



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

IMPORTANCIA DE LA VALIDACION DE SISTEMAS CRITICOS EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
INGENIERO QUIMICO

PRESENTA:
RIO GIL VAZQUEZ GARCIA



MEXICO, D. F.



**EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA**

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

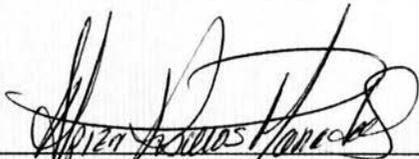
Jurado asignado:

Presidente	PROFESORA: LUCILA CECILIA MENDEZ CHAVEZ
Vocal	PROFESOR: ERNESTO PEREZ SANTANA
Secretario	PROFESORA: MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS
1er. Suplente	PROFESOR: JOSE ALEJANDRO RAFAEL VEGA SANCHEZ
2º. Suplente	PROFESOR: JOSE SABINO SAMANO CASTILLO

Sitio donde se desarrollo el tema:

FACULTAD DE QUÍMICA, CIUDAD UNIVERSITARIA, MÉXICO D.F.

Asesor del tema:



M. EN.C. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

Sustentante:



RIO GIL VÁZQUEZ GARCÍA

DEDICO ESTE TRABAJO CON MUCHO AGRADECIMIENTO:

A Dios por darme la capacidad y paciencia para lograr mis metas, entre ellas ser Ingeniero Químico, por darme a mi familia, por rodearme de tanta gente importante en mi vida, por darme una segunda oportunidad de vivir y con ello la esperanza de seguir adelante por obtener mas triunfos al lado de mi familia.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por darme el privilegio y orgullo de ser un PUMA, por permitirme estudiar en tus aulas, por las clases de tus maestros, por entrenar y competir en tus gimnasios, por tus conocimientos en todas las etapas de mi vida, por darme tu alma mater junto con el compromiso para toda la vida de ser universitario y por permitirme entonar tus goyas y llevar con orgullo tus colores azul y oro.

A la Escuela Nacional Preparatoria No. 2 por darme las bases universitarias, por enseñarme el amor por la Universidad y hacerme un "Cachorro Puma Feroz".

A la Facultad de Química por prepararme para afrontar la vida, por permitirme comprender los fenómenos naturales y las leyes del universo hasta hoy conocidas y por tener el orgullo de decir que soy egresado de la Facultad donde estudió un Premio Nobel.

A la Lucha Olímpica por transmitirme el espíritu, el valor y la fuerza de los antiguos guerreros olímpicos para demostrarme que pude ser el número uno y con ello estar conciente de que puedo llegar a cualquier meta. Por permitirme poner en alto el nombre de mi universidad y de mi país, por formarme un carácter, un código de honor y hacerme saber que no existen los segundos lugares solo importa ser el primero.

A mi madre Ana García López por darme la vida, por que siempre tuviste besos y abrazos para mí, por desvelarte las noches de estudio y tareas a mi lado, por que eras la que mas orgullosa estabas de mis logros, por tus sacrificios para proporcionarme mis libros y útiles. Por acompañarme siempre hasta la puerta de la escuela y del gimnasio. Por llevarme a entrenar y estar en mis competencias, por que siempre que me sentía derrotado me alentabas para seguir adelante y por ser mi amiga.

A mi padre Roberto Vázquez Valdez por que te debo todo en mi vida; aún recuerdo el día que te pregunte: papá por que llueve? que hay después del cielo? donde acaba el Universo? a lo que tu me contestaste que todas esas respuestas y muchas más podría encontrarlas estudiando, con lo cual me motivaste para iniciar y continuar este camino. Por enseñarme las primeras letras, los primeros números, las primeras operaciones matemáticas; por que siempre tuviste tiempo para jugar conmigo, por ser mi amigo, por tus regaños, por que siempre estuviste cuando necesite un consejo. Por que siempre me exigiste ser el número uno en todo y por ser mi modelo a seguir.

A mi esposa Elizabeth Balderas Martínez por ser mi compañera, por que te amo, por la vida que tenemos, por entenderme, por ayudarme a tomar decisiones, por tenerme paciencia, por tus regaños, por tu amor y respeto, por que siempre has creído en mí, por que siempre estas en todos los momentos pero principalmente en los difíciles y por que me apuraste a terminar este proyecto que sin ti no hubiera sido posible.

A mi hija Cindel Vázquez Balderas por darme el orgullo de ser tu papá, por que llegaste a iluminar mi vida dándome un nuevo motivo para seguir adelante, por tus sonrisas, por tus juegos, por que cuando me siento mal siempre tienes una travesura que me hace sentir vivo y reír, por tus besos y por escuchar de tu boquita la palabra papá.

A mi hermano Roberto Vázquez García por jugar y entrenar conmigo, por la competencia sana que entre los dos existió, por nuestros pleitos de niños, por defenderme contra todos, por tus regaños y consejos, por que siempre has estado en los momentos mas difíciles y por apoyarme en mis locuras.

A mis tíos Arturo García López y Ma. de la Asunción Silva Gonzáles por quererme como su hijo, por sus oraciones, por siempre estar conmigo en las buenas y las malas, por su confianza, apoyo y consejos.

A mi compadre Francisco Valdés Brito por tu amistad, por tus consejos, por tus enseñanzas, por tu confianza, por que me llevaste hasta el punto más alto de mi carrera como luchador olímpico, por que siempre estuviste en mi esquina, por todas las locuras que hemos vivido juntos y sobre todo por hacerme el gran honor de ser padrino de mi hija.

A mi compadre Carlos Tercero Villegas por ser como mi hermano, por que siempre estuvimos juntos en las buenas y en las malas, por las locuras que vivimos, por siempre ayudarme en los momentos mas difíciles, por tus consejos, por tus regaños, por entrenar conmigo, por que siempre estuviste en mi esquina, por tu amistad, por que aun cuando estas lejos siempre tienes tiempo para una llamada y por darme el gran honor de ser tu compadre.

A mi prima Maria Nieto Vázquez por tus desveladas enseñándome Física durante toda mi carrera, por que mis MB en Física también son tuyas, por tus consejos y tu amistad.

A mi Primo Carlos Nieto Vázquez por tus desveladas enseñándome Matemáticas durante toda mi carrera, por que mis MB en Matemáticas también son tuyas, por que siempre estas para mí, por tus consejos, por compartirme tus ideas y tus logros. Por la admiración que siento por ti y por que siempre has creído en mí.

A mi primo Anselmo Nieto Vázquez por todo el tiempo que pasaste conmigo, por que siempre eres mi ejemplo a seguir, por que fuiste el primero en despertarme el amor por la UNAM, por que fuiste el primero en llevarme a la Facultad de Química cuando era un niño. Por jugar, entrenar conmigo y por ayudarme en la escuela.

A mi prima Laura Martínez por tu ejemplo, por que mis MB en Química también son tuyas, por que siempre estas para mí y sobre todo por ser mi prima.

A mi primo Félix García García por estar siempre en todos los momentos importantes conmigo pero principalmente en los difíciles, por las aventuras que hemos vivido, por tu confianza y por que nuestra amistad no la rompe nada ni nadie.

A mi prima Norma González Morales por tu amistad, atenciones, consejos y oraciones, pero sobre todo por considerarnos tu familia.

A mi profesor Miguel Guerrero Mena por enseñarme lo que es la Lucha Olímpica, por enseñarme a taclear en la vida, por cuidarme, por hacerme sentir como su hijo, por que siempre confió en mi y por ser mi amigo hasta el día de hoy.

A mi coach Rogelio Leañes por enseñarme a luchar con "personalidad" no solo en nuestro deporte sino en la vida, por hacerme sentir como su hijo y que siempre era importante para usted, por estar siempre en mi esquina, por cuidarme, por sus consejos y por que siempre creyó en mí.

A mi profesor Ángel Delgado por decirme siempre "esa es la tuya", por permitirme compartir y disfrutar con usted mis logros académicos y deportivos, por permitirme ser seleccionado nacional, por creer en mí. Por entrenarme, por estar en mi esquina y convencerme de que siempre podía dar mas de mi último esfuerzo.

A mi hermana Dulce Anguiano Macías por crecer, jugar y estudiar juntos compartiendo nuestra infancia y adolescencia, por estar siempre en mi esquina, por motivarme siempre a esforzarme en mis luchas, por ser mi jefa y tus enseñanzas, por estar siempre en las buenas y las malas y por compartir nuestros triunfos.

A mi amigo Dr. Alejandro Zaldívar Nava por considerarme tu familiar, por tener siempre tiempo para escuchar mis triunfos y fracasos y por toda la salud que nos has dado.

A mi amigo Miguel Rivera Chávez por ser mi profesor, amigo y socio. Por creer en mí, por las aventuras que hemos pasado y las que están por venir, por que siempre tuviste tiempo para escucharme, darme un consejo y enseñarme.

A mi amigo Issachar González Mijangos por que fuiste mi ejemplo de niño, por llevarme a Prepa 2 por primera vez, por tu amistad, por tus enseñanzas, por confiar en mí y por alegrarte de mis triunfos.

A mis tíos Enrique García Ayala y Dolores Bolaños por que gracias a ustedes soy universitario, por preocuparse por mí, por tener tiempo de platicar conmigo a pesar de su trabajo, por estar siempre al tanto de mi carrera y por alegrarse de mis triunfos.

A mi amigo Licurgo Ramírez por ser mi ejemplo en el trabajo, por tus consejos y enseñanzas y por compartir los momentos difíciles.

A mi amigo Dr. Rodolfo Flores Morales por haber traído a este mundo a mi hija, por estar siempre para nosotros, por tener siempre un consejo para mi y preocuparse por mi familia.

A mi amigo Dr. Pablo Hidalgo-Monroy Portillo por su confianza, por operarme y darme una segunda oportunidad en la vida, por su tiempo, sus consejos y preocuparse por mi familia.

A mi profesor Luis Arturo Godínez por guiarme a darme cuenta que mi carrera era la Ingeniería Química, por tu amistad y por que te vaya súper bien donde quiera que estés.

A mi suegro Francisco Balderas por sus pláticas, sus consejos, su confianza y todas sus atenciones.

A mi profesora Ma. del Socorro Alpizar Ramos por la admiración y respeto que siento por usted, por aceptar dirigir este trabajo y mi servicio social, por su tiempo, por sus palabras de aliento y orientación y por que si no fuera por usted no me habría titulado.

A todos y cada uno de ustedes mil gracias por ser mi familia.

**"Usa la fuerza, siéntela!
Sí!**

**Ahora la piedra
Siéntela!**

Concéntrate!

**Tan seguro estas?
Siempre para ti no se puede hacer nada.
No me has estado escuchando**

**Nada es diferente!
Solo es diferente en tu mente.
Tienes que olvidar lo que has aprendido**

**No, no lo intentes!
Hazlo, o no lo hagas!
Los intentos no existen!**

**El tamaño no significa nada, mírame a mí.
Me juzgas por mi tamaño?
Y no deberías hacerlo, por que mi aliada es la fuerza.
Y que poderosa aliada es!
La vida la crea, la hace crecer, es energía alrededor de nosotros.
Nos une, y nos hace seres luminosos, no esta materia cruda.
Debes sentir la fuerza alrededor de ti, aquí, entre tu y yo, el árbol, la roca.
Por todos lados!"**

**George Lucas
Fragmentos de "Episodio V Star Wars, The Empire Strikes Back"**

INDICE

1.- OBJETIVO.....	1
2.- INTRODUCCIÓN.....	2
IMPORTANCIA DE LA VALIDACIÓN DE SISTEMAS CRÍTICOS EN LA	
INDUSTRIA FARMACÉUTICA.....	5
3.- SISTEMAS CRÍTICOS.....	7
VALIDACIÓN DE SISTEMAS CRÍTICOS.....	7
A.- SISTEMA DE AGUA.....	10
DISEÑO Y CONCEPCIÓN	
BASES DE DISEÑO.....	10
LOS ATRIBUTOS DEL AGUA COMO MATERIA PRIMA.....	12
LA IMPORTANCIA DE SU VALIDACIÓN.....	13
CONTROL MICROBIOLÓGICO DE AGUA USADA COMO EXCIPIENTE.....	13
ESTRATEGIAS BÁSICAS DE VALIDACIÓN PARA SISTEMA DE AGUA.....	18
QUE VALIDAR?.....	19
a) Diseño de Ingeniería y equipo.....	19
1. Tubería.....	19
2. Válvulas.....	20
3. Tanques de almacenamiento.....	20
4. Filtros.....	20
I. Diseño.....	21
II. Calificación de la instalación.....	21
Circuito de distribución.....	21
Planos.....	21
Plano isométrico.....	22
Materiales.....	23
Tramos de posible estancamiento.....	24
Soldaduras.....	24
Soportes.....	26
Pendientes.....	26

<i>Prueba Hidrostática</i>	26
<i>Limpieza y Pasivación</i>	26
Pasivación.....	27
Pasivación inicial, completa y efectiva.....	27
Inspección.....	28
Procedimiento de Pasivación.....	28
Beneficios de la Pasivación.....	28
<i>Flujo turbulento</i>	29
Tanque de almacenamiento.....	29
Equipos.....	30
III. Calificación de la operación.....	31
IV. Calificación de desempeño.....	32
B. SISTEMA DE AIRE.....	34
DISEÑO Y CONCEPCIÓN	
BASES DE DISEÑO.....	34
MAQUINAS TERMICAS.....	36
CALCULO DE LA CARGA.....	36
BASES DE DISEÑO.....	37
COMPONENTES DE LAS UMA 'S.....	40
4.- VALIDACION	47
4.1. TIPOS DE VALIDACIÓN.....	49
4.1.1. VALIDACIÓN PROSPECTIVA.....	49
4.1.2. VALIDACIÓN RETROSPECTIVA.....	50
4.1.3. VALIDACIÓN CONCURRENTE.....	51
4.1.4. REVALIDACIÓN.....	52
4.2. PROCESO DE VALIDACIÓN.....	53
4.3. PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN.....	56
4.3.1. ELEMENTOS DEL PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN.....	56
4.4. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN.....	57
4.5. METODOLOGÍA GENERAL PARA EL DESARROLLO DE LA VALIDACIÓN.....	59

4.6. HERRAMIENTAS DE LA VALIDACIÓN.....	61
4.6.1. CALIBRACIÓN.....	61
4.6.2. CALIFICACIÓN.....	61
4.7. ETAPAS DE LA VALIDACIÓN.....	61
4.7.1. Calificación de Diseño (DQ).....	61
4.7.2. Calificación de Instalación (IQ).....	61
4.7.2.1. Protocolo de Calificación de la Instalación.....	63
4.7.2.2. Protocolo de Calificación de la Instalación.....	64
4.7.3. Calificación de Operación (OQ).....	65
4.7.3.1. Análisis de variables.....	65
4.7.3.2. Protocolo de Calificación Operacional.....	66
4.7.3.3. Calificación Operacional del Equipo.....	67
4.7.4. Calificación de Funcionamiento (PQ).....	67
4.8. VALIDACIÓN DE SISTEMAS CRÍTICOS.....	71
Sistemas de obtención de agua.....	71
Como validar un sistema de agua.....	71
Sistema de control ambiental.....	74
4.9. ANEXOS (EJEMPLOS) DE VALIDACIÓN DE SISTEMAS CRÍTICOS.....	78
A. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA.....	79
B. PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE <u>NOMBRE DE EQUIPO</u> DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA.....	95
5. REFLEXIONES FINALES.....	106
6. CONCLUSIONES.....	108
7. GLOSARIO.....	109
8. BIBLIOGRAFÍA.....	112

1. OBJETIVO.

OBJETIVO GENERAL

Describir los requerimientos mínimos necesarios para la Validación de Procesos de Manufactura en Procesos Farmacéuticos tomando en consideración la Validación de Sistemas Críticos, así como los procedimientos y documentación necesaria, para lograr consistencia en la fabricación de los medicamentos para uso humano.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Revisar la perspectiva histórica de la Validación de procesos en México.
2. Mostrar la importancia de la Validación de Procesos en la Industria Farmacéutica.
3. Definir lo que es un Sistema Crítico y como se lleva acabo la Validación de estos sistemas en particular aire y agua.

2. INTRODUCCIÓN.

La introducción de nuevos procesos de producción o aquellos que involucran cambios importantes deben aprobar una validación de tipo prospectiva o concurrente a diferencia de los procesos que están bien establecidos; estos últimos pueden ser validados retrospectivamente a través de la revisión y el análisis de la información y los datos disponibles.

