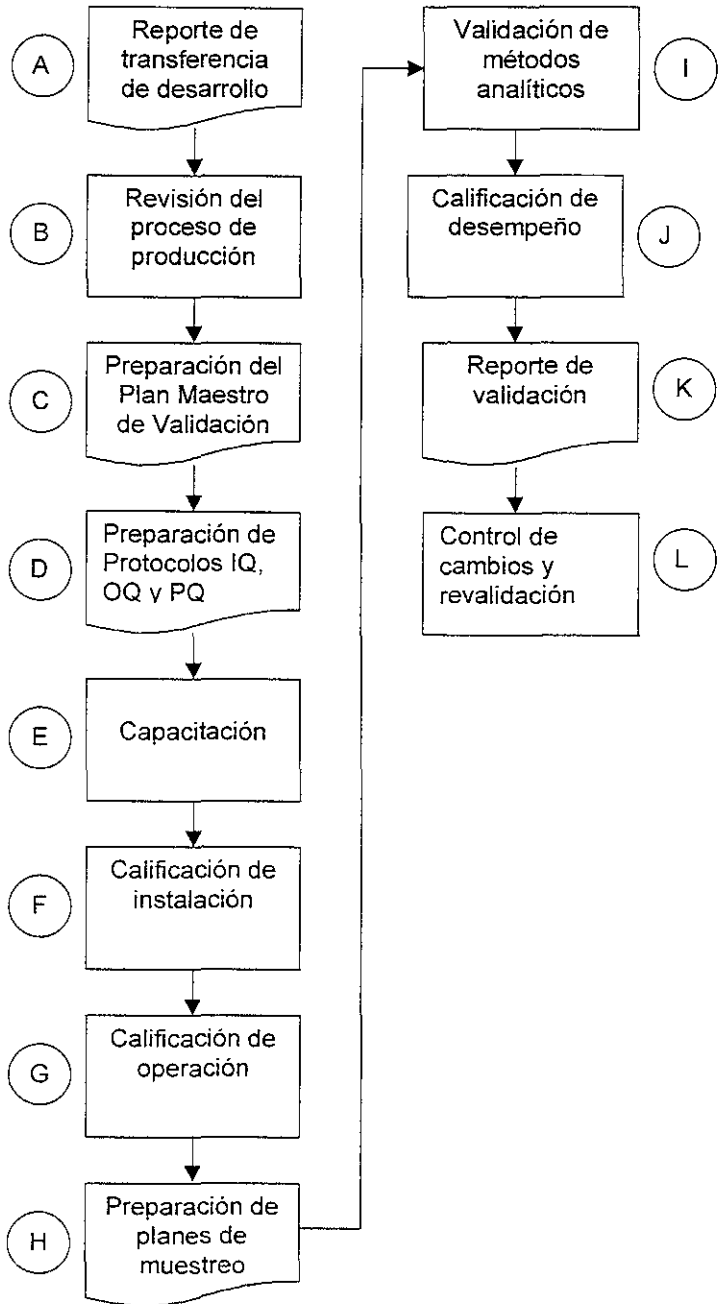


Figura 1 Elementos del Modelo para Validación de Procesos

MV= Plan Maestro de Validación

DIAGRAMA DE FLUJO PARA VALIDACIÓN DE PROCESOS



ORGANIZACIÓN.

Como primera actividad para realizar los trabajos de validación se formó un comité de validación integrado por los gerentes de los distintos departamentos de la empresa y por el jefe de validación que tiene la responsabilidad de definir, aprobar, ejecutar y reportar las tareas de validación que se lleven a cabo. La jefatura de validación que le reporta directamente a la gerencia de Aseguramiento de Calidad, es la responsable de ordenar y supervisar las actividades de validación.

El comité de validación decidió la contratación de un asesor externo el cual fue aprobado por el departamento de Aseguramiento de Calidad con el propósito de apoyarnos en todas las tareas y actividades referentes a la validación de procesos y métodos analíticos.

DOCUMENTACIÓN.

Una de las primeras actividades del comité de validación, fue definir y elaborar los documentos esenciales para iniciar las tareas de validación. Entre estos documentos destacan el PNO para la elaboración de protocolos de validación de procesos, el PNO para la elaboración de Planes Maestros de Validación, el PNO para calificación de instalación de equipos y el PNO para la calificación de operación de equipos entre otros. Todos los documentos arriba mencionados fueron revisados y aprobados por los miembros del comité de validación.

Otros documentos importantes relacionados son el PNO para validación de métodos analíticos, el PNO para transferencia de desarrollo, el PNO para control de cambios y el PNO para reporte de desviación.

Todas las actividades de validación que se planearon y realizaron, fueron documentadas en diferentes tipos de archivos como lo son los planes maestros de validación, protocolos de calificación, planes de muestreo, reportes de validación, formas de registro de desviaciones y formas de registro de control de cambios entre otros. Todos los protocolos de calificación, planes maestros de validación, planes de muestreo y reportes de validación eran revisados y aprobados por los miembros del comité de validación.

C. REPORTE DE TRANSFERENCIA DE DESARROLLO.

Para iniciar con la validación del proceso de fabricación de cualquier producto, se requiere que el departamento de investigación y desarrollo elabore un informe escrito el cual debe presentar los estudios realizados al proceso de manufactura del producto a nivel laboratorio y/o Industrial según sea el caso.

Algunos elementos del reporte de transferencia que deben ser destacados por su importancia para la validación son.

-) La definición de parámetros críticos de producto y proceso y sus rangos de control.
-) La demostración del punto (a)
-) La validación de los métodos analíticos relacionados con la determinación de los indicadores críticos de producto y proceso.
-) La validación de los métodos analíticos relacionados con la limpieza de equipos.

La información contenida en el reporte de transferencia será utilizada para.

La revisión del proceso de producción.

Elaboración de la documentación de validación (Plan Maestro de Validación, Protocolos de Validación y Planes de Muestreo).

REVISIÓN DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN.

La revisión del proceso de producción previa a la fabricación de los lotes de validación, es muy importante debido a varias razones:

Verificar la lista de equipos utilizados en la fabricación del producto a validar para la preparación de los protocolos de calificación de instalación (IQ).

Revisión de los parámetros de operación de los equipos para la preparación de los protocolos de calificación de operación (OQ).

Revisión de los parámetros críticos del producto y del proceso que servirán de guía para las pruebas de calificación de desempeño de proceso (PQ).

Las instrucciones del proceso de fabricación son revisadas con el reporte de transferencia para verificar que los parámetros críticos de producto y de proceso que se señalan en el procedimiento de fabricación corresponden con las del reporte de transferencia. En caso de que se encontraran discrepancias, estas son analizadas y documentadas por el gerente de investigación y desarrollo y las áreas involucradas

Los gerentes de las distintas áreas revisan y aprueban el procedimiento de fabricación antes de iniciar la validación de un proceso específico.

PREPARACION DEL PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN (PMV).

El Plan Maestro de Validación es el documento que describe las actividades y/o elementos claves requeridos para la validación de un proceso.

El Plan Maestro de Validación puede ser elaborado por el responsable del área de validación, así como por cualquier miembro del comité de validación.

El Plan Maestro de Validación debe ser revisado por los miembros del comité de validación relacionados con el proceso o producto que se va a validar y/o por quienes ellos designen

El Plan Maestro de Validación debe ser autorizado por el Gerente de Aseguramiento de calidad

Los principales elementos contenidos en el Plan Maestro de Validación son:

-) Descripción de responsabilidades
-) Características principales del producto o proceso
-) Descripción del proceso de fabricación
-) Definición de los atributos de calidad críticos del producto

Justificación de los indicadores y parámetros críticos de proceso.

Materias primas.

Equipos e Instrumentos empleados.

Elementos que deben ser calificados (IQs, OQs y PQs).

Métodos de análisis y su validación.

Reportes de validación.

Manejo de las desviaciones.

Control de cambios

Cronograma de actividades.

Referencias.

- Descripción de Responsabilidades.

En este punto se deben definir y asignar claramente las responsabilidades de cada persona y/o departamento involucrados en el estudio de validación específico.

- Características principales del producto o proceso.

Se requiere una descripción detallada de las principales características del producto y/o proceso a validar. Entre estas se pueden incluir: nombres químicos y genéricos, fórmula química condensada, características fisicoquímicas, No. de CAS y actividad farmacológica.

- Descripción del proceso de fabricación.

En esta sección se deben describir las principales rutas de síntesis, hacer un resumen detallado del método de fabricación y un diagrama de flujo del proceso.

- Definición de los atributos de calidad críticos del producto.

Identifique los indicadores críticos de calidad del producto o proceso que se va a validar. Entre estos atributos se deben considerar: los indicadores críticos de proceso y de producto.

d1. Indicadores críticos de proceso: Son las pruebas analíticas que se realizan al producto intermedio o en proceso y que sirven para evaluar la conformidad con especificaciones de los atributos críticos de calidad y proporcionan información sobre los procesos de fabricación.

d2. Indicadores críticos de producto: Son las pruebas que se realizan al producto al término de una etapa específica de producción o al producto terminado que sirven para evaluar la conformidad con especificaciones de los atributos críticos de calidad.

- Justificación de los indicadores y parámetros críticos de proceso.

Determine los parámetros críticos que se deben monitorear en el estudio de validación y su justificación.

e1. Parámetros críticos de proceso: Son los parámetros de un proceso que pueden impactar de manera importante sobre la calidad del producto y que deben ser definidos y controlados.

Materias Primas.

Los proveedores de las materias primas que se utilizarán para la fabricación del producto que va a ser validado deben estar previamente aprobados por el departamento de aseguramiento de calidad.

Se asignará los códigos de especificación para cada una de las materias primas empleadas en el proceso o producto.

Los lotes de las materias primas que se van a emplear en los lotes de validación deben estar completamente analizadas y aprobadas por control de calidad.

- Equipos e instrumentos empleados.

Elabore una lista de los principales equipos e instrumentos relacionados con la fabricación y análisis del producto o proceso a validar.

Los equipos e instrumentos de fabricación y análisis del producto deben ser calificados y ser incluidos en un programa y estar en vigencia de calibración.

- Elementos que deben ser calificados (IQs, OQs y PQs).

Los elementos que deben ser calificados incluyen.

h1. Calificación de Instalación (IQ):

Es aquella parte del estudio de validación en la que se reúne y registra evidencia de que la instalación o modificación de una planta, equipo o sistema cumple con el diseño aprobado y con las recomendaciones del proveedor o fabricante.

h2. Calificación de Operación (OQ):

Es aquella parte del estudio de validación en la que se reúne y registra evidencia de que una planta, equipo o sistema tal como esta instalado o tras ser modificado, se desempeña como se esperaba dentro de los intervalos de operación preestablecidos.

Dentro del PMV se hará referencia a la manera en que deben ser elaborados los protocolos de calificación de instalación y operación que se requieran.

La empresa definió que mínimo se requieren de un número de tres corridas para realizar los estudios de calificación de operación de un equipo o sistema.

h3. Calificación de Desempeño (PQ):

Es aquella parte del estudio de validación en la que se verifica que un proceso es capaz de desempeñarse en forma fiable y consistente, lo que resulta en un producto homogéneo que cumple ciertas especificaciones predeterminadas.

El proceso de fabricación que va a ser validado debe ser dividido en sus principales etapas como pueden ser síntesis, purificación, secado, homogeneizado, etc.

Para cada etapa del proceso se deben elaborar los correspondientes protocolos para calificar su desempeño.

La empresa definió que mínimo se requieren de un número de tres corridas o lotes para realizar los estudios de calificación de desempeño de los procesos.

Para la ejecución de los PQ's se deben elaborar planes especiales de muestreo de los lotes de validación.

Métodos de análisis y su validación.

Se deben indicar los métodos de análisis que se deben validar para ser empleados en la validación del proceso o producto.

Reportes de validación.

Para cada protocolo se debe elaborar un reporte que incluya como mínimo:

- a) Registro de información recolectada.
- b) Tratamiento estadístico de los datos (sí procede).
- c) Análisis de los resultados.

d) Criterios de aceptación.

e) Conclusiones.

Se debe elaborar un resumen de todos los reportes de IQ, OQ y PQ y un resumen general de todos los resultados.

- Manejo de las desviaciones.

Durante la ejecución de los protocolos de calificación (IQ, OQ y PQ), pueden presentarse desviaciones por lo que se debe documentar la investigación de las desviaciones, así como las acciones correctivas necesarias durante su ejecución, de acuerdo con el procedimiento correspondiente.