En la Industria Farmacéutica el principal *objetivo* es: Hacer productos de la calidad requerida al más bajo costo posible, por lo que a través del diseño cuidadoso, la Validación y los controles de proceso, una compañía puede establecer un alto grado de confiabilidad; esto es que todas las unidades de fabricación empleadas en los lotes sucesivos serán aceptables. Cada paso de los procesos de manufactura deben ser controlados al punto que sea necesario para asegurar que los productos cumplirán con las especificaciones establecidas; el concepto de Validación es un elemento clave para asegurar que los objetivos de Aseguramiento de la Calidad serán alcanzados.

Por lo anterior el Validar los procesos significa apearse a la Calidad asegurando estar en la demandante competitividad actual. También asegura el tener procesos confiables técnicamente hablando, que son reproducibles, efectivos y eficientes ya que se tienen todas las variables controladas; lo anterior implica una reducción de costos.

Con todos estos aspectos la tendencia será:

Garantía de la Calidad y el Mejoramiento de la productividad.

La Secretaría de Salud en los últimos años ha generado regulación cada día más estricta a favor de las actividades de Validación y de la Metrología aplicados a la Industria Farmacéutica, para garantizar la calidad y efectividad de los medicamentos de consumo humano.

Por otra parte, la tendencia a nivel mundial de la Industria Farmacéutica, es el de formar plantas especializadas o “Centros de Excelencia”; distribuidos en puntos estratégicos alrededor del mundo. Estos centros de excelencia brindan ventajas tales como: crear economías de escala, maximizar el conocimiento y la experiencia, minimizar los costos de operación, asegurar la calidad y minimizar la inversión.

Los centros de excelencia se han creado con los siguientes propósitos:

- Especialización ya sea por producto o por forma farmacéutica.
- Tener conceptos de zonas más claros y estrictos, tanto para el personal, como para los materiales y productos.
- Tener procesos continuos.
- Tener procesos calificados y validados.
- Optimizar recursos.

Las primeras guías de Validación datan de 1987. En términos generales la Validación está determinada por las regulaciones y la reglamentación. La comunidad europea ha establecido sus propias guías de cómo validar, estas son mas recientes y más específicas que las emitidas por la FDA. Cada organismo de Salud en los diferentes países ha establecido sus propias guías.

Teniendo en cuenta las Buenas Prácticas de Fabricación y sus respectivos requerimientos como Sistema de Calidad a seguir por los laboratorios farmacéuticos, se hace necesario comprender claramente el concepto de Validación como componente esencial en el proceso de implementación de dicho sistema. En general, la Validación se entiende como el establecimiento de evidencia documentada. La Validación suministra un alto grado de seguridad acerca de que un proceso, un equipo o el sistema cumple con las características de calidad predeterminadas.

Validar significa demostrar, verificar o comprobar que el aspecto en cuestión se comporta de la manera esperada y se mantiene bajo control en condiciones reproducibles, cumpliendo previamente con etapas de estandarización y optimización en la mayoría de los casos.

El desarrollo de un Programa de Validaciones para laboratorios farmacéuticos permite lograr una relación costo-beneficio más eficiente en diversos aspectos tales como, sistemas de apoyo crítico, optimización de procesos, recursos y actividades de mantenimiento, uso operacional de equipos, entre otros. De igual forma permite disminuir la probabilidad de fallas en los procesos, una disminución de los reprocesos y los rechazos, reducir el análisis e incrementar la productividad.

Dentro de un Plan Maestro de Validación hay que considerar: los procesos de manufactura, procesos de limpieza, equipos, áreas de proceso, sistemas mecánicos, procesos de empaque, métodos analíticos, sistemas de control automático, instalaciones, materiales y personal.

El principal concepto en el programa es lo que se conoce como **Ciclo de Vida de un Proceso de Validación**. Validar no es simplemente escribir un protocolo que se debe aprobar por el área de Control de Calidad, ejecutarlo siguiendo las Buenas Prácticas de Fabricación y finalmente cerrar el reporte y documentar los resultados. Anteriormente se tenía un Proceso de Validación; este se discutía, se aprobaba y se cerraba, con lo que este proceso se consideraba validado o si era un equipo se consideraba calificado.

Actualmente, el ciclo de vida de un Proceso de Validación es mucho más que eso. Pero, en términos generales, cada sistema, cada equipo, cada proceso va a tener su particularidad y la tendencia es tener todos los componentes para considerar que ese Programa de Validación está completo.

La Validación no puede ser administrada como un proyecto, un capital asignado o una actividad sin valor que retarda la manufactura; la Validación debe ser una forma de trabajo de una empresa, una parte esencial del sistema de calidad de la compañía y una parte integral de las operaciones normales.

IMPORTANCIA DE LA VALIDACIÓN DE SISTEMAS CRÍTICOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.

El organismo “Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos”, por sus siglas en ingles (FDA) U.S. Food and Drug Administration, en su mas reciente guía ofrece la siguiente definición para la Validación de Procesos:

La Validación de Procesos es la evidencia documentada que proporciona un alto grado de seguridad de que un proceso específico (tal como la manufactura de formas farmacéuticas) producirá consistentemente un producto cumpliendo las especificaciones predeterminadas y las características de calidad.

De acuerdo a la FDA, la seguridad de la Calidad de un producto se deriva de la atención cuidadosa (y sistemática) de un número de factores (importantes) incluyendo: la selección de componentes y los materiales adecuados a los productos y procesos diseñados; y al control (estadístico) de los procesos a partir de pruebas en proceso y de producto terminado.

Así es que a través del diseño cuidadoso (Calificación) y Validación, los procesos y sistemas de control (Sistemas Críticos) con un alto grado de seguridad se puede establecer que todas las unidades de manufactura de un lote dado o sucesiones de lotes que cumplen con las especificaciones conocidas serán aceptables.

ANTECEDENTES.

- 1906 Prohibir Adulteraciones/Indicaciones Erróneas (U.S.A.)
- 1962 Probar la Eficacia mediante la Validación de Métodos
- 1976 Validación de Procesos de Esterilización
- 1979 Validación General de Procesos
- 1982 Normas para la Practica de una Correcta Validación
- 1983 Validación para Productos no Estériles
- 1985 Todo Proceso que no este Validado se considera fuera de control.

Ya desde 1974, la FDA expresó su gran preocupación sobre la necesidad de impartir calidad a un producto mediante el diseño, con el propósito de asegurar consistentemente la calidad del producto.

Esto se hace con el objeto de cumplir los requerimientos sanitarios, proporcionar evidencia documental de que un proceso se comporta consistentemente, así como el incremento en la competitividad y en la productividad.

La importancia de la Validación es la disminución de los costos, el aumento de la eficiencia, la reducción de reprocesos y rechazos, el garantizar la calidad a un costo reducido. Así como formar sistemas de trabajo organizado, interrelación de departamentos y personas, el cambio de cultura independiente a interdependiente, un trabajo orientado hacia objetivos claros, el desarrollo de la compañía y el personal así como la administración de proyectos.

Recientemente un alto funcionario de la FDA afirmó que los elementos básicos para fabricar un producto farmacéutico de calidad son, en orden de importancia, los siguientes:

- a) Validación.
- b) Control de Producto en Proceso.
- c) Prueba del Producto Final.

3. SISTEMAS CRÍTICOS

Aunque es importante la contaminación microbiana, no es el único parámetro ambiental que afecta la potencia, seguridad, pureza, y efectividad del producto. Los parámetros ambientales, tales como la contaminación no viable transportada en el aire, (materia en partículas) materiales químicos y gaseosos, así como factores menos registrados, tales como la vibración, la radiación, niveles de luz y otros más, pueden tener un efecto en la calidad total del producto. Por lo tanto, para cada producto o grupo de productos similares que son manufacturados en una instalación farmacéutica, se requiere una definición para cada parámetro ambiental, tomando en cuenta que estos pueden variar en cada etapa del proceso. Estos son conocidos como requerimientos funcionales, requerimientos de proceso, requerimientos de usuario y otros. En realidad, estos constituyen la base para la Ingeniería de detalle y conceptual de las instalaciones y sistemas ya instalados.

Una vez que la fase de diseño es completada, estos requerimientos eventualmente son expresados en la Ingeniería de detalle y en las especificaciones de equipo para ser suministrados en la construcción de la Planta ó Instalación Farmacéutica. Debido a su importancia, los diseñadores, usuarios, constructores y validadores deben hacer un esfuerzo para claramente identificar los procesos y los requerimientos finales del usuario. El Programa de Validación debe ser diseñado para demostrar que esos requerimientos son considerados en el diseño, la construcción, la operación y el desarrollo de las instalaciones y los sistemas instalados.

VALIDACIÓN DE SISTEMAS CRÍTICOS.

El sistema de control ambiental (ECS) es considerado un sistema o instalación farmacéutica crítico. Un **Sistema Crítico** es aquel que directa o potencialmente afecta en la calidad final del producto, el desempeño de un sistema de control ambiental en el proceso aséptico de los productos tiene un efecto en la calidad final de los mismos.

El campo de los Programas de Validación de las instalaciones o sistemas críticos consiste en proveer evidencia documentada de que estos operan consistentemente de acuerdo a su diseño. Esto significa que los sistemas deben operar dentro de los parámetros de cantidad, calidad e intervalos específicos, por ello considera los requerimientos del usuario.

La Validación verifica, prueba y reta la instalación, la operación y el desempeño de todos los componentes de un sistema crítico. Este programa es para ser ejecutado por individuos calificados que usen técnicas aprobadas y equipos calificados (cuando se necesiten). El programa debe usar documentos y protocolos que hayan sido preparados revisados y aprobados por personal representante de calidad, manufactura y áreas de administración de la planta farmacéutica a ser validada.

Se necesita acercamiento sistemático y documentado para demostrar que los requerimientos funcionales establecidos para el sistema son considerados en bases consistentes por sistemas y componentes instalados.

El sistema de control ambiental indicado es uno de los sistemas críticos en la manufactura de productos farmacéuticos. La calidad del producto puede ser afectada en forma diferente por el ambiente de cada etapa de manufactura. Ciertamente, el ambiente mas crítico es aquel en el cual los productos estériles o sus componentes (viales, ampollitas, tapones etc.) están directamente expuestos. Esto es una realidad para todas las operaciones de procesos asépticos.

Con el fin de enlazar las necesidades ambientales para cada fase de los procesos, los ambientes críticos son clasificados. Estas clasificaciones siguen un diverso conjunto de criterios y están vinculados a áreas de niveles de limpieza, uso del ambiente, niveles de contención etc.

Definir los parámetros usados para la clasificación incluye partículas de un tamaño específico por unidad de volumen de aire, niveles microbianos y tipos de microorganismos (riesgo biológico).

La designación o nomenclatura cambia dependiendo de las industrias y de los países. Esas clasificaciones son un conjunto formado por estándares o guías preparadas por las autoridades de Salud.

Para evitar una posible confusión, las compañías frecuentemente definen su propia clasificación, los estándares internos o guías, usando su propia terminología definida, tal como primario, secundario y ambientes auxiliares, o nivel I, nivel II o nivel III. Las compañías entonces vinculan a la terminología definida por ellos mismos, con los niveles de parámetros ambientales de acuerdo a la conveniencia de sus procesos u operaciones. Este camino es flexible y una practica aceptable. La definición de los ambientes, requeridos por los procesos, debe ser congruente con la clasificación seleccionada, para esto se establecerán las bases para la validación de sistemas.

El control ambiental es practicado en los niveles macro ambientales (áreas de manufactura) y micro ambientales (dispositivos de flujo laminar, barreras y aislantes). Varias combinaciones de equipo de manufactura, sistemas de aire, instalaciones, dispositivos mecánicos, dispositivos de control y procedimientos se usan para expresar el grado de protección necesaria para los productos.

A. SISTEMA DE AGUA.

DISEÑO Y CONCEPCIÓN

BASES DE DISEÑO

El agua constituye uno de los principales insumos comúnmente usados en la fabricación de productos farmacéuticos, ya que esta es usada en prácticamente todas las operaciones de esta industria.

De tal manera que el objeto de cualquier sistema de purificación de agua para uso farmacéutico es remover los diferentes compuestos y/o contaminantes presentes en la misma al mas bajo costo.

El primer paso para el cumplimiento de nuestro objetivo es analizar y verificar que la fuente de obtención de agua cumpla con las regulaciones vigentes (especialmente si esta proviene de la Red Municipal) por tanto, el diseño de cada sistema con lleva a seleccionar las mejores tecnologías de purificación que nos garanticen la remoción de los contaminantes presentes en dicha agua.

La remoción de partículas, compuestos inorgánicos y compuestos orgánicos es importante, pero el mayor reto para la obtención, almacenamiento y distribución de agua para uso farmacéutico es no solo la remoción de bacterias y pirógenos sino mantener éstos bajo control.

El 1 de enero de 1996 la propuesta de la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXIII (United States Pharmacopoeia), es eliminar la prueba de Sustancias Oxidables en el análisis de agua purificada y agua para la fabricación de inyectables, en sustitución de esta prueba la propuesta es analizar el Carbono Orgánico Total (TOC) teniendo como limite máximo 500 partes por billón (ppb); Así mismo propone sustituir el análisis de los diferentes iones (cloruros, sulfatos, amonio, bióxido de carbono y calcio) por la medición de conductividad teniendo como limite máximo 1.3 microsiemen/cm a 25°C. Por lo que ahora esta propuesta es obligatoria a partir de mayo de 1998.

De tal manera que para cumplir con los nuevos parámetros exigidos por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), es necesario rediseñar los sistemas de tratamiento, almacenamiento y distribución de agua para uso farmacéutico para garantizar la obtención de agua de calidad deseada.

Por todo lo anterior la Validación de los sistemas de agua para uso farmacéutico constituye la mejor garantía para producir consistentemente agua que satisface los requerimientos regulatorios.

La purificación del agua para aplicaciones farmacéuticas es un objetivo extenso y tiene sus complejidades. Esto abarca la calificación de los sistemas diseñados, atención a los requerimientos regulatorios y la documentación necesaria de la misma. Entre las consideraciones de sistemas diseñados están los puntos decisivos para elegir entre las unidades de purificación alternativa y sus operaciones propias. Esto incluye materiales de construcción, sanitización de sistemas y limpieza de efluentes. Los requerimientos de ingeniería del volumen de agua y balances de flujo incluyen definición de bombas y tamaños de tubería. También hay varias consideraciones microbiológicas, regulatorias, documentales y unidades operacionales de proceso, relativos al capítulo de Validación.

Este capítulo describe un ejercicio de Validación en términos del esfuerzo experimental documentado confirmando las acciones implicadas de las unidades individuales de purificación de agua que constituyen los sistemas de agua farmacéutica. Continuando con el concepto de Validación de procesos, la Validación de cada unidad de operación de un sistema de agua, establecerá, en suma, la Validación del sistema total. El ejercicio de Validación, sin embargo, es mas que la demostración de que cada unidad de purificación individual cumple con el diseño y la intención del esfuerzo. La intención del esfuerzo de la Validación es establecer que un sistema, como un todo, funciona consistentemente, cuando opera de acuerdo con los procedimientos estándar de operación (SOP) definidos con ese propósito y así producir agua de la calidad requerida para la aplicación farmacéutica determinada.

La exactitud de lo referente a los SOP esta apoyado por los datos documentados de los sistemas que producen agua consistentemente de la calidad especificada.

El agua potable debe cumplir con los requisitos del Reglamento Federal sobre Obras de Provisión de Agua Potable y con los lineamientos para la calidad de Agua Potable de la Organización Mundial de la Salud (1984). La práctica usual es preparar el agua descrita en las monografías de la Farmacopea a partir de Agua potable. Sin embargo, en algunas zonas del país, el abasto del agua puede no cumplir con las normas mencionadas. A pesar de ello, el agua utilizada como punto de partida deberá tratarse de tal manera que el agua obtenida cumpla con todos los requisitos establecidos en las monografías respectivas. No debe usarse agua potable en la preparación de formas farmacéuticas, reactivos o soluciones de prueba.

LOS ATRIBUTOS DEL AGUA COMO MATERIA PRIMA.

El agua es la materia prima mas comúnmente usada en la manufactura farmacéutica. Esta es usada en la manufactura de todas las formas farmacéuticas (muy poco para limpieza del equipo de manufactura) y es un componente de la mayoría de estas. Es la única materia prima que debe ser procesada por la compañía farmacéutica antes de su uso ya que esta no puede ser usada si es suministrada por un proveedor. Los atributos de calidad de esta materia prima pueden ser ajustados de acuerdo a sus necesidades.

La Farmacopea de los Estados Unidos (USP) identifica distintos grados de esta materia prima, todos con diferentes atributos de calidad. El agua debe ser analizada continuamente para cumplir con esos atributos de calidad y en algunas instancias los resultados no son validos por días después de que la muestra fue obtenida. Los sistemas de tratamiento de agua son altamente dinámicos e inestables en cierto grado. Consecuentemente, deben ser validados y además estrictamente monitoreados y controlados.

LA IMPORTANCIA DE SU VALIDACIÓN.

El propósito de su Validación es demostrar la capacidad del sistema de tratamiento de agua para continuamente suministrar la cantidad requerida de agua con los atributos de calidad especificados. “Demostrar” significa proveer la evidencia documentada. La Validación provee al dueño del sistema el significado de la evaluación cuando un sistema de tratamiento de agua esta operando fuera de los limites de parámetros de control establecidos y provee un medio para llevar el sistema de regreso a un estado de control. Esto resulta en operaciones escritas y procedimientos de mantenimiento para el personal, los cuales ayudan a asegurar el desempeño consistente del sistema. La Validación también da como resultado un personal entrenado y calificado usando y manteniendo apropiadamente el sistema, por ello mejor su desempeño es.

CONTROL MICROBIOLÓGICO DE AGUA EMPLEADA COMO EXCIPIENTE.

Debido a que el Agua Purificada puede poseer diferentes cargas microbianas y dependiendo de su método de obtención, distribución y/o almacenamiento, se hace necesario establecer criterios generales para practicar las acciones correctivas necesarias cuando estas sean requeridas. En general, debe considerarse que todo método empleado para el tratamiento y purificación del agua debe ser diseñado, certificado y validado antes de iniciar su operación y debe estar controlado adecuadamente durante su proceso, de manera que se garantice la obtención de agua con la calidad tanto química como física y microbiológica deseada. La carga microbiana aeróbica máxima admisible en los puntos de uso de Agua para uso Farmacéutico es de: Agua Purificada 100 UFC/ml; Agua para Fabricación de Inyectables 50 UFC/ml en muestras de 250 ml o mayores. En todos los casos anteriores no deberá haber presencia de microorganismos patógenos. Las cargas microbianas anteriormente citadas pueden ser empleadas como referencia para establecer el procedimiento general de tratamiento y/o purificación de agua, que al salir de especificaciones, se requiera la aplicación de una acción correctiva. Necesariamente, la validez de dicha acción correctiva deberá ser corroborada. Es de primera importancia que el empleo de dichas acciones no sustituya, si no que sea parte general de Buenas Practicas de Manufactura.

La Farmacopea clasifica diferentes tipos de agua que en general presentan las características indicadas en la tabla 1 y las monografías correspondientes detallan al respecto. De ellas, el Agua Purificada y el Agua para la Fabricación de Inyectables representan materiales empleados como ingredientes, mientras que las demás representan en sí, preparados farmacéuticos.

I. Agua de Alta Pureza (Reactivo).

Reúne los requisitos establecidos para Metales Pesados bajo el rubro de Agua Purificada y se encuentra exenta de cobre. Este tipo de agua puede ser preparada pasando agua destilada a través de un cartucho de deionización empacado con una resina de lecho mixto, grado nuclear, para luego ser pasada a través de una membrana de éster de celulosa con un tamaño de poro que no deberá exceder $0.45\ \mu\text{m}$. No se debe emplear tubería de cobre. Las líneas de descarga del agua así tratada deberán ser enjuagadas con parte del agua de alta pureza resultante, antes de que el resto de esta agua pueda ser envasada. Cuando el límite de conductividad sea excedido, deberá cambiarse el cartucho del deionizador.

II. Agua Purificada.

Puede ser obtenida por destilación, ósmosis inversa, tratamiento por intercambio iónico u otro método apropiado y no contiene sustancias que le hayan sido añadidas. No debe emplearse Agua Purificada como aditivo para la fabricación de inyectables. Posee una conductividad de $1.25\ \mu\text{S}/\text{cm}$ (microsiemens por centímetro).

III. Agua Inyectable.

Es el agua para la fabricación de inyectables que ha sido esterilizada y envasada y a la que no se le han agregado agentes antimicrobianos u otras sustancias. Posee una conductividad de $1.25\ \mu\text{S}/\text{cm}$.

TABLA 1
TIPOS DE AGUA PARA USO FARMACEUTICO
PARTE 1. ESPECIFICACIONES FISICAS

ESPECIFICACIONES	PARA PROCESOS		COMO PRODUCTO TERMINADO			PARA USO ANALITICO	
	AGUA PURIFICADA	AGUA PARA LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES	AGUA INYECTABLE	AGUA BACTERIOSTATICA	AGUA PARA IRRIGACIÓN	AGUA GRADO REACTIVO	AGUA DE ALTA PUREZA
COLOR	Incolora	Incolora	Incolora	Incolora	Incolora		
OLOR	Inodoro	Inodoro	Inodoro	Inodoro	Inodoro		
SABOR	Inspido	Inspido	Inspido	Inspido	Inspido		
ASPECTO	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente		
TURBIEDAD	No	No	No	No	No		
CONDUCTIVIDAD						< 0.15 ucho/cm	< 0.15 ucho/cm
MATERIAL PARTICULADO			<p>Para volúmenes mayores de 100 ml: No más de 50 partículas/ml $\geq 10\mu$ No más de 5 partículas/ml $\geq 25 \mu$</p> <p>Para volúmenes menores deberá cumplir los requisitos de la CPFEUM</p>	<p>Para volúmenes mayores de 100 ml: No más de 50 partículas/ml $\geq 10\mu$ No más de 5 partículas/ml $\geq 25 \mu$</p> <p>Para volúmenes menores deberá cumplir los requisitos de la CPFEUM</p>	<p>Para volúmenes mayores de 100 ml: No más de 50 partículas/ml $\geq 10\mu$ No más de 5 partículas/ml $\geq 25 \mu$</p> <p>Para volúmenes menores deberá cumplir los requisitos de la CPFEUM</p>		

TABLA 1
TIPOS DE AGUA PARA USO FARMACEUTICO
PARTE 2. ESPECIFICACIONES QUIMICAS

ESPECIFICACIONES	PARA PROCESOS		COMO PRODUCTO TERMINADO			PARA USO ANALITICO	
	AGUA PURIFICADA	AGUA PARA LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES	AGUA INYECTABLE	AGUA BACTERIOSTATICA	AGUA PARA IRRIGACIÓN	AGUA GRADO REACTIVO	AGUA DE ALTA PUREZA
Ph A 25° C	5.0-7.0	5.0-7.0	5.0-7.0	5.0-7.0	5.0-7.0		
CLORUROS	No	No	<0.5 ppm	No	<0.5 ppm		
NITRATOS	<0.2 ppm	<0.2 ppm	<0.2 ppm		<0.2 ppm		
SULFATOS	No	No	No	No	No		
AMONIACO	0.3 ppm	0.3 ppm	0.6 ppm para volúmenes < 50 ml 0.3 ppm para volúmenes ≥50 ml	0.3 ppm	0.6 ppm para volúmenes < 50 ml 0.3 ppm para volúmenes ≥50 ml		
METALES PESADOS	No	No	No	No	No	No	No
COBRE						No	No
BIOXIDO DE CARBONO	No	No	No	No	No		
CALCIO	No	No	No	No	No		
SÓLIDOS TOTALES	0.001%	0.001%	≤30 ml 0.004% >30-100 ml 0.00% >100 ml 0.002%	0.001%	≤30 ml 0.004% >30-100 ml 0.00% >100 ml 0.002%		
SUSTANCIAS OXIDABLES	No	No	No	No	No		

TABLA 1
TIPOS DE AGUA PARA USO FARMACEUTICO
PARTE 3. ESPECIFICACIONES MICROBIOLÓGICAS

ESPECIFICACIONES	PARA PROCESOS		COMO PRODUCTO TERMINADO			PARA USO ANALITICO	
	AGUA PURIFICADA	AGUA PARA LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES	AGUA INYECTABLE	AGUA BACTERIOSTATICA	AGUA PARA IRRIGACIÓN	AGUA GRADO REACTIVO	AGUA DE ALTA PUREZA
CARGA MICRO-BIOLÓGICA	<100 UFC/ml	<50 UFC/ml	0	0	0		
ENDOTOXINAS		<0.25 Unidad Endotoxina/ml	<0.25 Unidad Endotoxina/ml	<0.25 Unidad Endotoxina/ml	<0.25 Unidad Endotoxina/ml		
APIROGENICIDAD	No	Si	Si	Si	Si		
ESTERILIDAD	No	Si	Si	Si	Si		
CONTENIDO DE BACTERIOSTATICOS	No	No	No	No	No		

PARTE 4. ESPECIFICACIONES MICROBIOLÓGICAS

TIPO DE RECIPIENTE	No fibrosos cualquier material no reactivo	Acero Inoxidable ó vidrio tipo I	Plástico ó vidrio tipo I ó II	Vidrio tipo I ó II	Plástico ó vidrio tipo I ó II		
TIEMPO LIMITE DE USO		<0.25 Unidad Endotoxina/ml	<0.25 Unidad Endotoxina/ml	<0.25 Unidad Endotoxina/ml	<0.25 Unidad Endotoxina/ml		
METODO DE OBTENCION	Intercambio iónico, osmosis inversa o por destilación	A partir de agua purificada por destilación ó por osmosis inversa	A partir de agua para la fabricación de inyectables que ha sido esterilizada y envasada	A partir de agua para la fabricación de inyectables que ha sido esterilizada	A partir de agua para la fabricación de inyectables que ha sido esterilizada y debidamente empacada	A partir de agua destilada pasada a través de un cartucho de deionización empacado con una resina de lecho mixto, grado nuclear	A partir de agua destilada pasada a través de un cartucho de deionización empacado con una resina de lecho mixto, grado nuclear

IV. Agua para la Fabricación de Inyectables.

El agua para la fabricación de inyectables es agua purificada por destilación o por ósmosis inversa y a la que no ha sido añadida sustancia alguna.

V. Agua Bacteriostática para Inyección.

El agua bacteriostática para inyección es agua para la fabricación de inyectables que ha sido esterilizada y que contiene uno o más agentes microbianos.

El agua bacteriostática para inyección debe emplearse asegurándose de la compatibilidad del o los agentes antimicrobianos y los fármacos que serán disueltos en ella.

VI. Agua Estéril para Irrigación.

El agua estéril para irrigación es agua para la fabricación de inyectables que ha sido esterilizada y debidamente empacada. No contiene agentes antimicrobianos u otras sustancias.

ESTRATEGIAS BÁSICAS DE VALIDACIÓN PARA SISTEMA DE AGUA.

Sin importar el diseño de ingeniería de los sistemas de tratamiento de agua y los atributos de calidad deseados del agua tratada, la estrategia básica de Validación es la misma a la empleada para la Validación de Procesos. La estrategia básica es probar el desempeño del sistema de tratamiento de agua bajo todas las condiciones que se supone serán encontradas durante operaciones futuras. Para probar el desempeño, se debe demostrar (documentar) que el sistema de tratamiento de agua produce consistentemente la cantidad y calidad especificada de agua cuando opera y se mantiene de acuerdo a lo especificado, operaciones escritas y procedimientos de mantenimiento. En otras palabras implica probar:

- a) El diseño de ingeniería.
- b) Procedimiento de operación e intervalos aceptables en los parámetros de control.
- c) Procedimientos de mantenimiento.

Para lograr esto, el sistema debe ser muestreado y analizado extensivamente en un periodo prolongado de tiempo bajo todas las condiciones de operación.

Los sistemas de tratamiento de agua deben ser validados bajo todas las condiciones normales de operación de tal forma que se pueda proveer el diseño adecuado de ingeniería y la efectividad de operación, control y procedimientos de mantenimiento.

QUE VALIDAR?

- a) Diseño de ingeniería y equipo.

Los sistemas de tratamiento de agua deben ser diseñados para producir consistentemente la cantidad de agua requerida que cumplan con los estándares de calidad predeterminados por el usuario. Un número de opciones diseñadas tienen que ser realizadas por el Ingeniero de proyecto así como los materiales de construcción seleccionados, tales como:

1. Tubería.

El acero inoxidable (304L, 316 y 321) es normalmente el material elegido debido a su inercia química después de la pasivación, fácil sanitización y uso sobre un amplio intervalo de temperaturas. El vidrio o resinas de poli carbonato son usados donde la transparencia es requerida. El cloruro de polivinilo (PVC) puede ser usado en sistemas ambientales de temperatura pero no cuando el ozono es usado como un esterilizante. El acero inoxidable es el único material aceptable en las tuberías para agua de sistema de inyección (WFI). Las tuberías de acero inoxidable deben de ser ensambladas por soldadura y cada unión debe ser inspeccionada visualmente o boroscopiada y documentada.

2. Válvulas.

Las válvulas de tipo compuerta, globo, mariposa y diafragma son comúnmente usadas en los sistemas de tratamiento de agua. Sin embargo solo las válvulas de diafragma deben ser usadas en las unidades que remueven sólidos disueltos (Unidades de Osmosis Inversa y Deionizadores) debido a su propia facilidad de sanitización. Solamente los polímeros inertes al ozono tales como el Teflón deben ser usados como asentamientos de válvulas en procesos de ozono en sistemas de agua. Las mismas restricciones en las opciones aplicadas a los materiales de las tuberías se aplican a las válvulas.

3. Tanques de almacenamiento.

El Acero inoxidable es el material más usual para tanques de almacenamiento de agua, a pesar de que ciertos tipos de resinas son utilizados en sistemas de temperatura ambiental. Sin embargo la resistencia a los sanitizantes químicos debe ser verificada. Los tanques de almacenamiento deben ser propiamente dimensionados dependiendo del punto máximo proyectado de demanda en el sistema; los tamaños mas comunes son de 2000-4000 galones. Es conveniente aislar los tanques de almacenamiento que usan sistemas de alta temperatura de tal manera que conserven la energía y cumplan con los requerimientos de seguridad. También puede haber requerimientos de que los tanques estén enchaquetados de tal manera que calienten (o enfrien) sus contenidos. Los tanques de almacenamiento deben de tener una válvula de descarga o conducto de ventilación para controlar variaciones en los niveles de agua de tal forma que se puedan prevenir colapsos. El conducto de ventilación debe ser equipado con un filtro de aire esterilizante para prevenir la contaminación microbiológica transportada por el aire que entra al tanque de agua almacenada.

4. Filtros.

Como se mencionó anteriormente, el conducto de ventilación del tanque de almacenamiento de agua debe estar equipado con un filtro de aire esterilizante para evitar la contaminación microbiológica del aire que traslada el agua del tanque. Los filtros deben ser hidrofóbicos para prevenir la condensación que pudiera saturar el filtro y así prevenir la entrada o salida de aire del tanque.

I. Diseño.

Recomendaciones de diseño.

- Calidad de agua de entrada
- Calidad de agua a producir
- Procedencia del agua
- Usos del agua
- Consumo
- Presupuesto
- Regulaciones
- Tipos de contaminantes

II. Calificación de la instalación.

Circuito de distribución.

Verificar que el circuito de distribución se encuentre instalado y cumpla con los requerimientos especificados en el diseño tales como:

- ***Planos.***

- Se debe tener el plano isométrico de la tubería aprobado por los departamentos involucrados. (nombre, fecha y firma).
- Se debe tener el plano isométrico del sistema de pretratamiento aprobado por los departamentos involucrados. (nombre, fecha y firma).
- Se debe tener el diagrama de tubería e instrumentación (DTI) aprobado por los departamentos involucrados. (nombre, fecha y firma).

- Se deben tener los planos de instalación del sistema de agua autorizado por los departamentos involucrados. (nombre, fecha y firma).

Plano isométrico es una proyección, ver figura 1, utilizada para representar circuitos de tuberías, utilizando para ello un papel especialmente diseñado, llamado papel isométrico, empleando una simbología específica, ver tabla 2.

FIGURA 1

EJEMPLO DE UN PLANO ISOMETRICO.