- Control de cambios.

En este apartado del PMV se indica la manera en la que se deben manejar y documentar los cambios que surjan sobre el estado de los equipos y procesos validados a fin de establecer de acuerdo a la magnitud del cambio, si se requiere o no revalidar el proceso.

Todos los cambios que se presenten sobre equipos o procesos validados deben ser documentados de acuerdo con el PNO para control de cambios vigente.

1.1.- Cronograma de actividades.

Se debe elaborar un cronograma detallado donde se definan claramente cada una de las actividades y tareas que se deben llevar a cabo para la validación del proceso o

ducto, el o los departamentos responsables de realizar cada una de las tareas y el tiempo que debe durar cada una de las actividades.

El comité de validación debe llevar a cabo reuniones periódicas para revisar el cumplimiento con las tareas señaladas en el cronograma de actividades.

Referencias.

Describa la referencia de todos los documentos que soporten y/o complementen lo señalado en el Plan Maestro de Validación.

PREPARACIÓN DE PROTOCOLOS DE VALIDACIÓN IQ, OQ Y PQ.

Un protocolo de validación es un plan escrito que establece como va a ser conducido un estudio de validación e identifica criterios específicos de aceptación, dicho plan comprende pero no se limita a la definición del equipo que va a ser usado, los parámetros críticos del proceso, rangos de operación, características del producto, procedimientos de muestreo, datos de prueba a ser colectados, número de corridas de validación o lotes, y los criterios de aceptación de resultados. Cuando son ejecutados producen evidencia documentada de que el equipo, sistema o proceso han sido validados.

La preparación de protocolos de validación se debe ajustar a los requerimientos correspondientes contenidos en el procedimiento para la elaboración de protocolos de validación de procesos.

Los protocolos que se deben elaborar deberán cubrir todas las actividades de calificación de instalación, calificación de operación, y calificación de desempeño.

Los protocolos de validación pueden ser preparados por el coordinador de validación o por cualquier miembro del comité de validación.

Los protocolos que se elaboren deben ser revisados por los miembros del comité de validación y aprobados por la gerencia de aseguramiento de calidad.

. CAPACITACIÓN.

La gerencia de recursos humanos, debe proveer todos los recursos y materiales que se requieran para la capacitación del personal.

Los gerentes de cada área son los responsables de que todas las personas a su cargo que estén involucradas con las tareas de validación, reciban la capacitación y entrenamiento necesario para llevar a cabo sus tareas.

Todo el personal involucrado en la ejecución de un protocolo de validación, debe recibir capacitación previa en:

- a) El contenido y ejecución del protocolo de validación.
- b) El proceso y equipo de fabricación que maneja.
- c) Planes de muestreo que llevará a cabo.

- d) Métodos de análisis.
- e) Procedimientos de limpieza de equipos.

deberán llevar registros documentados como evidencia de que todo el personal que participa en tareas de validación ha recibido la capacitación.

CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN.

es aquella parte del estudio de validación en la que se reúne y registra evidencia de que la instalación o modificación de una planta, equipo o sistema cumple con el diseño probado y con las recomendaciones del proveedor o fabricante.

Los requerimientos para la calificación de Instalación deberán cubrir a todos aquellos equipos y sistemas nuevos, usados y modificados empleados en la manufactura de todos los productos que la empresa decida validar.

El departamento de ingeniería de proyectos es responsable de preparar y ejecutar los protocolos de calificación de instalación que se requieran.

Los protocolos de calificación de instalación deben ser elaborados de acuerdo al procedimiento normalizado de operación para la calificación de instalación de equipos y sistemas de producción.

Los protocolos de calificación de instalación son revisados por los miembros del comité de validación y aprobados por el gerente de aseguramiento de calidad antes de su ejecución.

El departamento de aseguramiento de calidad a través del área de validación, analizará y preparará los reportes de calificación. Los protocolos ejecutados y sus respectivos reportes son conservados por el área de validación.

Los detalles y alcance de los ejercicios de calificación dependerán de la complejidad y naturaleza de los equipos y con respecto a la calidad del producto final.

Los elementos básicos que se deben considerar en la calificación de instalación de equipos son:

- a) Los equipos y sistemas de fabricación deben ser instalados de acuerdo con un plan de instalación provisto por el fabricante o con cualquier requerimiento especial de compra.
- b) Los instrumentos de los equipos deben estar contenidos dentro de un programa de calibración.
- c) Deben prepararse planos y diagramas de instalación de los equipos.
- d) Todos los cambios en la instalación de equipos de procesos que han sido validados, deben ser evaluados para determinar la necesidad de recalificación.

- e) Se deben describir las capacidades y características principales de los equipos.
- f) Se deben documentar las capacidades de los equipos.
- g) Los materiales de fabricación de los equipos que están en contacto con el producto deben ser inertes.
- h) Se deben preparar listas de partes y refacciones críticas.
- i) Hay que definir los aceites o lubricantes que pueden ser usados en los equipos.
- j) La instalación de los equipos y sus sistemas auxiliares deben ajustarse a los planos y diagramas de instalación.
- k) Los equipos deben contar con procedimientos de mantenimiento preventivo, correctivo, de limpieza y sanitización cuando se requieran.

CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN.

Es aquella parte del estudio de validación en la que se reúne y registra evidencia de que una planta, equipo o sistema tal como está instalado o tras ser modificado, se desempeña como se esperaba dentro de los rangos de operación preestablecidos.

Los requerimientos para la calificación de operación deberán cubrir a todos aquellos equipos y sistemas nuevos, usados y modificados empleados en la manufactura de todos los productos que la empresa decida validar.

La gerencia de aseguramiento de calidad a través del área de validación es responsable de preparar los protocolos de calificación de operación que se requieran.

La gerencia de producción es responsable de la ejecución de las pruebas de calificación de operación de los equipos y sistemas de producción.

Los protocolos de calificación de operación deben ser elaborados de acuerdo al procedimiento normalizado de operación para la calificación de operación de equipos y sistemas de producción.

Los protocolos de calificación de operación son revisados por los miembros del comité de validación y aprobados por el gerente de aseguramiento de calidad antes de su ejecución.

El departamento de aseguramiento de calidad a través del área de validación, analiza y prepara los reportes de calificación. Los protocolos ejecutados y sus respectivos reportes son conservados por el área de validación.