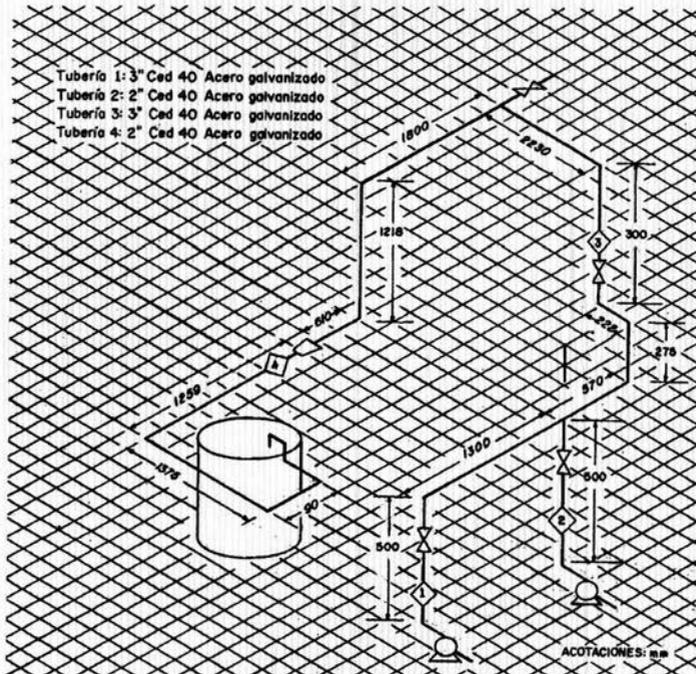
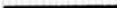


TABLA 2

**SIMBOLOGIA EMPLEADA
EN UN ISOMÉTRICO:**

	Tubería	
		
Ye		
Te		
		
		
		
		
		
		

• **Materiales.**

- Todos los materiales deberán estar protegidos con protectores en los extremos y envueltos en plástico.
- Todos los materiales de los sistemas de agua para la fabricación de inyectables deberán de ser de acero inoxidable 316L con acabado electro pulido de 180 gritt.
- Todos los materiales de agua purificada deberán de ser de acero inoxidable 316L con acabado electro pulido mínimo de 180 gritt.
- Hacer la recepción de materiales que se utilicen en la instalación tales como: codos, férulas, tees, tubería, válvulas y demás accesorios.

- Todas las válvulas del sistema deberán ser de tipo sanitario de diafragma y acero inoxidable 316L.
- Todas las conexiones de instrumentación deben de ser sanitarias tipo Clamp.
- Todos los materiales deberán incluir certificados de calidad que indiquen el número de colada y/o número de lote, y estos datos deberán de estar grabados permanentemente en el material.
- **Tramos de posible estancamiento.**
 - El sistema no deberá tener tramos de tubería que impida el flujo del fluido de no más de 6 diámetros de longitud de tubería ya que esto propicia el estancamiento del mismo.
- **Soldaduras.**
 - Se deberá contar con el plano isométrico aprobado por los departamentos involucrados que indique la localización e identificación de cada una de las soldaduras. (Nombre, fecha y firma).
 - Todas las soldaduras deberán de fabricarse con maquina orbital automática.
 - Los inspectores deberán presentar la documentación que los acredite como capacitados para la inspección de soldaduras.
 - Los soldadores deberán de presentar la documentación que los acredite como capacitados para la elaboración de las soldaduras orbital.
 - El 100% de las soldaduras que se realicen en el taller deberán inspeccionarse visual y boroscopicamente.
 - Se deben inspeccionar todas las soldaduras que se realicen en campo boroscopicamente en el caso en que la condición de la soldadura sea accesible.
 - Todas las soldaduras deberán estar permanentemente identificadas de acuerdo a la simbología de la tabla 3.

TABLA 3
SIMBOLOGIA PARA UNIONES SOLDADAS AWS

JUNTAS SOLDADAS														
Símbolos estándar														
SIMBOLOS BASICOS DE SOLDADURA														
POSTERIOR	FILETE	TAPON O RANURA	Ranura o a tope						ENSAN- CHAMIENTO V	ENSAN- CHAMIENTO DE BISEL				
			CUA- DRADO	V	BISEL	U	J							
SIMBOLOS COMPLEMENTARIOS														
ESPALDO	ESPACIADO	SOLDADURA TODO ALREDEDOR	SOLDADURA DE CAMPO	CONTORNO		Véase la AWS A.2.4-79 para otros símbolos básicos y complementarios de soldadura								
				NIVELADO	CONVEXO									
LOCALIZACION ESTANDAR DE LOS ELEMENTOS DE UN SIMBOLO DE SOLDADURA														
Acabado	Contorno	Abertura en la raíz, profundidad del relleno en muescas y tapones	Garganta efectiva	Profundidad de la preparación o tamaño en pulgadas	Línea de referencia	Especificación, proceso u otras referencias	Cola (se omite cuando no hay referencias)	Símbolo básico o referencia de detalle	Angulo de ranura o ángulo incluido en soldaduras de tapón	Longitud de soldadura en pulgadas	Paso (espaciamiento entre centros) de soldadura en pulgadas	Soldadura de campo	Soldadura todo alrededor	La flecha conecta la línea de referencia al lado cercano de la junta. Use un quiebre como en A o B para significar que la flecha señala al elemento de la junta que debe prepararse con algún tipo de bisel.

- ***Soportes.***

- El circuito de distribución debe tener soportes en la tubería cada tres metros para evitar la formación de pendientes.
- Los soportes deben estar diseñados de tal manera que resistan condiciones extremas de temperatura (tacones de buna).

- ***Pendientes.***

- El circuito de distribución debe asegurar la completa drenabilidad por lo que las pendientes deben de cumplir con un mínimo del 1%.

- ***Prueba Hidrostática.***

- El sistema debe ser hermético a 1.5 veces la presión de trabajo por un periodo mínimo de 2 horas.

- ***Limpieza y Pasivación.***

- Es necesario contar con el procedimiento para la limpieza y pasivación aprobado por los departamentos involucrados antes de su ejecución.
- Demostrar y documentar que el procedimiento usado es efectivo para la aplicación farmacéutica comprobando que la pasivación es la adecuada por medio de la prueba de capa pasiva en la cual se deberán obtener resultados que se encuentren en el rango de 0 a -400 usando "passivation tester" marca koslow.

Pasivación es el removimiento de Hierro y otras impurezas de la superficie metálica que forman una capa pasiva. La capa pasiva es una capa protectora que se forma sobre una superficie, es muy sensible a las raspaduras y es fácil que se dañe o se quite con cualquier presión, como la presión de agua, esto promueve el crecimiento de óxido en la superficie.

La Pasivación deja la superficie inerte e incrementa la resistencia a la corrosión. La pasivación retarda la formación de óxido, no la previene, el acero inoxidable es más resistente a la oxidación o corrosión.

La capa pasiva, en el acero inoxidable, tiene aleaciones metálicas y una zona de transición donde el Hierro se mueve de la base metálica hacia la superficie donde se forma la capa pasiva. Con la Pasivación se puede llegar de 3 a 7 niveles moleculares para remover el Hierro y dejar la capa pasiva sobre la superficie. La capa pasiva evita que el Hierro libre brote de la base metálica, la cual contiene Aluminio, Cromo, Hierro y otras aleaciones metálicas, estas son parte de las aleaciones del acero inoxidable. La oxidación sucede cuando hay contacto de Hierro con el oxígeno esto forma el óxido (rojo) de Hierro. Después de pasivar el cromo se oxigena, para que la superficie forme el óxido de Cromo.

La capa pasiva es muy delgada, protege la base metálica, ayuda a la eliminación de la contaminación en la superficie, mejora la resistencia a la corrosión y retrasa la formación de óxido de Hierro. La superficie es mejorada con el tratamiento químico, incrementa la concentración de óxido efectivo por eliminación de Hierro.

La composición del Acero inoxidable, 316L y 304L y las aleaciones ayudan a evitar la oxidación ya que tienen concentraciones de Hierro, Cromo, Níquel que son mayores que en el acero al carbón. Esta combinación ayuda a que la proporción en la superficie sea estable, esto retrasa el movimiento de Hierro de la base metálica hacia la superficie, retrasando la oxidación de Hierro en la misma.

Pasivación inicial, completa y efectiva: Mientras mejor sea la Pasivación inicial, el sistema tendrá más durabilidad, será más resistente a la corrosión u oxidación. Se trata de no desoxidar los sistemas los sistemas por que se remueve una capa metálica.

El Pasivar se tiene que considerar como parte del procedimiento de mantenimiento de sistemas, esto prolongará la vida de los mismos. Se recomienda Pasivar aunque los sistemas aparenten estar limpios.

Inspección: El sistema se debe auditar periódicamente, se recomienda revisar o reemplazar, empaques dar el mantenimiento a las bombas, a los tanques, a las válvulas y cambiar diafragmas con partes adecuadas y personal entrenado en los sistemas. Se recomienda establecer un ciclo de Pasivación o Repasivación y de la limpieza de los sistema, para prevenir los cambios drásticos en la superficie.

Procedimiento de Pasivación: El equipo que se requiere para pasivar son: mangueras para conexiones, una bomba y un tanque para recircular el químico en solución. Realizar limpieza con agua o enjuague para sacar las basuras o partículas, el enjuague va directo al drenaje para evitar que regrese al tanque. Etapa Alcalina: se usa un detergente con un pH de 10 a 12. Esto ayuda a limpiar, desengrasar y también a eliminar el biofilm de la superficie. Estos se neutralizan con ácido cítrico y se pueden usar como parte de la Pasivación. Después de neutralizar se enjuaga con agua desionizada para remover todos los residuos del detergente. Lo anterior permite la eliminación de óxido de Hierro por lo cual la superficie tratada es más resistente a la corrosión y retarda la oxidación. La proporción de Hierro y Cromo pueden ser medidos con espectroscopia electrónica o estudios de laboratorio donde se puede medir la capa pasiva.

Beneficios de la Pasivación: Los sistemas son más limpios, se reduce el tiempo muerto, se extiende la vida del equipo, reduce la desoxidación en los sistemas e incrementa la calidad de los sistemas. La importancia de la Pasivación es por que forma parte del mantenimiento, se tiene que establecer un ciclo periódico de Pasivación. Pasivar remueve el Hierro libre (por encima de la superficie) y es fácil de remover, al desoxidar se remueve la capa metálica. En conclusión la Pasivación ayuda a mantener la integridad del Sistema. La comunicación y planeación interna desarrollan un ciclo de Pasivación como fechas, costos, tiempo etc.

- **Flujo turbulento.**

- El sistema (circuito de distribución) debe garantizar que a condiciones extremas de uso (todas las válvulas de uso abiertas completamente) que el comportamiento del flujo sea turbulento con número de Reynolds no menor a 25,000 y/o una velocidad normal de 1.5 a 2.5 m/s.

Tanque de almacenamiento.

- El material de fabricación del tanque debe ser de acero inoxidable 316L.
- El tanque deberá contar con un sistema de calentamiento para la sanitización y un sistema de enfriamiento.
- El tanque deberá contar con un disco de ruptura sanitario como seguridad a la alta presión.
- Todos los materiales deberán contar con certificados de calidad indicando el tipo de acero y numero de colada.
- Toda la instrumentación debe tener conexión sanitaria tipo clamp.
- Todos los instrumentos deberán contar con certificados de calibración de origen.
- El tanque debe contar con un filtro de venteo de 0.2 micras, hidrofóbico que pueda ser sanitizable en sitio.
- El tanque debe contar con un indicador de nivel que nos indique la cantidad y nivel del fluido dentro del tanque.
- El tanque debe contar con un instrumento para el monitoreo de temperatura.

- El tanque debe contar con un spray-ball que nos asegure la completa distribución del agua dentro del tanque.
- El tanque debe ser hermético a 1.5 veces la presión de trabajo para la cual fue diseñado, por un período mínimo de 2 horas.
- La chaqueta debe ser hermética a 1.5 veces la presión de trabajo la cual fue diseñada, por un período mínimo de 2 horas.
- Demostrar y documentar que el procedimiento de pasivación usado es efectivo para la aplicación requerida por medio de la prueba de capa pasiva en la cual se deberán obtener resultados que se encuentran en el rango de 0 a -400 usando “passivation tester” marca Koslow.

Equipos.

- Todos los equipos que intervengan en el sistema deberán de tener el/los certificados de calibración de los instrumentos con los que cuenten.
- Se deberán tener los reportes y/o certificados de las pruebas de arranque de origen de cada uno de los equipos.
- Se deberá de contar con los manuales de instalación y operación de cada uno de los equipos.
- Se deberá de contar con una lista de refacciones.
- Todos los equipos deberán contar con un protocolo de calificación que demuestre que el equipo fue instalado y cumple con especificaciones de diseño.

III. Calificación de la operación.

- Todos los equipos deben tener protocolo de calificación de la operación que demuestre que el/los equipos están operando de acuerdo a especificaciones de diseño.

- ***Procedimientos de operación.***
 - Todos los equipos que intervengan en el sistema deberán contar con procedimientos normalizados de operación que indiquen su operación correcta bajo condiciones óptimas.

- ***Procedimiento de mantenimiento preventivo.***
 - Se deberá contar con un programa de mantenimiento preventivo, el cual establecerá la frecuencia necesaria para la buena operación de equipos.

- ***Procedimiento de limpieza y sanitización.***
 - Se deberá contar con un procedimiento de limpieza y sanitización aprobado por los departamentos involucrados, para mantener el sistema libre de contaminación (biofilm).

 - Es recomendable que el agua para la fabricación de inyectables se mantenga permanentemente en recirculación y a 80°C.

 - Es recomendable que el agua purificada se mantenga permanentemente en recirculación y únicamente calentamiento por las noches a 80°C.

- ***Programa de monitoreo.***

- El sistema debe tener instalado válvulas de muestreo antes y después de cada una de las etapas de purificación para que se realicen los muestreos de agua para llevar a cabo los análisis fisicoquímicos y microbiológicos correspondientes.

- ***Control de Cambios.***

- Los cambios propuestos deben de ser evaluados para saber el impacto que tienen sobre el sistema mediante el procedimiento correspondiente.
- Determinar cuando se tiene que recalificar el sistema después de haber realizado algún cambio que afecte la calidad del producto.

IV. Calificación de desempeño.

- ***Fase I de Validación.***

- En esta fase se establecen los parámetros de operación de limpieza y sanitización así como desarrollar todos los procedimientos que sean necesarios.
- El muestreo debe realizarse diariamente después de cada etapa del proceso de purificación y en cada punto de uso, con una duración de 2 a 4 semanas.
- Se debe contar con el diagrama del sistema en donde se encuentren localizados los puntos de muestreo.
- Se debe contar con una lista de válvulas y/o puntos de muestreo con su respectiva codificación y localización.

- ***Fase II de Validación.***

- En esta fase se demuestra que el sistema produce consistentemente agua de la calidad deseada cuando el sistema es operado conforme a los SOP desarrollados en la fase I.
- Las condiciones de muestreo son las mismas que para la fase I por un periodo de 2 a 4 semanas.

- ***Fase III de Validación.***

- En esta fase se demuestra que cuando el sistema es operado acorde con los SOP por un periodo largo de tiempo (un año como mínimo) el sistema produce consistentemente agua de la calidad deseada.
- El muestreo en esta fase no es tan riguroso como en la primera fase este puede ser conforme a los procedimientos de rutina.
- Para los sistemas de agua para inyección el muestreo debe ser tomado diariamente como mínimo un punto de uso, muestreando todos los puntos de uso semanalmente.

B. SISTEMA DE AIRE.

DISEÑO Y CONCEPCIÓN.

BASES DE DISEÑO.

Acondicionamiento de aire es el proceso mediante el cual se regula simultáneamente la temperatura, humedad, limpieza, presión y distribución del aire para satisfacer los requisitos del espacio acondicionado, aplicando dicho acondicionamiento en el mantenimiento de las condiciones pre-fijadas para desarrollar los trabajos implícitos a la fabricación, que en nuestro caso compete a lo que se conoce como “zona aséptica”, es decir, zonas ultra limpias y áreas conexas.

Las unidades manejadoras de aire, mejor conocidas por el conjunto de sus iniciales, como UMA's, se construyen en una gran variedad de tamaños y emplean tramos moderados de ductos. En estos casos el calentamiento se logra por medio de vapor, agua caliente o con electricidad.

Las UMA's de tipo unitario (llamada también uni-zonas), se diseñan para una sola área y necesitan una máquina de refrigeración de conexión remota y otros medios de enfriamiento, así como una fuente de calor de conexión remota.

Estas unidades consisten en uno o más ventiladores centrifugos con motor, un filtro de aire desechable, una bobina o un serpentín de agua para el aire que proviene del exterior y los controles correspondientes.

Las UMA's de estación central son sistemas multi-zonas que prestan el servicio a una o varias zonas; el suministro del aire acondicionado a las diversas áreas es mediante una red de ductos. Para el enfriamiento se usan serpentines refrigerantes de agua o una expansión directa.

Para el calentamiento se utilizan serpentines de vapor de agua caliente y la humidificación se efectúa por medio de boquillas de agua tipo corredora, o se utilizan humidificadores de bandeja, vapor o serpentines de rocío. La purificación del aire se lleva a cabo comúnmente mediante filtros desechables o reutilizables.

Las UMA's del tipo multi-zonas normalmente vienen en unidades prefabricadas con una capacidad aproximada de 50,000 pies³/min, aproximadamente.

Por lo general, es necesario efectuar un análisis detallado de la instalación propuesta para elegir el equipo de aire que mejor se adapte a un funcionamiento óptimo. Entre los factores importantes que deben tomarse en cuenta en el diseño de la UMA requerida están:

- El grado de control de temperatura y humedad requeridos.
- La inversión.
- Los costos de instalación (compra), operación y mantenimiento.
- Las especificaciones de espacio.

Otro factor importante es el edificio mismo, ya sea que se trate de una construcción nueva o de una ya existente. Por ejemplo, en el caso de edificios ya existentes en los que no es aconsejable, ni factible establecer una red de ductos para el suministro de aire, las UMA's uni-zonas pueden ofrecer quizá mayores ventajas con un nivel de costos de instalación más reducido. Para procesos industriales de gran magnitud en donde se requiere un control estricto de la temperatura, de la humedad, de los niveles de presurización y de filtración, es recomendable disponer de sistemas de UMA's multi-zonas.

MAQUINAS TERMICAS.

Las máquinas térmicas proporcionan calefacción y refrigeración a lo largo del año. El evaporador de un sistema de refrigeración estándar elimina el calor del aire suministrado al espacio acondicionado durante la época fría y lo expulsa a través del condensador hacia el aire o a un cuerpo de agua exterior. En época cálida el ciclo se invierte, el evaporador elimina el calor del aire o agua exterior, o bien, de preferencia de temperatura mas elevada como por ejemplo, una corriente de aire de salida de algún proceso. A continuación el calor se transmite al condensador que proporciona calor al suministro de aire comunicado al espacio acondicionado.

CALCULOS DE LA CARGA.

El primer paso para resolver un problema de aire acondicionado es determinar las condiciones de diseño de temperatura y humedad adecuadas. Puesto que las temperaturas del exterior y del interior influyen poderosamente en el tamaño del equipo, el diseñador o proyectista debe tener un criterio bien establecido para seleccionar las condiciones adecuadas para cada caso en particular, precisando las condiciones de temperatura exteriores tanto de invierno como de verano.

Una vez seleccionadas las temperaturas interna y externa para el diseño, el siguiente paso consiste en calcular la carga de enfriamiento espacial, que se compone de las cargas de calor sensible y latente.

La carga de calor sensible consta de:

- Las ganancias de calor por transmisión a través de paredes, tejados, pisos, techos y ventanas de vidrio.

- La radiación solar y el espacio abierto.

- Aumentos de calor por infiltración del aire externo.
- Aumentos de calor producidos por personas, luces, equipo, aparatos, equipos eléctricos, incluyendo el motor del ventilador de abastecimiento del aire.
- El calor que se debe eliminar de los materiales o de los productos que entran a temperaturas superiores a la prevaleciente en la sala o área que se trate.

La carga de calor latente, incluye las producidas por la humedad:

- Emitida por personas, aparatos y productos.
- Por infiltración del aire exterior.

La carga de calor espacial total, es la suma de las cargas de calor sensible y latente del espacio.

La carga de refrigeración total, consiste en la carga espacial total más el calor sensible y el latente del aire exterior introducidos a la unidad de acondicionamiento.

BASES DE DISEÑO.

Es vital como base de diseño de un sistema de aire acondicionado, el conocer la altitud del lugar en donde operará el sistema en cuestión.

Ubicándonos y teniendo como referencia a la Ciudad de México, las bases de diseño serán las siguientes:

LUGAR:	CIUDAD DE MÉXICO.
ALTITUD:	2240 metros sobre el nivel del mar (msnm).
LATITUD:	19° 25' N

PRESION BAROMÉTRICA: 586 mm Hg
DENSIDAD DEL AIRE: 0.94 kg/m³
CONDICIONES EXTERIORES:

VERANO: Temperatura bulbo seco: 30°C
Temperatura bulbo húmedo: 17°C

Una unidad manejadora de aire es un equipo que va a acondicionar el aire para dar el servicio con las condiciones prefijadas.

Las unidades manejadoras de aire con un diseño específico (arreglo, configuración, capacidad, etc), dependen del servicio a cubrir y podrán constar de las siguientes secciones.

Sistemas de Aire para Zonas Asépticas (Zonas Ultra-Limpias).

Esta unidad manejadora de aire (UMA), con diseño específico, consta de las siguientes secciones.

- Sección de compuertas (con una, dos, o tres compuertas).
- Secciones de prefiltrado.
- Secciones de filtración.
- Secciones rectificadoras.
- Sección de ventilador.
- Sección de serpentines.
- Sección de atenuador de ruido.

Cada sección debe cumplir con lo requerido en su respectiva especificación.

Las unidades manejadoras de aire normalmente están construidas con lámina galvanizada de grueso calibre. Siendo del tipo panel, es decir se tendrá una doble pared de lámina para proporcionar un acabado liso interior y deben estar rellenas de poliuretano inyectado de ½ pulgada de espesor.

Los equipos que den servicio a áreas donde exista el manejo de productos sólidos deberán estar contruidos con un escaso porcentaje de fuga (máximo 0.06 L/seg por m² de superficie de la manejadora, para una presión de 1500 pascales, equivalentes a 150 mm CA (milímetros en columna de agua).

Para todas las demás áreas, el porcentaje de fuga en la manejadora debe ser de 0.7L/seg por m² de superficie de la manejadora, para una presión de 800 pascales, lo que equivale a 80 mm CA (milímetros en columna de agua).

Las pruebas a las que deberán ser sometidas las manejadoras de aire serán: flujo y presión en ventiladores, velocidades de paso, hermeticidad, flujos de agua y vapor, entre otras.

Las unidades contarán con las especificaciones de construcción de las manijas y las bisagras de las puertas de inspección, la iluminación interior de ciertas secciones, el desagüe de condensado con su charola, entre otras.

Las pruebas finales se deberán efectuar cuando el sistema se encuentre instalado totalmente (ductos, post-enfriadoras, compuertas, etc). con excepción de difusores y rejillas.

COMPONENTES DE LAS UMA'S.

➤ Sección de compuertas.

La sección de compuertas de aire pueden ser de tres tipos.

- a) Caja con una compuerta de aspas opuestas para controlar el volumen de aire exterior.
- b) Caja con dos compuertas para mezcla del aire exterior y el aire de retorno.
- c) Caja con tres compuertas de aspas opuestas interconectadas, que separa el aire expulsado del aire de retorno y la mezcla con aire exterior.

➤ Sección de prefiltrado.

Es un gabinete para alojar el banco de prefiltros de baja velocidad montados sobre un marco rígido con elementos para fijación y cambio sobre el lado sucio (normalmente sección de compuertas).

La sección deberá contar con puerta de inspección, manómetro tipo diferencial magnahelic, tuberías de cobre para montaje y dos interruptores de presión diferencial para la alarma del sistema centralizado que ira del 75% al 100% de ensuciamiento.

Los prefiltros que se recomiendan utilizar deben ser del tipo bolsa con elemento filtrante de tela de fibras sintéticas y eficiencia del 30-35% en prueba de marcha NBS (National Bureau Estándar).

NOTA: es conveniente estandarizar el tamaño de los filtros de las mismas dimensiones en caso de que se cuenten con varias manejadoras de aire, para facilitar su comodidad, intercambio y los costos. Se recomiendan los de 610 mm x 610 mm x 380 mm. de profundidad o sea: 24" x 24" x 15", con una caída de presión inicial de 10 mm CA y final de 19 mm CA a flujo lleno.

➤ Sección de filtración.

Dispone de un gabinete para alojar los filtros de alta eficiencia, montados sobre un marco rígido con elementos para la fijación y el cambio de los filtros. La sección deberá de tener una puerta de acceso lateral manómetros magnahelic e interruptores diferenciales como en el caso de la sección de prefiltración.

Existen dos tipos de secciones de filtración:

- a) Sección para filtros tipo bolsa con eficiencia de 90-95% en prueba NBS. (ASHRAE 52/76, DIN 24 184/185, EU 8), con caída de presión inicial y final de 13/25 mm. CA. A flujo lleno.
- b) Sección para ultrafiltros tipo angulares de gran área de filtración, con eficiencia mayor del 95% en prueba DOP (Militar Standard 282) clase R según Norma DIN 24 184/185) con caída de presión inicial y final 25/50 mm CA.

➤ Sección Rectificadora.

Gabinete para rectificación de flujo de aire, hecho de lámina galvanizada, con puerta de acceso lateral. Deben existir secciones intermedias y finales con tapa y abertura para conectar ductos, según se requiera. En estas secciones es recomendable contar con unidades de iluminación.

➤ Sección del ventilador.

El Gabinete es de lamina galvanizada para alojar al ventilador tipo centrífugo, con entrada doble y con rotor de aspas inclinadas hacia atrás tipo Air Foil, debe ser montado íntegramente en una base antivibratoria, el ventilador es de motor trifásico y la transmisión es de poleas y bandas. La junta flexible de lona ahulada deberá ir entre el ventilador y el marco de conexión, en el interior de la sección del ventilador.

La flecha y el rotor serán estática y dinámicamente balanceados respectivamente y seleccionados para operar por lo menos con un 25% debajo de la primera velocidad critica.

En esta sección es necesario que se cuente con unidad de iluminación y un registro de inspección tipo mirilla de cristal.

Los ventiladores de suministro de aire estarán equipados con compuertas de aspas radiales colocadas en el cono de succión y tendrán un mecanismo para unirse a la compuerta opuesta, utilizando únicamente un actuador.

Las compuertas deberán ser de diseño tal que un mecanismo permita un libre movimiento con el actuador, no funciona intermitentemente durante su operación.

El ventilador será montado sobre una base integral antivibratoria que incluirá el montaje del motor. Esta base deberá incluir tacones antivibratorios de neopreno.

Para evitar la transmisión de vibraciones a ductos, el ventilador se unirá interiormente al gabinete de la manejadora con una conexión flexible de lona ahulada. Esta conexión deberá instalarse con un fácil desmontaje y reemplazo.

➤ **Sección de serpentines.**

Es un gabinete de lámina galvanizada para el alojamiento de serpentines de agua helada, expansión directa ó vapor, según se especifique.

Los serpentines de enfriamiento con condensación de humedad (aire exterior) llevan un marco rígido de lámina de acero inoxidable 304 una charola del mismo material, con conexión lateral en el punto más bajo, para drenar el condensado.

Las trampas del condensador irán fuera del equipo con un tubo transparente de polietileno en “U” y un tapón de acceso para limpieza.

➤ **Sección de atenuador de ruido (silenciador).**

Es un gabinete de lámina galvanizada para integrarse en la unidad manejadora de aire según se especifique.

El gabinete incluirá “paneles”, con el material absorbente de las ondas sonoras.

La densidad mínima del medio absorbente será de 100 kg/m^3 , con un recubrimiento de tela de algodón para evitar la abrasión.

El silenciador debe cumplir con los siguientes requerimientos en atenuación de ruido.

FRECUENCIA	ATENUACIÓN
63 Hz	4 dB
125 Hz	9 dB
250 Hz	18 dB

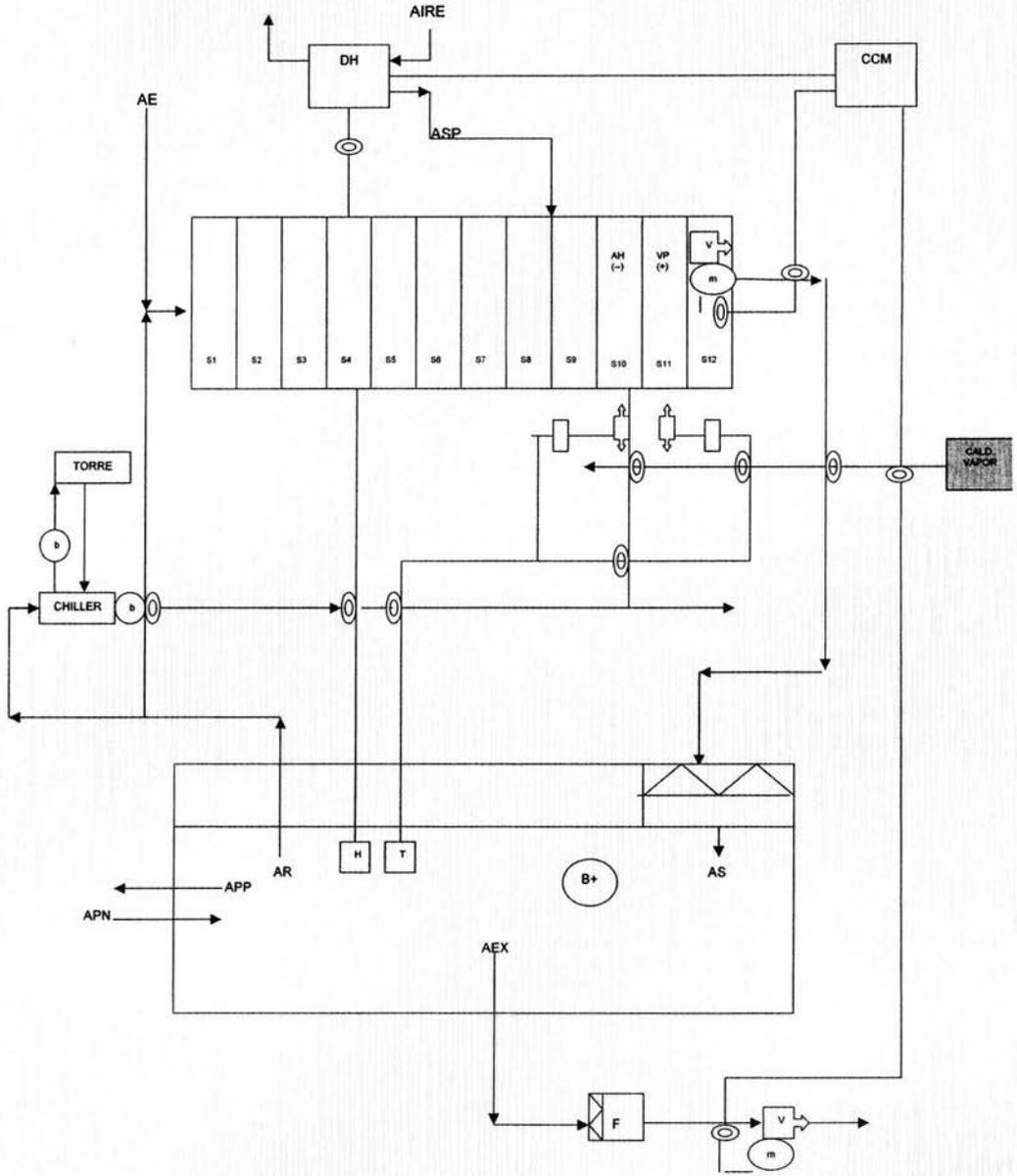
Considerando una distancia entre los elementos (paneles) de 150 mm y una longitud de 950 mm.

➤ Pruebas.

Las pruebas de construcción y funcionamiento estarán en estricto acuerdo con las pruebas y códigos adoptados por: A.S.H.R.A.E. (American Society of Heating Refrigerating and Air Conditioning Engineers) y A.M.C.A. (Air Moving and Conditioning Association). **Figura 2.**

FIGURA 2

ESQUEMA DE UNA UNIDAD MANEJADORA DE AIRE (UMA).



SECCIONES QUE INTEGRAN UNA UNIDAD MANEJADORA DE AIRE (UMA).