Los detalles y alcance de los ejercicios de calificación dependerán de la complejidad y naturaleza de los equipos y con respecto a la calidad del producto final.

Los elementos básicos que se deben considerar en la calificación de operación de equipos son:

- a) Los equipos y sistemas de fabricación deben contar previamente con las pruebas de calificación de instalación.
- b) Los instrumentos de los equipos deben estar calibrados y mantenidos dentro de un programa de calibración.
- c) Deben establecerse requerimientos y parámetros de operación críticos para los equipos.
- d) Se deben realizar pruebas para verificar que los equipos operan correctamente bajo condiciones normales y cuando sea posible en el "peor caso".
- e) Los operadores deben contar con registros de capacitación para la operación de los equipos.
- f) Todos los operadores deben recibir capacitación sobre el protocolo de calificación de operación y su ejecución.
- g) Debe especificarse el uso de lotes de producto o placebos para la ejecución de los estudios de calificación de operación.
- h) Todos los cambios en la instalación y operación de los equipos deben ser evaluados para determinar la necesidad de recalificación.
- i) Los equipos deben contar con procedimientos normalizados de operación aprobados.

Cualquier modificación o reubicación de un equipo o sistema calificado, debe llevarse a cabo sólo a través de la revisión y autorización de un control de cambios.

PREPARACIÓN DE PLANES DE MUESTREO.

Un plan de muestreo es un documento que especifica los aspectos importantes que deben ser considerados en el muestreo y análisis de las muestras de validación.

La gerencia de producción es responsable de elaborar los procedimientos de muestreo para muestras de producto en proceso que se requieran basándose en los indicadores críticos de proceso definidos en el plan maestro de validación.

El departamento de control de calidad por su parte, debe preparar también procedimientos para el muestreo y análisis de las muestras de producto terminado que se requieran basándose en los indicadores críticos de producto definidos en el plan maestro de validación.

Los procedimientos o planes de muestreo deben ser revisados por el coordinador de validación y por el jefe de laboratorio y aprobados por la gerencia de aseguramiento de calidad.

En la preparación de planes de muestreo se deben considerar los siguientes puntos:

- a) Nombre del producto a muestrear
- b) Lugares de muestreo
- c) Frecuencia de muestreo.
- d) Cantidad de producto a muestrear
- e) Equipo de muestreo

- f) Personal responsable del muestreo.
- g) Personal responsable del análisis.
- h) Análisis que se deben efectuar.
- i) Procedimiento para coleccionar la muestra.
- j) Condiciones de almacenamiento de la muestra.
- k) Forma de identificación de muestras.

Todo el personal responsable del muestreo y análisis de muestras de validación, debe recibir capacitación previa sobre los planes de muestreo.

VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS.

durante la ejecución de los protocolos de calificación de desempeño de los procesos de fabricación, se requiere de la realización de ensayos o pruebas analíticas a muestras de producto en proceso y/o terminado. Estos métodos de análisis deben estar previamente validados.

Todos los métodos analíticos no oficiales que vayan a ser empleados en las actividades de validación de procesos deben ser validados.

La gerencia de Investigación y Desarrollo es responsable de la validación de los métodos analíticos.

El objetivo de la validación de un método analítico es demostrar que éste es adecuado para su propósito.

Los procedimientos de prueba usados para determinar los niveles y características de calidad de un producto farmacéutico están sujetos a varios requerimientos regulatorios.

Las Buenas Prácticas de Manufactura señalan que los métodos de análisis los cuales son empleados para asegurar el cumplimiento de las especificaciones de productos farmacéuticos, deben ser validados.

La validación de un método analítico es el proceso por el cual se establece, por medio de estudios de laboratorio, que las características de desempeño de los parámetros analíticos del método, reúnen los requerimientos para las aplicaciones deseadas.

2. CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO.

Es aquella parte del estudio de validación en la que se verifica que un proceso es capaz de desempeñarse en forma fiable y consistente, lo que resulta en un producto homogéneo que cumple consistentemente ciertas especificaciones predeterminadas.

Los requerimientos para la calificación de desempeño deberán cubrir a todas aquellas etapas críticas que formen parte de los procesos de fabricación que se desee validar.

gerencia de aseguramiento de calidad a través del área de validación es responsable de preparar los protocolos de calificación de desempeño que se requieran.

Los protocolos de calificación de desempeño deben ser elaborados de acuerdo a las disposiciones establecidas en el procedimiento para la elaboración de protocolos de validación de procesos.

Los protocolos de calificación de desempeño son revisados por los miembros del comité de validación y aprobados por el gerente de aseguramiento de calidad antes de su ejecución.

La gerencia de producción debe elaborar procedimientos de muestreo de producto terminado o en proceso para el análisis de las muestras requeridas en los protocolos de calificación de desempeño.

La gerencia de producción es responsable de la ejecución de las pruebas de calificación de desempeño de procesos a validar.

El departamento de control de calidad es responsable de elaborar procedimientos de muestreo de producto terminado y de realizar los análisis de las muestras requeridos en los protocolos de calificación de desempeño.

departamento de aseguramiento de calidad a través del área de validación, analiza y prepara los reportes de calificación. Los protocolos ejecutados y sus respectivos reportes son conservados por el área de validación.

Los detalles y alcance de los ejercicios de calificación dependerán de la complejidad y naturaleza de los procesos de fabricación y con respecto a la calidad del producto final.

Los elementos básicos que se deben considerar en la calificación de desempeño de procesos:

- a) Elaboración de procedimientos, protocolos y planes de muestreo.
- b) Revisión y aprobación del registro maestro de producción del producto a validar
- c) Capacitación del personal.
- d) El control de los parámetros críticos de proceso definidos en el plan maestro de validación.
- e) El cumplimiento con especificaciones de los indicadores críticos de proceso y de producto definidos dentro del plan maestro de validación
- f) El estado de calibración de los equipos utilizados.
- g) La calibración y calificación del equipo e instrumentos de laboratorio.
- h) Debe especificarse los lotes de producto utilizados para la ejecución de los estudios de calificación

Qualquier modificación a las instrucciones del protocolo de calificación de desempeño, debe ser aprobada a través de la revisión y autorización de un control de cambios o reporte de desviación según el caso.

REPORTE DE VALIDACIÓN.

El reporte de validación es el documento que reporta las actividades de validación, los resultados de validación y las conclusiones.