- S1: Sección con una compuerta.
- S2: Sección con dos compuertas.
- S3: Sección con tres compuertas.
- S4: Sección de Prefiltrado.
- S5: Sección de Filtrado (a).
- S6: Sección de Filtrado (b).
- S7: Sección de Rectificadora.
- S8: Sección de Rectificadora.
- S9: Sección de Serpentes.
- S10: Sección de Serpentes.
- S11: Sección de Ventilador.
- S12: Sección de Silenciador.

NOMENCLATURA DE LITERALES EMPLEADAS EN EL DIAGRAMA.

- AS: Aire de suministro.
- AR: Aire de retorno.
- AE: Aire exterior.
- AEX: Aire de extracción.
- APP: Aire de paso positivo.
- APN: Aire de paso negativo.
- ARE: Aire de reactivación.
- ASP: Aire de suministro al proceso.
- AH: Agua helada.
- VP: Vapor.
- DH: Deshumificador.
- CCM: Tablero.
- CALD: Caldera.
- 'm: Motor.
- 'b: Bomba.
- 'f: Filtro.
- H: Humidistato.
- T: Termostato
- B±: Balances de energía (+ positiva; - negativa).

4. VALIDACIÓN.

Desafortunadamente, existe aún mucha confusión al respecto de lo que es la Validación de Procesos y lo que constituye la documentación de la Validación de Procesos. A continuación se presentan diversas definiciones de la Validación de Procesos.

Validación es establecer evidencia documentada, que proporcione un alto grado de seguridad de que un proceso específico constantemente producirá un producto que cumpla las especificaciones y atributos de calidad predeterminados. (Conjunto de procedimientos que establecen evidencia documentada de que un sistema **hace lo que tiene que hacer**).

FDA

Programa documentado que prevé con un alto grado de seguridad que un proceso específico podrá producir en forma **Homogénea y Repetida** un producto que cumpla con las especificaciones y atributos de calidad predeterminada.

FIP (Federation Internationale Pharmaceutique).

La Validación comprende la revisión de las instalaciones y de las etapas esenciales de trabajo en el desarrollo y producción, con el objeto de asegurar que los productos Farmacéuticos sean elaborados con seguridad y puedan ser **reproducidos** con la calidad deseada si se observan los métodos establecidos de **Producción y Control**.

CIPAM

La Validación es el método científico que proporciona la **evidencia documental** para demostrar la **Confiabilidad, Reproducibilidad y Efectividad** de cualquier operación o proceso que se encuentre **bajo control**.

Para efectuar la validación se usaran Normas Nacionales e Internacionales como:

- Guía de Buenas Practicas de Fabricación.
- NOM059.
- ISO 9000.

- FDA.

Los lineamientos dependen de la interpretación particular de las compañías en cuanto a la manera en que pretenden validar sus instalaciones.

Uno de los problemas por lo cual no se tiene un concepto claro es que se usa el término Validación por lo general para cubrir el espectro entero que concierne a las GMP, la mayoría de las cuales se refiere a instalaciones, equipos, componentes, procedimientos y procesos de calificación. El término específico de Validación de Procesos debe reservarse para la etapa final de los productos y la secuencia de desarrollo de procesos. Al final de la secuencia a la que ha sido asignado el Proceso de Validación es derivado el hecho de que el ejercicio específico del Proceso de Validación nunca debe ser designado a los procesos que fallan.

Muchas definiciones de Validación han sido ofrecidas por voceros industriales, por representantes universitarios e incluso por representantes de la FDA, de forma general todos ellos opinan lo mismo pero lo expresan en términos peculiares para su propia experiencia:

Un proceso de manufactura validado es aquel que ha sido probado que hace lo que tiene que hacer para lo que realmente fue diseñado. La prueba de la Validación es obtenida a través de la colección y evaluación de datos, preferentemente, al principio de la fase del desarrollo de los procesos y continuando a través dentro de la fase de producción. La Validación necesariamente incluye procesos de Calificación (la calificación de materiales, equipo, sistemas, instalaciones, personal), pero esto también incluye el control de el proceso entero para la repetición de lotes o corridas.

Una vez que el concepto de Validación ha sido desarrollado, se involucra a las oficialías regulatorias quienes intentan usar la Validación de Procesos como una herramienta regulatoria para establecer que hubieron bases legales para requerir la existencia de dicho concepto.

Este requerimiento de la Validación de Procesos esta implícito en el lenguaje de las regulaciones actuales de las Buenas Practicas de Manufactura las cuales establecen: deben existir procedimientos escritos para la producción y diseño de control de procesos para asegurar que los productos farmacéuticos tienen la identidad, fuerza, calidad y pureza de su propósito para el cual son creados.

4.1. TIPOS DE VALIDACIÓN.

La guía de principios generales de validación de procesos menciona 4 opciones. Estas son validación de procesos prospectiva (también llamada validación premarketing), Validación de Procesos Retrospectiva, Validación Concurrente y Revalidación.

4.1.1. VALIDACIÓN PROSPECTIVA.

Establecer una evidencia documentada de que un determinado sistema hace lo que esta destinado a hacer antes de que el proceso sea implementado, basado sobre un protocolo previamente elaborado.

La Validación Prospectiva incluye aquellas consideraciones que se deberán hacer antes de que una compañía lance al mercado un producto totalmente nuevo, o cuando se presenta un cambio en el proceso de manufactura que pudiera afectar las características del producto, tales como uniformidad e identidad. En este tipo de Validación se utilizan varios lotes o corridas a escala de producción para demostrar la consistencia y confiabilidad en los resultados.

Los siguiente elementos se consideran fundamentales en la Validación Prospectiva.

- Trabajo previo de GMP
- Programa de Calificación.
- Programa de Calibración y Mantenimiento continuo.

- Datos previos del escalamiento del producto indicando parámetros críticos, tiempo de mezclado, secado, etc.
- Información suficiente y confiable de registros de producción y controles en proceso.
- Procedimientos de toma de muestras de los diferentes puntos de muestreo indicando a que tiempos se debe muestrear.
- Resultados Analíticos del producto dentro de especificaciones y uniformidad por lo menos de tres lotes.
- Uso del mismo proceso, equipo y materiales (mismo proveedor en los críticos) durante un período de más de un año.
- Conservar muestras de retención y resultados de estabilidad en el mercado.
- Que sus métodos analíticos se encuentren validados.
- Tener un sistema que asegure la revalidación periódica.

4.1.2. VALIDACIÓN RETROSPECTIVA.

La opción de la Validación Retrospectiva es elegida para productos establecidos los cuales presentan procesos de manufactura que son considerados estables y cuando, en base a las consideraciones económicas y recursos limitados, la calificación prospectiva y la Validación experimental no puede ser justificada. Para esto se utiliza la recopilación de datos de lotes históricos de producción los cuales son sometidos a análisis estadístico, equipo, instalaciones y subsistemas usados en conexión con los procesos de manufactura que deben ser calificados y validados en conformidad con los requerimientos de las GMP.

Establecer una evidencia documentada de que un determinado sistema realiza lo que esta determinado a hacer, basado en la revisión y análisis de su información histórica.

Es la evidencia documentada, basada en los datos acumulados de producción y análisis de control de que un producto ya en distribución esta siendo fabricado con efectividad.

El objetivo de la Validación Retrospectiva es demostrar que el proceso de manufactura se ha realizado satisfactoriamente y consistentemente durante el transcurso del tiempo y por lo tanto sino tiene cambios en el proceso mantendrá el producto la misma calidad en el futuro.

Empleando incluso datos basados en sistemas computacionales o métodos manuales la validación retrospectiva puede ser llevada a cabo de la siguiente manera:

- Reunir los valores numéricos de los registros completos de los lotes e incluir valores de muestra, resultados de prueba de producto terminado y datos en proceso.
- Organizar estos datos en una secuencia cronológica de acuerdo a los datos de manufactura de los lotes usando un formato de hoja de difusión.
- Incluir datos de al menos los últimos 20 ó 30 lotes manufacturados para análisis. Si el número de lotes manufacturados es menor de 20, entonces incluir todos los lotes manufacturados en el análisis.
- Ordenar los datos por eliminación de pruebas resultantes de pasos de procesos no críticos y borrar toda la información numérica excesiva.
- Someter los datos resultantes análisis estadístico y evaluación.
- Trazar conclusiones de los estados de control de los procesos de manufactura basados una vez hecho el análisis de los datos de la validación retrospectiva.
- Emitir un reporte de las conclusiones.

La carta de control, con la excepción de análisis estadístico básico, es probablemente la técnica más útil de estadística que se puede usar para el análisis retrospectivo y los datos del proceso concurrente. Las cartas de control forman la base del control de procesos estadístico moderno.

4.1.3. VALIDACIÓN CONCURRENTE.

Establecer una evidencia documentada de que determinado sistema hace lo que tiene el propósito de hacer, basado en la información durante la actual implementación del proceso.

El monitoreo en proceso de los pasos de etapas críticas y las pruebas de producto terminado de la producción actual pueden proporcionar evidencia documentada para mostrar que los procesos de manufactura están dentro de un estado de control. Dicha Validación documentada puede ser obtenida de los parámetros de prueba y las fuentes de datos revelada en la sección de la Validación Retrospectiva.

No todas las pruebas en proceso son requeridas para demostrar que los procesos están en un estado de control. La selección de parámetros de prueba deben ser hechas en base a las variables críticas del proceso a ser evaluadas.

Establecer una evidencia documentada de que determinado sistema hace lo que tiene el propósito de hacer, basado en la información durante la actual implementación del proceso.

4.1.4. REVALIDACIÓN.

Se desarrolla en procesos ya validados en los que se ha efectuado una modificación, esta se utiliza cuando se hace un cambio de proveedor de materia prima crítica, cambio de equipo o modificación significativa del equipo original, nuevo equipo y/o instalaciones, cambios en atributos o especificaciones del producto y cambios de formulaciones.

Las condiciones que requieren estudio de Revalidación y documentación son enlistadas a continuación:

- Cambio en un componente crítico (usualmente materia prima).
- Cambio o reemplazo de una pieza crítica de un equipo.
- Cambio de las instalaciones y/o planta (usualmente ubicación o lugar).
- Aumento o disminución significativo (usualmente ordenes de magnitud) en el tamaño del lote.
- Lotes secuenciales que fallan por especificaciones de proceso.

Los estatutos de la Validación de Procesos de la FDA refieren que un sistema de aseguramiento de la calidad requiere Revalidación en cualquier momento que existan cambios en el empaque (referido al sistema de contenedor primario), formulación, equipos o proceso el cual impacta directamente en la eficacia del producto o en las características del producto y siempre que hallan cambios en las características del producto.

El empaque aprobado es normalmente seleccionado después de las pruebas de calificación del desempeño de este y después de los estudios de estabilidad y compatibilidad del producto.

La Revalidación es una opción de Validación importante y debe ser considerada siempre que el estado de continuidad de control y de confiabilidad de los procesos de manufactura estén en duda.

4.2. PROCESO DE VALIDACIÓN.

El desarrollo de un Programa de Validaciones debe centralizarse en un grupo interdisciplinario que puede designarse como comité de Validaciones, en el que debe participar un equipo conformado por integrantes de varios departamentos relacionados de las Buenas Prácticas de Fabricación tales como producción, ingeniería, mantenimiento y garantía de calidad. Una vez formado el grupo, tiene como primera tarea identificar las necesidades explícitas en cada campo que se planea cubrir con el Proceso de Validación en un Plan Maestro de Validación, en el que se debe evidenciar el alcance, los procedimientos, los requerimientos y las etapas para implementar el Programa de Validaciones.

Es recomendable que a partir del Comité de Validaciones se generen grupos de apoyo para cubrir el trabajo en los equipos, sistemas y procesos que cubre el alcance de la Validación. (Figura 3).

FIGURA 3

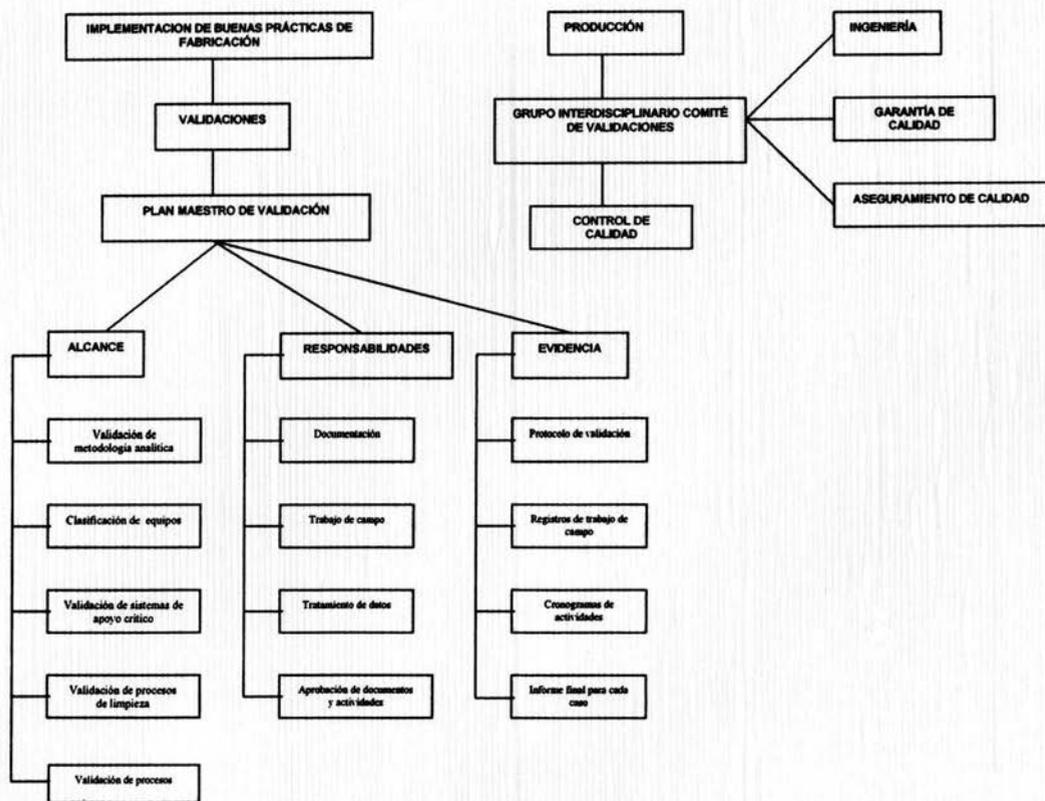


FIGURA 2: Contexto del Programa de Validaciones

Los elementos que se deben de tomar en cuenta para realizar una Validación son los siguientes:

- Recursos Humanos.
- Calificación de Personal.
- Instalaciones.
- Equipos.
- Servicios.
- Calibración.
- Documentación.
- Métodos Analíticos.

La Validación también toma en cuenta:

- Características del producto.
- La capacidad del diseño del equipo y su limitación.
- La capacidad de todo el proceso y sus limitaciones incluyendo consideraciones ambientales.
- Especificaciones del producto, límites o criterios para los distintos parámetros del producto.
- Los sistemas de Aseguramiento de calidad necesarios para monitorear el desempeño.
- Verificar que los sistemas, servicios, personal, equipos e instalaciones estén calificados.
- Verificar que los métodos analíticos, de muestreo y control en proceso estén validados.

Los pasos a seguir para realizar la Validación son los siguientes:

- Establecer las especificaciones de materias primas, materiales, gránulos y producto terminado.
- Establecer procedimientos que especifiquen que sucedería de presentarse cambios significativos en los parámetros de evolución previamente establecidos.
- Definir el alcance del personal involucrado en el proceso de validación.

4.3. PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN.

El Plan Maestro de Validación (PMV) debe señalar los procedimientos y la secuencia de actividades para llevar a cabo el Proceso de Validación y debe suministrarse en forma documentada.

4.3.1. ELEMENTOS DEL PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN.

Compromiso: Debe indicar el compromiso de la Gerencia General y de áreas como la Dirección Técnica, Ingeniería y Garantía de Calidad.

Objetivos: Indicar los objetivos que permitan dar cumplimiento a lo señalado en las Buenas Prácticas de Fabricación.

Alcance: Se debe indicar de manera general que el alcance de la Validación contempla las metodologías analíticas, equipos, sistemas de apoyo crítico, procesos de limpieza y procesos de manufactura.

Marco conceptual: Deben incluirse y explicarse todos los conceptos involucrados tales como clases de validación, tipo de calificación, capacidad, etc.

Metodología general: Una descripción sencilla que sea aplicable a todas las validaciones debe ser anexada.