Después de la ejecución de cada protocolo de calificación de instalación, de operación y de desempeño, el coordinador de validación debe preparar un informe escrito para cada uno de los protocolos.

El contenido del reporte de validación deberá contener al menos:

- a) Resultados obtenidos.
- b) Especificaciones o criterios de aceptación.
- c) Análisis de resultados.
- d) Conformidad con los criterios de aceptación.
- e) Conclusiones.

El reporte de validación de cada protocolo debe ser revisado por los miembros del comité de validación. Por último, el coordinador de validación debe preparar un reporte

nal en el que se establezca el estado de validación del producto o proceso el cual debe ser firmado por el gerente de aseguramiento de calidad.

I. CONTROL DE CAMBIOS.

El control de cambios es un elemento importante en cualquier sistema de aseguramiento de calidad. Existe un procedimiento escrito que describe que acciones deben ser tomadas si un cambio es propuesto a un componente del producto, equipo de proceso, proceso, sistema auxiliar del proceso, método de producción o prueba o cualquier otro cambio que pueda afectar la calidad del producto o la operación de los sistemas auxiliares.

Todos los cambios son formalmente solicitados, documentados y aprobados por representantes de producción, aseguramiento de calidad e investigación y desarrollo. El impacto del cambio sobre el producto es analizado y se evalúa la necesidad o no de revalidar. El sistema de control de cambios asegura que todos los cambios notificados o solicitados son investigados satisfactoriamente, documentados y autorizados.

Cambios que requieren revalidación son

- a) Cambio de materias primas.
- b) Cambio de proveedor de materia prima
- c) Cambio de materiales de empaque.
- d) Cambios en el proceso
- e) Cambios en el equipo
- f) Cambios en el sistema de producción de agua para proceso
- g) Cambios mayores en las áreas de fabricación

- h) Transferencia del proceso a otro sitio.
- i) Cambios inesperados por ejemplo aquellos observados durante la inspección y análisis de rutina del proceso.

. REVALIDACIÓN.

La revalidación provee la evidencia de que los cambios sufridos por un proceso y/o por sus sistemas auxiliares, introducidos de manera intencional o no intencional, no afectan de manera adversa las características del proceso ni la calidad del producto. La documentación requerida en una revalidación puede ser la misma que la de la validación inicial del proceso y en muchos casos protocolos similares pueden ser preparados.

V.- Calificación de Desempeño de una Etapa de Fabricación de un fármaco.

En las siguientes páginas se presenta el protocolo de calificación de desempeño de una etapa de fabricación de un fármaco "X" y el reporte de validación de dicho protocolo.

Título: Protocolo de Validación para la Calificación del Desempeño del Proceso de Fabricación de un Fármaco.
Código: QA-PQ-VAL-001-a

CUADRO DE FIRMAS:

	Nombre :	Puesto :	Firma :	Fecha :
Elaboró:		Coordinador de Validación		
		Gerente de Producción		
Revisó:		Gerente de Desarrollo Tecnológico		
		Jefe de Producción		
		Jefe de Control de Calidad		
Autorizó:		Gerente de Aseguramiento de Calidad		
		Vigente a partir de:		

CONTENIDO.

	Página
0 Objetivo.....	47
0 Indicadores de calidad críticos / criterios de aceptación.....	47
0 Parámetros críticos de proceso.....	48
0 Lista de materias primas	49
0 Lista de equipo e instrumentos principales de producción.....	50
0 Lista de instrumentos principales de laboratorio.....	51
0 Lista de procedimientos normalizados de operación de producción.....	52
0 Instrucciones.....	53

1. Hoja de registro de resultados para el control de los parámetros críticos de proceso A y B	54
2. Hoja de registro para el control de los parámetros críticos de proceso C y D.....	55
3. Hoja de registro para el control de los parámetros críticos de proceso E y F.....	56
4. Hoja de registro para el control del parámetro crítico de proceso G.....	57
5. Hoja de registro para el control del parámetro crítico de proceso H.....	58
6. Hoja de registro para el control de los parámetros críticos de proceso I, J y K.....	59
7. Hoja de registro para el control del parámetro crítico de proceso L.	60
8. Hoja de registro para el control del parámetro crítico de proceso M	61
9. Hoja de registro para el control del parámetro crítico de proceso N.	62
10. Hoja de registro para el indicador de proceso A	63
11. Hoja de registro para el indicador de proceso B.....	64
12. Hoja de registro para el indicador de proceso C.....	65
13. Hoja de registro para el indicador de proceso D	66
14. Hoja de registro para el indicador de proceso E	67

. Hoja de registro para el indicador de proceso F.....	68
. Hoja de registro para el indicador de producto A.....	69
. Hoja de registro para el indicador de producto B.....	70
. Sección de anexos.....	71

OBJETIVO.

El objetivo de este experimento es demostrar que los indicadores críticos son y serán consistentes conforme a sus especificaciones, si los parámetros críticos de proceso son controlados apropiadamente.

INDICADORES DE CALIDAD CRÍTICOS / CRITERIOS DE ACEPTACIÓN.

1 Indicadores en Proceso.

Atributo de Calidad	Especificación / Criterios de Aceptación
A	Máximo 0.08%
B	Máximo 3%
C	Máximo 0.5%
D	Máximo 0.07%
E	5.8-6.2
F	Máximo 100 ppm

2 Indicadores en Producto.

Atributo de Calidad	Especificación
A	Mínimo 90%
B	H1 Máximo 0.4% H2 Máximo 0.2% H3 Máximo 2.0%

PARÁMETROS CRÍTICOS DE PROCESO.

Parámetro de Proceso / Equipo	Intervalo
A	Máximo 30°C
B	45 +/- 4 rpm
C	50 +/- 2°C
D	65 +/- 5 minutos
E	75 +/- 5°C
F	3 horas +/- 10 minutos
G	Mínimo 15 pulgadas Hg
H	45 +/- 2%
I	85 +/- 3 rpm
J	78 +/- 4°C
K	2.5 a 3 horas
L	de 78 +/- 4 a 50 +/- 4°C en 2 a 3 horas
M	35 +/- 5 minutos
N	50 +/- 4°C

8. LISTA DE INSTRUMENTOS PRINCIPALES DE LABORATORIO.

<i>Nombre</i>	<i>Código</i>	<i>Ubicación</i>	<i>Referencia Calibración</i>	<i>Fecha Próxima de Calibración</i>
HPLC	HPLC-1	Laboratorio	Vigente	6 meses
GC	GC-1	Laboratorio	Vigente	6 meses
Karl - Fischer	TIT-02	Laboratorio	Vigente	30 días
Balanza	BAL-1	Laboratorio	Vigente	30 días

9. LISTA DE PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN DE PRODUCCIÓN.

<i>Título</i>	<i>Código</i>	<i>Referencia de entrenamiento.</i>
Registro maestro de producción	FN-RMP-001	01
Registro maestro de limpieza de equipo	FN-PMP-002	02
Procedimiento de muestreo para validación a producto terminado	QA-VAL-002	03
Procedimiento de muestreo para validación a producto en proceso	FN-VAL-003	04
Operación del reactor	FN-PNO-001	05
Operación de la centrífuga	FN-PNO-002	06
Operación del dilutor	FN-PNO-003	07

0. INSTRUCCIONES.

0.1. En esta sección se deben definir clara y detalladamente las Instrucciones para la ejecución del protocolo por personal de producción y de laboratorio.

HOJA DE REGISTRO DE RESULTADOS PARA EL CONTROL DE LOS PARÁMETROS CRÍTICOS DE PROCESO A Y B

LOTE 1
1) Intervalo de operación del parámetro A: Máximo 30°C
2) Método: Lectura directa en termómetro.
3) Código de instrumento:
4) Intervalo de operación del parámetro B: 45 +/- 4 rpm
5) Método: Lectura directa en potenciómetro
6) Código de instrumento:
7) Lote:

8) Resultados

HORA	PARÁMETRO A	PARAMETRO B	REGISTRÓ
REVISO			

) Observaciones.

HOJA DE REGISTRO PARA EL CONTROL DE LOS PARÁMETROS CRÍTICOS DE PROCESO C Y D.

LOTE 1
Intervalo del parámetro C: 50+/- 2°C
Método: Lectura directa en indicador de temperatura
Código de indicador:
Intervalo del parámetro D: 65+/- 5 minutos
Método: Lectura directa en reloj
Lote:

7) Resultados

PARÁMETRO C	PARÁMETRO D	REGISTRÓ
REVISÓ		

Observaciones:

3 HOJA DE REGISTRO PARA EL CONTROL DE LOS PARÁMETROS CRÍTICOS DE PROCESO E Y F.

LOTE 1
1) Intervalo del parámetro E: 75+/- 5°C
2) Método: Lectura directa en indicador de temperatura
3) Código de indicador:
4) Intervalo del parámetro F: 3 horas +/- 10 minutos
5) Método: Lectura directa en reloj
3) Lote:

7) Resultados

PARÁMETRO E	PARÁMETRO F	REGISTRÓ
REVISÓ		

Observaciones:

4 HOJA DE REGISTRO PARA EL CONTROL DEL PARÁMETRO CRÍTICO DE PROCESO G.

LOTE 1
1) Intervalo del parámetro G: Mínimo 15 pulgadas de Hg
2) Método: Lectura directa en manómetro
3) Código de indicador:
4) Lote:

5) Resultados

HORA	PARÁMETRO G	REGISTRÓ
REVISO.		

Observaciones:

15 HOJA DE REGISTRO PARA EL CONTROL DEL PARÁMETRO CRÍTICO DE PROCESO H.

1) intervalo del parámetro H: 45 +/- 2%

2) Método de Análisis: Titulación

	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
3) LOTE			
4) RESULTADOS			
VALOR DEL PARÁMETRO H (%)			
REFERENCIA DE LABORATORIO			
REGISTRÓ			
REVISÓ			
5) OBSERVACIONES			

5 HOJA DE REGISTRO PARA EL CONTROL DE LOS PARÁMETROS CRÍTICOS DE PROCESO I, J Y K.

LOTE 1
1) Intervalo del parámetro I: 85 +/- 3 rpm
2) Método: Lectura directa en tacómetro.
3) Código de indicador:
4) Intervalo del parámetro J: 78 +/- 4°C
5) Método: Lectura directa en termómetro.
6) Código de indicador:
7) Intervalo del parámetro K: 2.5 a 3.0 horas
8) Método: Lectura directa en reloj
9) Lote:

10) Resultados

PARÁMETRO I	PARÁMETRO J	PARÁMETRO K	REGISTRÓ
REVISÓ			

l) Observaciones:

18 HOJA DE REGISTRO PARA EL CONTROL DEL PARÁMETRO CRÍTICO DE PROCESO M.

1) Intervalo del parámetro M: 35 +/- 5 minutos
2) Método: lectura directa en reloj
3) Lote

	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
3) LOTE:			
4) RESULTADOS			
PARÁMETRO M			
REGISTRÓ:			
REVISÓ:			
5) OBSERVACIONES:			

20 HOJA DE REGISTRO PARA EL INDICADOR DE PROCESO A.

1) Especificación Máximo 0.08%
2) Método de Análisis: Karl - Fisher

	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
3) LOTE.			
4) RESULTADOS			
VALOR DEL INDICADOR DE PROCESO A			
REFERENCIA DE LABORATORIO			
REGISTRÓ:			
REVISÓ:			
5) OBSERVACIONES:			

21 HOJA DE REGISTRO PARA EL INDICADOR DE PROCESO B.

1) Especificación: Máximo 3.0%
2) Método de Análisis: HPLC

	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
3) LOTE.			
4) RESULTADOS			
VALOR DEL INDICADOR DE PROCESO B			
REFERENCIA DE LABORATORIO			
REGISTRÓ.			
REVISÓ			
5) OBSERVACIONES:			

22 HOJA DE REGISTRO PARA EL INDICADOR DE PROCESO C.

1) Especificación: Máximo 0.5%
2) Método de Análisis: HPLC

	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
3) LOTE:			
4) RESULTADOS			
VALOR DEL INDICADOR DE PROCESO C			
REFERENCIA DE LABORATORIO			
REGISTRÓ:			
REVISÓ:			
5) OBSERVACIONES:			

23 HOJA DE REGISTRO PARA EL INDICADOR DE PROCESO D.

1) Especificación: Máximo 0.07%
2) Método de Análisis: Titulación

	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
3) LOTE:			
4) RESULTADOS			
VALOR DEL INDICADOR DE PROCESO D			
REFERENCIA DE LABORATORIO			
REGISTRÓ:			
REVISÓ:			
5) OBSERVACIONES:			