Campo de aplicación: Deben señalarse las metodologías analíticas que serán validadas y que servirán de soporte para la Validación de los procesos de limpieza y de los procesos de manufactura. Debe también indicarse el nivel de calificación para cada equipo (deben incluirse todos los equipos que están involucrados en los sistemas de apoyo crítico, procesos y control de calidad), los sistemas de apoyo crítico, los procesos de limpieza y los procesos de manufactura que serán validados, asignando un orden de prioridad que puede depender de las necesidades de la empresa, tales como volumen de producción, composición, estabilidad, etc.

Matriz de responsabilidades: Debe indicarse la responsabilidad de los grupos que participan en el Proceso de Validación.

Documentación: Debe indicarse los documentos generados en el proceso, tales como los Protocolos de Validación, los formatos de toma de datos en campo y el informe final entre otros. La codificación que se establezca para esta documentación debe señalarse y esta debe ser práctica, de manera que permita su trazabilidad y que sea apta para el sistema de documentación que genera la empresa.

Cronograma de actividades: Finalmente se debe estipular el tiempo necesario para cumplir los objetivos planteados en el campo de aplicación.

La Validación incluye un protocolo formal que indica el motivo de la Validación, los procedimientos necesarios en el desempeño de la Validación, los aspectos claves a ser evaluados y el criterio para determinar aceptabilidad, la metodología para interpretar resultados, derivar conclusiones y proporcionar recomendaciones.

4.4. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN.

El Protocolo de Validación es el documento en el cual se describen los pasos a seguir para cada Validación. Aunque cada equipo, sistema o proceso requiere de un procedimiento diferente para su Validación ó Calificación, se conserva un esquema general que es aplicable para cualquier protocolo. Entre los aspectos requeridos en dicho documento deben plantearse los objetivos y el alcance de la Validación para el caso en particular. Deben indicarse los documentos que estén relacionados para la ejecución del protocolo, documentos de referencia, tales como procedimientos operativos estandarizados (SOP), técnicas de muestreo, metodologías analíticas, ordenes de producción, instrucciones de manufactura, registros de lote, controles en proceso y otros documentos soporte. Debido a que la ejecución de un protocolo depende de diferentes áreas, es necesario definir las responsabilidades de cada una de ella en el desarrollo del mismo. En general se debe indicar la responsabilidad del Comité, de los grupos de apoyo y de áreas como producción e ingeniería.

Los elementos que debe de tener un protocolo de Validación son los siguientes:

- Objetivo.
- Alcance.

- Documentos de referencia.
- Responsabilidades.
- Identificación de variables.
- Procedimiento de la Validación.
- Recursos.
- Técnicas estadísticas y de muestreo.
- Criterios de aceptación.
- Relación de documentos generales.
- Cronograma de actividades.
- Mantenimiento de la Validación.
- Factores para la revalidación.

Para tener un claro conocimiento del equipo, proceso o sistema y de las variables que intervienen en el mismo, se hace necesario realizar una descripción clara, soportada con planos, diagramas y esquemas, con el fin de determinar la cantidad de variables que intervienen. También es necesario describir cada parte, pieza, equipo u operación que sea constituyente del mismo. Antes de indicar el procedimiento a seguir, deben describirse los recursos como materiales y equipos a utilizar en el proceso de Validación. Igualmente deben diseñarse las pruebas y análisis que permitan suministrar la evidencia documentada que se está planteando para cada Validación. Dentro del protocolo es importante contar con un diseño experimental sólido que permita evaluar la reproducibilidad de las condiciones indicadas en cada Validación con la confiabilidad adecuada. En casos donde se realizan muestreos, es importante indicar la ubicación, la frecuencia, el tiempo y la cantidad de los mismos, como también la responsabilidad de quien la ejecuta. También se establecen los criterios de aceptación para cada una de las variables evaluadas en el Proceso de Validación. Debe indicarse la documentación que se genera dentro del Proceso de Validación y anexarse el cronograma correspondiente con la proyección de actividades. Finalmente se indica el mantenimiento de la Validación y los factores para una Revalidación.

El informe final de la Validación es el documento donde se presenta la evidencia documentada que demuestra que el equipo, proceso o sistema cumple con las características

predeterminadas de calidad y que suministra alto grado de confiabilidad. Debe presentar objetivo y alcance, así como las responsabilidades de quienes participan en la elaboración del informe. Deben detallarse todas las actividades previas a la Validación y referenciar la documentación respecto a características de materias primas, calificación de proveedores, calificación de equipos, validación de sistemas de apoyo críticos, la Validación de metodologías analíticas y la Validación de limpieza. (Figura 4).

Por ejemplo, en el caso de procesos de manufactura se le realizó un análisis retrospectivo con los últimos lotes de fabricación, deben presentarse los datos en bruto, ensayos estadísticos realizados y las conclusiones obtenidas a partir de los mismos para cada una de las operaciones evaluadas. Al presentar los resultados debe indicarse cada una de las etapas tomadas en consideración para la Validación y describir en cada una de ellas las variables monitoreadas bien sea al equipo o al producto en proceso con los respectivos resultados. Deben presentarse el análisis estadístico, los resultados, las graficas estadísticas y cartas de control, los cálculos de parámetros como índice de mezcla, índice de operación, etc., dependiendo del tipo de variable evaluada y las conclusiones obtenidas a partir del mismo.

Finalmente se presentan las conclusiones de la Validación, las recomendaciones para mantener el proceso bajo control, la presentación de acciones posteriores a implementar y el plan de seguimiento para la Validación.

4.5. METODOLOGÍA GENERAL PARA EL DESARROLLO DE LA VALIDACIÓN.

El Comité de validaciones debe plantear una metodología general que sea aplicable para el desarrollo de la Validación de cada equipo, sistema o proceso.

En la metodología general para el desarrollo de validaciones es muy importante tener en cuenta la aplicación de herramientas estadísticas adecuadas para el tipo de Validación a la que se enfrenta. La estadística descriptiva, tal como gráficas, tablas y figuras es muy empleada a la hora de evaluar el comportamiento de una variable a través del tiempo.

FIGURA 4

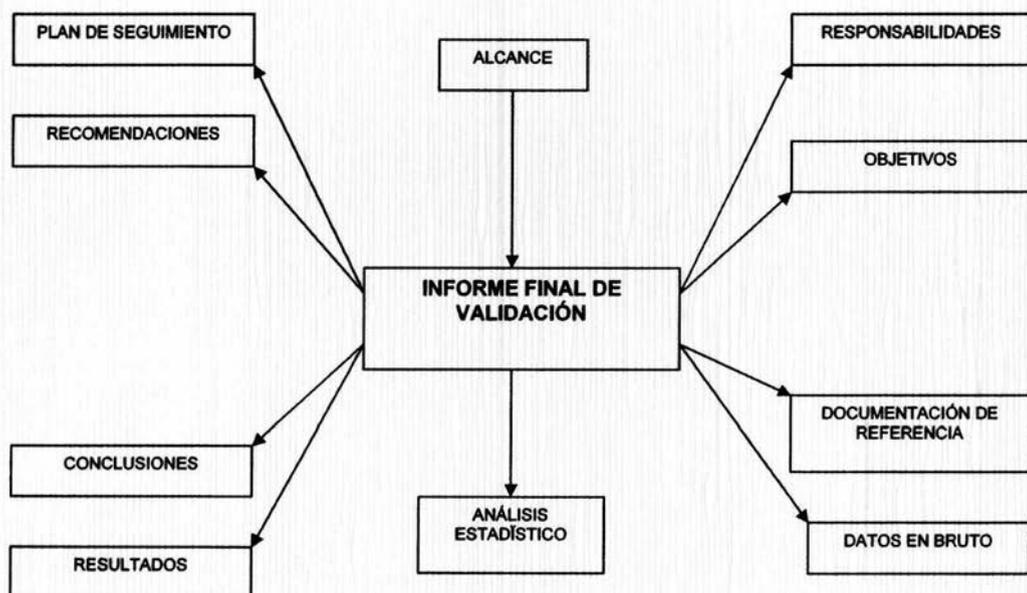


FIGURA 3: Elementos del Informe Final de Validación.

En la Validación de procesos de manufactura se emplean las gráficas de control de promedio y de rango para demostrar que el proceso se encuentra bajo control y de igual forma se estudia el índice de capacidad. (Figura 5).

4.6. HERRAMIENTAS DE LA VALIDACIÓN.

4.6.1. CALIBRACIÓN.

La validación no tiene significado si no tenemos posibilidad de medir de manera confiable los parámetros críticos.

Es el método científico que se usa para demostrar la Precisión, Reproducibilidad y Exactitud de cualquier instrumento de medición de variables. Con el objeto de demostrar la validez de los resultados experimentales así obtenidos.

4.6.2. CALIFICACIÓN.

Parte del programa de Validación en donde el control de los parámetros físicos del sistema es evaluado para demostrar su eficiencia y poder llevar a cabo el proceso diseñado.

4.7. ETAPAS DE LA VALIDACIÓN.

4.7.1. Calificación de Diseño (DQ).

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

4.7.2. Calificación de Instalación (IQ).

La Calificación de la Instalación (IQ) busca verificar que la instalación del equipo ha sido apropiada, debe hacerse para todos los equipos y casi un mismo formato puede ser aplicable. Este formato debe contener información sobre los objetivos por los cuales se lleva a cabo la calificación así como su alcance. Es necesario incluir algunas definiciones dentro del marco conceptual del documento que permiten un entendimiento global del mismo.

FIGURA 5

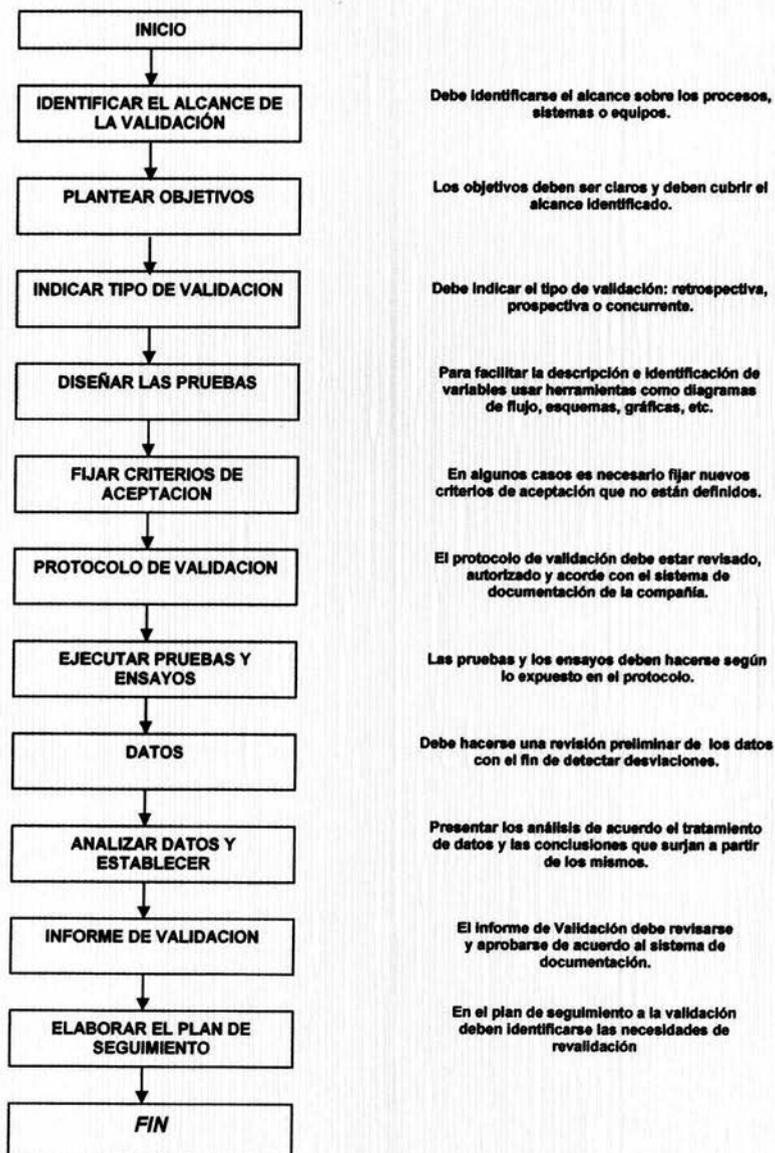


FIGURA 4: Diagrama de flujo del proceso de validación.

Las responsabilidades de quienes planean, desarrollan, ejecutan y aprueban la Validación tienen que describirse.

Proceso a través del cual se compara la situación real de la instalación o equipo contra lo definido como condición óptima en la calificación de diseño y lo indicado por el fabricante.

El equipo y el proceso o los procesos se deberán diseñar y/o seleccionar de tal manera que las especificaciones de los productos se cumplan consistentemente. Esto se hará con la participación de todos los grupos interesados en obtener un producto de calidad, por ejemplo el personal de diseño técnico, de operaciones de producción y de comprobación de la calidad.

Los estudios de la Calificación de la Instalación proporcionan confianza en que el equipo de procesamiento y los sistemas auxiliares son capaces de operar consistentemente dentro de los límites y tolerancias establecidos.

Una vez diseñado y seleccionado el equipo de procesamiento, deberá ser evaluado y puesto a prueba para verificar que puede operar satisfactoriamente dentro de los límites operativos que requiere el proceso.

Esta fase de Validación incluye examinar el diseño del equipo; determinar los requerimientos de calibración, mantenimiento y ajuste, e identificar las características críticas del equipo que podrían afectar al proceso y al producto.

4.7.2.1. Protocolo de Calificación de la Instalación.

- Portada.
- Firmas de Responsables.
- Descripción Técnica.
- Materiales de Construcción.
- Descripción de Sistemas.

4.7.2.2. Protocolo de Calificación de la Instalación.

- Programas de Limpieza y Mantenimiento.
- Lista y Localización de Planos, Dibujos y Esquemas de Sistemas.

Para la Calificación de Instalación del Equipo se debe de tener:

- Listado del equipo utilizado en el proceso.
- Listado del equipo auxiliar del proceso.
- Presentación de una o varias fotografías del equipo.
- Descripción y especificaciones técnicas mediante la presentación de un cuestionario técnico.
- Descripción del equipo:
 - Modelo.
 - Capacidad.
 - Voltaje.
 - Amperaje.
 - Dimensiones.
 - Accesorios e instrumentos.
 - Ubicación.
 - Principio de operación.
 - Uso.
- Partes, materiales e instrumentos de medición:
 - Calibre.
 - Calidad.
 - Clase.
 - Tipo de soldadura.
 - Resistencia química.
 - Resistencia mecánica.
 - Dureza.
 - Acabado.
- Partes intercambiables.
- Conexiones o líneas de servicios.

- Descripción del equipo auxiliar.
- Mantenimiento correctivo y preventivo.
- Procedimientos de operación, limpieza y mantenimiento del equipo.
- Manuales de operación suministrados por el proveedor.
- Verificación de sistemas de apoyo del equipo.
- Control de cambios del equipo.
- Evaluación del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación.
- Evaluación del cumplimiento de normas de seguridad.
- Panorama de riesgos.
- Capacitación al personal en PNO.

4.7.3. Calificación de Operación (OQ).

Una vez que ha sido aprobada la Calificación de la Instalación del equipo se procede a realizar la Calificación de la Operación (OQ). Esta calificación consiste en evaluar los parámetros de operación del equipo una vez que este ha sido instalado y verificar que cumplen con las especificaciones suministradas por el fabricante. Debe realizarse en ausencia de producto. El formato para esta calificación debe estar autorizado y debe definir el uso operacional del instrumento, a su vez incluir los siguientes aspectos:

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

Es el desglose y evaluación de las actividades de un proceso con la finalidad de ponderar el impacto que tienen en el desarrollo del mismo.

4.7.3.1. Análisis de variables.

Es una evaluación esquemática de las variables que intervienen en un proceso con la finalidad de establecer cuales son de control y cuales de respuesta, con el fin de relacionarlas y determinar su método de medición.