24 HOJA DE REGISTRO PARA EL INDICADOR DE PROCESO E.

1) Especificación Máximo 5.8 – 6.2

2) Método de Análisis: Potenciómetro

	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
3) LOTE:			
4) RESULTADOS			
VALOR DEL INDICADOR DE PROCESO E			
REFERENCIA DE LABORATORIO			
REGISTRÓ:			
REVISÓ:			
5) OBSERVACIONES:			

25 HOJA DE REGISTRO PARA EL INDICADOR DE PROCESO F.

1) Especificación: Máximo 100 ppm
2) Método de Análisis. HPLC

	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
3) LOTE:			
4) RESULTADOS			
VALOR DEL INDICADOR DE PROCESO F			
REFERENCIA DE LABORATORIO			
REGISTRÓ:			
REVISÓ:			
5) OBSERVACIONES:			

26 HOJA DE REGISTRO PARA EL INDICADOR DE PRODUCTO A.

1) Especificación: Mínimo 90%
2) Método de Análisis: HPLC

3) LOTE:		LOTE 1		LOTE 2		LOTE 3	
		PRIMERA	CUARTA	PRIMERA	CUARTA	PRIMERA	CUARTA
NUMERO DE CARGA							
4) RESULTADOS							
VALOR DEL INDICADOR DE PRODUCTO A.							
REFERENCIA DE LABORATORIO							
REGISTRÓ:							
REVISÓ.							
5) OBSERVACIONES:							

27 HOJA DE REGISTRO PARA EL INDICADOR DE PRODUCTO B.

1) Especificación: H1 Máximo 0.4% H2 Máximo 0.2% H3 Máximo 2.0%	2) Método de Análisis: HPLC
--	-----------------------------

	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3			
3) NUMERO DE LOTE.						
4) RESULTADOS						
NUMERO DE CARGA	PRIMERA	CUARTA	PRIMERA	CUARTA	PRIMERA	CUARTA
VALOR DEL INDICADOR DE PRODUCTO B1						
VALOR DEL INDICADOR DE PRODUCTO B2						
VALOR DEL INDICADOR DE PRODUCTO B3						
VALOR DEL INDICADOR DE PRODUCTO B4						
VALOR DEL INDICADOR DE PRODUCTO B5						
VALOR DEL INDICADOR DE PRODUCTO B						
VALOR DEL INDICADOR DE PRODUCTO B						
VALOR DEL INDICADOR DE PRODUCTO B						
VALOR DEL INDICADOR DE PRODUCTO B						
REFERENCIA DE LABORATORIO						
REGISTRÓ						
REVISÓ						

Título: Reporte del Protocolo de Validación para la Calificación del Desempeño del Proceso de Fabricación de un Fármaco.
Protocolo de referencia: QA-PQ-VAL-001-a

1. CUADRO DE FIRMAS:

	Nombre:	Puesto:	Firma:	Fecha:
Elaboró:		Coordinador de Validación		
Revisaron:		Gerente de Desarrollo Tecnológico		
		Jefe de Control de calidad		
		Jefe de planta		
		Gerente de Producción		
Autorizó:		Gerente de Aseguramiento de Calidad		

2. CONTENIDO.

1. CUADRO DE FIRMAS.....72

2. CONTENIDO.....72

3. INDICADORES CRÍTICOS EN PROCESO.....73

4. INDICADORES CRÍTICOS EN PRODUCTO.....74

5. PARÁMETROS CRÍTICOS DE PROCESO.....76

6. CONCLUSIÓN DEL PQ EN LA ETAPA X.....77

3.- INDICADORES CRÍTICOS EN PROCESO:

RESULTADOS.

Atributo de Calidad	Especificación / Criterios de Aceptación	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	RESULTADO
A	Máximo 0.08%	0.08%	0.03%	0.04%	CONFORME
B	Máximo 3%	< 3%	< 3%	< 3%	CONFORME
C	Máximo 0.5%	< 0.5%	< 0.5%	< 0.5%	CONFORME
D	Máximo 0.07%	0.03%	0.04%	0.06%	CONFORME
E	5.8-6.2	6.2	6.1	6.1	CONFORME
F	Máximo 100 ppm	< 100 ppm	< 100 ppm	< 100 ppm	CONFORME

CONCLUSIÓN.

Los indicadores en proceso en la etapa X del Proceso bajo el Registro Maestro de Fabricación FN-RMP-001, cumplen con los criterios de aceptación

4. INDICADORES CRÍTICOS EN PRODUCTO:

RESULTADOS.

Atributo de Calidad	Especificación / Criterios de Aceptación
A	Mínimo 90%

INDICADOR DE PRODUCTO A						RESULTADO
Lote 1		Lote 2		Lote 3		CONFORME
1a carga	4a carga	1a carga	4a carga	1a carga	4a carga	
100.1%	99.7%	99.4%	100.4%	99.5%	99.7%	

Atributo de Calidad	Especificación / Criterios de Aceptación
B	H1 máximo 0.4% H2 máximo 0.2% H3 máximo 2.0%

INDICADOR DE PRODUCTO B																		
LOTE 1						LOTE 2						LOTE 3						RESULTADO
% MÁXIMO OBSERVADO						% MÁXIMO OBSERVADO						% MÁXIMO OBSERVADO						
H1		H2		H3		H1		H2		H3		H1		H2		H3		
1a	4a	1a	4a	1a	4a	1a	4a	1a	4a	1a	4a	1a	4a	1a	4a	1a	4a	
0.16	0.16	<0.1	<0.1	0.24	0.25	0.17	0.17	<0.1	<0.1	0.23	0.23	0.17	0.16	<0.1	<0.1	0.23	0.22	CONFORME

CONCLUSIÓN.

Los indicadores de producto en la etapa X del Proceso bajo el Registro Maestro de Fabricación FN-RMP-001, cumplen con los criterios de aceptación.

5.- PARAMETROS CRITICOS EN PROCESO:

RESULTADOS.

Parámetro de Proceso / Equipo	Intervalo / Criterios de Aceptación	Lote 1	Lote 2	Lote 3	RESULTADO
A	Máximo 30°C	Mínimo , Máximo observado			CONFORME
		-7 , 24°C	-7 , 26°C	-7 , 25°C	
B	45 +/- 4 rpm	Mínimo , Máximo observado			CONFORME
		44.1 , 44.7 rpm	44.1 , 44.6 rpm	44.2 , 44.6 rpm	
C	50 +/- 2°C	Mínimo , Máximo observado			CONFORME
		50 , 51°C	50 , 50°C	49 , 50°C	
D	65 +/- 5 minutos	60 minutos	60 minutos	60 minutos	CONFORME
E	75 +/- 5°C	Mínimo , Máximo observado			CONFORME
		74 , 75°C	73 , 76°C	72 , 76°C	
F	3 horas +/- 10 minutos	3 hrs	3 hrs	3 hrs	CONFORME
G	Mínimo 15 pulgadas Hg	Mínimo observado			CONFORME
		15 pulg	16 pulg	16 pulg	
H	45 +/- 2%	43.52%	43.42%	43.43%	CONFORME
I	85 +/- 3 rpm	Mínimo , Máximo observado			CONFORME
		84.9 , 85.3 rpm	84.8 , 85.1 rpm	84.8 , 85.1 rpm	
J	78 +/- 4°C	Mínimo , Máximo observado			CONFORME
		74 , 80°C	74 , 82°C	74 , 80°C	

Parámetro de Proceso / Equipo	Intervalo / Criterios de Aceptación	Lote 1	Lote 2	Lote 3	RESULTADO
K	2.5 a 3 horas	2.70 hrs	2.75 hrs	2.75 hrs	CONFORME
L	de 78 +/- 4 a 50 +/- 4°C en 2 a 3 horas	79 a 50°C en 3 hrs	82 a 50°C en 3 hrs	79 a 51°C en 2.5 hrs	CONFORME
M	35 +/- 5 minutos	35 minutos	30 minutos	35 minutos	CONFORME
N	50 +/- 4°C	Valor inicial , final observado			CONFORME
		50 , 51°C	51 , 50°C	52 , 51°C	

CONCLUSIÓN.

Los parámetros críticos de proceso en la etapa X del Proceso bajo el Registro Maestro de Fabricación FN-RMP-001, cumplen con los criterios de aceptación.

6.- CONCLUSION DEL PQ EN LA ETAPA X.

Si los parámetros críticos de proceso en la etapa X del Proceso bajo el Registro Maestro de Fabricación FN-RMP-001, cumplen con los criterios de aceptación, genera un producto que cumple consistentemente con los criterios de aceptación en los indicadores de proceso y producto.

V. CONCLUSIONES.

La industria farmoquímica en nuestro país es la responsable de proveer de fármacos a la industria farmacéutica y en este sentido, enfrenta grandes problemas que debe resolver de manera urgente.

Por un lado se encuentra el avance continuo de las tecnologías de procesos, de la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos que hacen que la industria farmacéutica demande de fármacos cada vez más diferenciados con características y propiedades específicas y que obliga al fabricante de fármacos a revisar y modificar sus procesos de producción.

Otro aspecto que enfrenta la industria farmoquímica nacional es el elevado costo económico para investigación y desarrollo de nuevas fármacos

Existen normas regulatorias nacionales e internacionales que deben cumplir los fabricantes de fármacos. Entre estos requerimientos, las Buenas Prácticas de Manufactura para fármacos establecen la necesidad de validar los procesos de fabricación que lo requieran.

Los fabricantes de medicamentos buscan proveedores de fármacos que cuenten con procesos de fabricación validados ya que esto les brinda la confianza de contar con productos homogéneos que cumplen consistentemente con sus características de calidad

Para el fabricante de fármacos el contar con procesos validados le da una ventaja competitiva con sus competidores y puede mejorar el precio de venta de sus productos.

El laboratorio donde se realizó la presente práctica profesional se dedica al desarrollo, fabricación y distribución de principios activos para la industria farmacéutica.

Con el presente trabajo de implantación de la validación prospectiva de procesos, la empresa pretende alcanzar los siguientes beneficios:

- a) Cumplir con los requerimientos de FDA para poder exportar al mercado de los Estados Unidos.
- b) Satisfacer las políticas generales de calidad de la empresa.
- c) Dar cumplimiento a los requerimientos regulatorios nacionales NOM-164-SSA1-1998.
- d) Ser aprobados como proveedores por parte de varios clientes.
- e) Mejorar el precio de venta de los productos validados.
- f) Mejorar la proyección de ventas
- g) Satisfacer los requerimientos de los clientes nuevos y actuales.
- h) Reducir los costos de la mala calidad.
- i) Desarrollar implantar un modelo general de validación de procesos (Organización - PNO's – Protocolos – Ejecución - Reportes), que sea de utilidad a la empresa para la validación de los procesos de fabricación de fármacos.

Los objetivos generales y particulares definidos inicialmente para este trabajo, se cumplieron satisfactoriamente, ya que el modelo de validación prospectiva fue implantado y usado para la validación exitosa del proceso de fabricación de un fármaco.

VI. ABREVIATURAS.

PI	Active Pharmaceutical Ingredient
DA	Food and Drug Administration
NO	Procedimiento Normalizado de Operación
	Installation Qualification
Q	Installation Operation
Q	Performance Qualification
GMP	Current Good Manufacturing Practices
MV	Plan Maestro de Validación

VII. REFERENCIAS.

-) Guideline on General Principles of Process Validation. Food and Drug Administration May 1987.
-) NOM-164-SSA1-1998, Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos.
-) *Guidance for Industry Manufacturing, Processing, or Holding Active Pharmaceutical Ingredients*. FDA. March, 1998.
-) Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients ICH Steering Committee, July 2000.
-) Guía de Validación de Proveedores, CIPAM, Agosto de 1990.
-) Pharmaceutical Validation and Process Controls in Drug Development. Shein-Chung Chow, Drug Information Journal, Vol. 31, pp. 1195-1201, 1997. U.S.
-) NOM-176-SSA1-1998, Validación de proveedores de fármacos y materias primas para la elaboración de medicamentos de uso humano.
-) Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes, Frederick J. Carleton and James P. Gallico. Marcel Dekker, Inc USA. 1986.
-) Internationally Harmonised Guide for Active Pharmaceutical ingredients. Good Manufacturing Practice. (API Guide), Geneva, 1997.
-) Guía de buenas prácticas de Manufactura para la Fabricación de Farmoquímicos. CIPAM, 2ª Edición. México 1993.
-) NOM-059-SSA1-1993, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.