4.7.3.2. Protocolo de Calificación Operacional.

- Objetivos de la calificación.
- Alcance.
- Definiciones.
- Responsabilidades: Del personal relacionado con la calificación.
- Calibración e identificación: Instrumentos con los que se realizarán las pruebas.
- Diseño de pruebas: Para la evaluación de cada etapa de la operación, se deben realizar tres pruebas como mínimo para cada una.
 - Los datos recolectados deben estar documentados y evaluados.
 - Implementar y documentar la rutina de mantenimiento del equipo relacionada con limpieza, calibración y mantenimiento preventivo.
- Identificación y documentación de los puntos críticos de operación.
 - La documentación debe evidenciar las variables críticas, el equipo de medida que va a ser utilizado en las pruebas y la tolerancia para los parámetros experimentales.
 - Puede hacerse una simulación con un producto o material de prueba para definir los límites de tolerancia del equipo.
 - En esta etapa los requisitos relacionados con procedimientos de calibración, rutinas de limpieza, cronogramas de mantenimiento preventivo, procedimientos operacionales y entrenamiento de personal deben cumplirse a término.
- Implementar un control de cambios: Se busca garantizar que la calificación del equipo no se vea afectada por cambios efectuados al equipo, como reparaciones, reemplazo de partes críticas, etc., indicando si al realizar un cambio, que clase de calificación es necesaria para el equipo.
- Descripción de la Función.
- Programa de Calificación Operacional.
- Criterios de Aceptación.
- Bibliografía.
- Anexos.

4.7.3.3. Calificación Operacional del Equipo.

- Describir el diagrama de flujo de la fabricación completa.
- Especificar los procesos claves de la fabricación.
- Plantear las pruebas y controles de operación.
- Función del proceso o equipo.
- Objetivo de la operación.
- Pruebas de operación por ejemplo estudio de distribución del calor, vacío.
- Estudio de comportamiento térmico a diferentes niveles.
- Calibración de instrumentos de medición.
- Calidad Microbiológica del aire inyectado.

4.7.4. Calificación de Funcionamiento (PQ).

Proceso a través del cual se evalúa el funcionamiento global del proceso con la finalidad de determinar su Capacidad, Estabilidad y Reproducibilidad bajo condiciones ya controladas.

Comprende la evaluación de los parámetros críticos de operación en el uso diario del equipo. Existen varios factores críticos del producto que dependen de la calificación de desempeño como la tasa de disolución, dureza, etc. Estas pruebas son muy específicas para los productos propios de cada compañía, a su vez debe incluir los siguientes aspectos:

- Alcance.
- Definiciones.
- Responsabilidad: Personal relacionado con la calificación.
- Descripción del proceso.
- Descripción del ensayo para cada parámetro crítico.
- Estado de los instrumentos a ser empleados y su respectiva calibración.
- Variables a ser evaluadas.
- Programa de muestreo.
- La calidad del producto a ser monitoreada y su respectivo procedimiento.
- Límites de aceptación.
- Indicación de los métodos para la recolección y análisis de datos.

- Cronograma de actividades.
- Conclusiones y recomendaciones.

La Calificación de la Instalaciones IQ (Instalation Qualification), la Calificación de operación OQ (Operational Qualification) y la Calificación de Desempeño PQ (Performance Qualification) conforman la validación de equipos. Es necesario identificar el nivel de calificación de cada equipo dependiendo de su impacto en el proceso o sistema al que pertenece. **(Figura 6).**

Como una herramienta de utilidad se anexa un diagrama de la Validación a través del tiempo para tener una referencia cronológica estimada para la Validación de un Proceso **(Figura 7).**

FIGURA 6

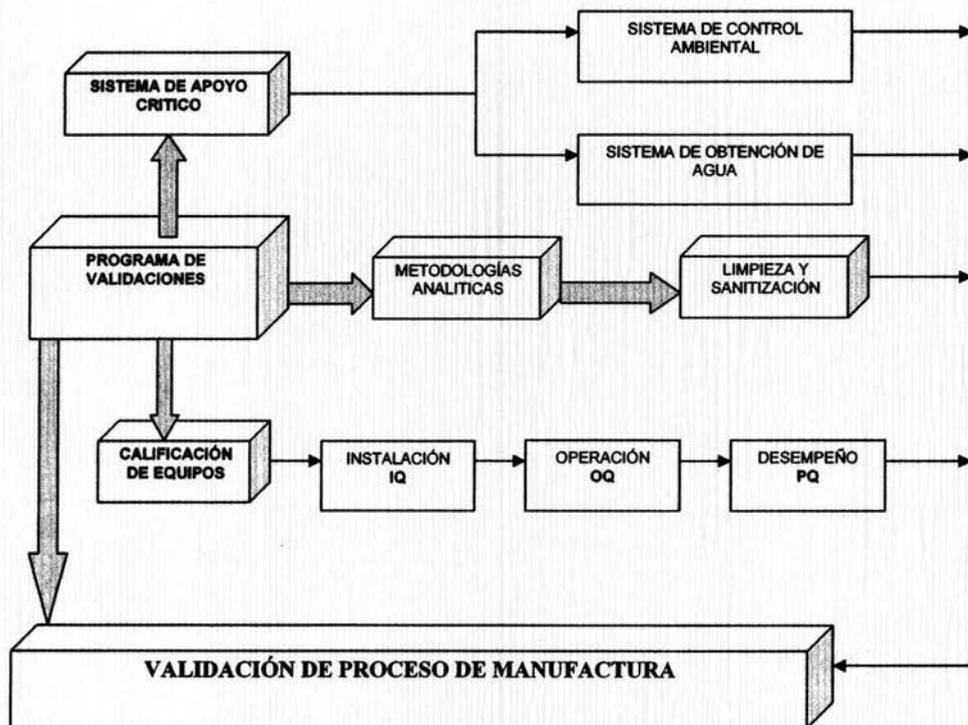


FIGURA 5: PROGRAMA DE VALIDACIONES

FIGURA 7

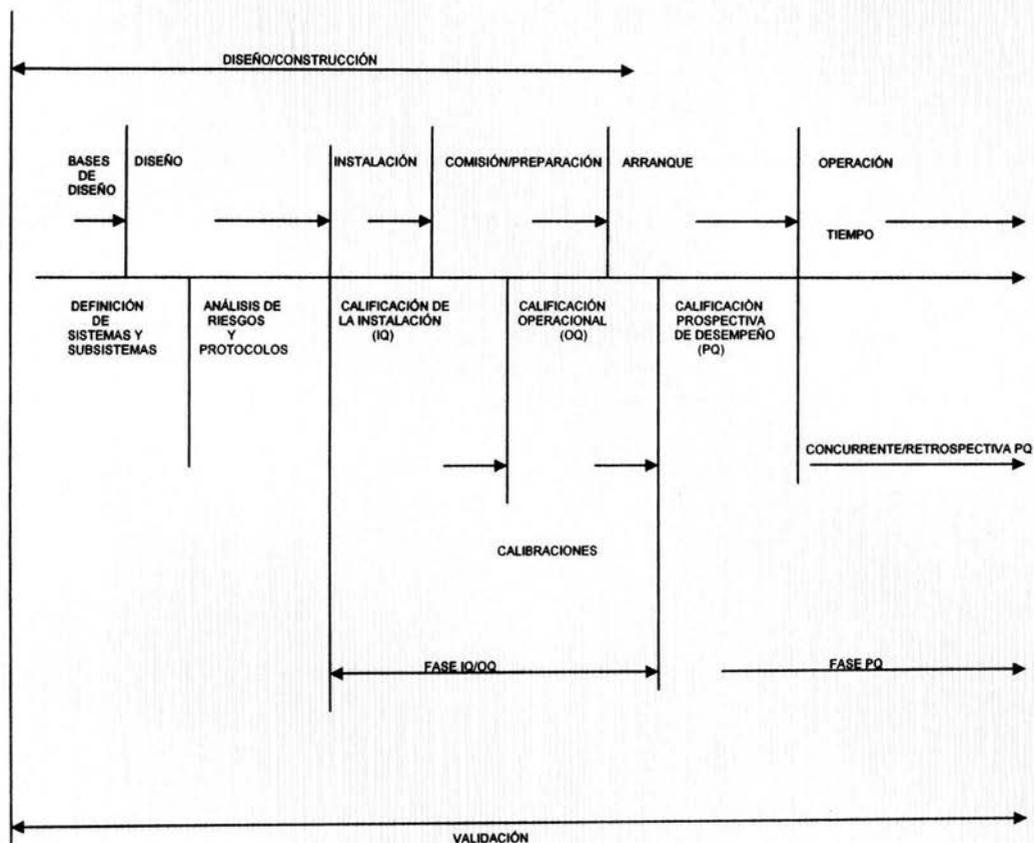


FIGURA 6: LINEA DE TIEMPO DE VALIDACIÓN

4.8. VALIDACIÓN DE SISTEMAS CRÍTICOS.

Dentro de los sistemas de apoyo crítico, las prioridades a validar en la industria farmacéutica son el sistema de obtención de agua por la importancia de la calidad del agua utilizada con fines farmacéuticos según el tipo de productos en los que va a ser empleada y del tipo de agua necesaria para tal fin como se describe en las Farmacopeas, en los libros oficiales y el sistema de control ambiental, dependiendo los requerimientos de clase de los cuartos de producción según el producto a elaborar. También es importante considerar la Validación de sistemas de obtención de aire comprimido y de vapor limpio según las necesidades internas de la compañía.

Sistemas de obtención de agua. Es necesario cumplir con ciertos requisitos de optimización antes de iniciar la Validación de este Sistema (**Figura 8**). La instalación de los equipos que conforman el sistema debe facilitar la distribución del agua y preferiblemente tener un sistema de recirculación que permita que el agua se encuentre en movimiento constante. Es de suma importancia evitar los puntos muertos en la tubería de distribución con el fin de eliminar la posibilidad de focos de contaminación. Para los tanques de almacenamiento se debe emplear luz ultravioleta a su entrada de manera que se impida el crecimiento microbiano y se debe emplear algún tipo de recirculación con filtración de agua al interior de los tanques. El material recomendado para tuberías y tanques es acero inoxidable 316, el cual no presenta interacción al contacto con el agua.

Como validar un Sistema de agua: La Validación de un Sistema de agua sigue básicamente la misma secuencia que se lleva a cabo en la Validación de otros procesos de manufactura farmacéutica. La instalación de equipos y la calificación operacional se realiza primero y se definen como actividades de prevalidación. A continuación los procesos de tratamiento de agua son validados.

Una Calificación de Instalación (IQ) debe ser realizada durante la instalación de los equipos para verificar que estos fueron instalados acorde a las especificaciones escritas del usuario y los fabricantes. Todos los instrumentos de control y monitoreo de procesos son calibrados.

FIGURA 8

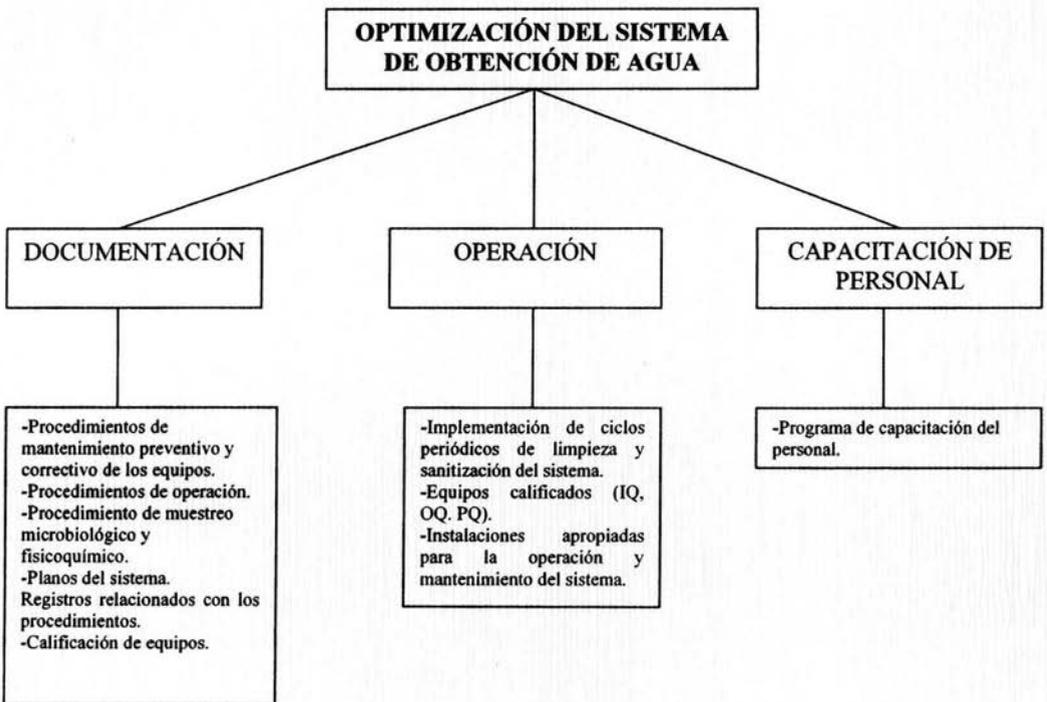


FIGURA 8: OPTIMIZACIÓN DEL SISTEMA DE OBTENCIÓN DE AGUA

El IQ es seguido por una Calificación Operacional (OQ), durante el cual el sistema es puesto en línea y verificado para operar en conformidad a las especificaciones del fabricante y los requerimientos del usuario. La fase del Proceso de Validación, durante la cual el Sistema de agua es operado bajo el rango completo de condiciones anticipadas, esta ahora listo para empezar y puede requerir un año o mas para completarse.

Conceptualmente estas tres fases son distintas, pero en la practica estas se sobreponen hasta cierto grado; es decir, es frecuentemente difícil determinar cuando la OQ concluye y el Proceso de Validación empieza. El punto importante que se debe de tener en mente es que todas las actividades especificadas en el protocolo serán completadas y toda esta documentación será anexada a el IQ, OQ y reportes de Validación de Procesos.

En el Protocolo de Validación del sistema de obtención de agua deben considerarse los siguientes elementos.

- Descripción de los componentes del sistema, tales como filtros (multimedios de carbón, microbiológicos, etc., que dependen del sistema en particular), resinas, lámparas, tanques, equipos de ósmosis, etc.
- Los componentes del sistema deben señalarse en diagramas de flujo para permitir una fácil deducción sobre la forma en que opera el sistema e indicar los puntos de muestreo en el mismo.
- Indicar los materiales y equipos que serán empleados en la Validación.
- Presentar las pruebas que han sido diseñadas para cada punto de muestreo, la frecuencia de toma, la hora de muestra y el responsable.
- En cada punto de muestreo debe indicarse y explicarse que prueba microbiológica y/o que prueba fisicoquímica debe realizarse para soportar la evidencia documentada que demuestre que el tratamiento que se le hace al agua en dicho punto cumple con la calidad predeterminada de la misma.
- Los limites de aceptación para la muestras evaluadas en cada punto deben indicarse a continuación para todas la pruebas a realizar.

- Anexar al protocolo los planos del sistema, los formatos para toma de datos en campo y los reportes de calificación de instalación, operación y desempeño para cada uno de los equipos del sistema.

La documentación generada de reportes de análisis microbiológicos y de análisis fisicoquímicos, registros de control de presiones en los puntos del sistema y los registros de ciclos de sanitizaciones del sistema sirven como soporte al informe Final de Validación el cual es escrito al término de la instalación del equipo y la calificación operacional y cuando el proceso de Validación es completado. Este reporte debe ser “único” documento que contiene toda la información pertinente ya debido a que servirá como documentación primaria para próximas inspecciones regulatorias y como documentos de referencia cuando se cambie el sistema o se considere necesario una revalidación

Sistema de control ambiental. El sistema HVAC (Heating, Ventilation and Air Conditioning) como componente principal del sistema de control ambiental es diseñado en cada planta farmacéutica dependiendo de la clase de aire que es requerido legalmente según el tipo de producto y las características ambientales que necesita el mismo para ser producido.

De acuerdo a la clasificación de la Norma Federal Estándar 209D y 209E la unidad de manejo de aire debe ser capaz de producir aire clase A, B, C o D y suministrar una temperatura entre 20°C y 25°C y una humedad relativa que corresponda a las necesidades de producción. El balanceo realizado debe permitir que estas condiciones se mantengan constantes. Al empezar la calificación de la instalación deben verificarse los procedimientos de limpieza, mantenimiento y operación de todos los ductos de suministro y extracción del sistema, así como la verificación de la instalación de los filtros HEPA en los lugares requeridos. Deben realizarse ensayos preliminares para conocer el estado del sistema en parámetros como diferenciales de presión, caudal del aire, número de cambios de aire por hora y conteo de partículas para cada área, según los requerimientos para el tipo de producto que allí es fabricado.

En el Protocolo de Validación de este sistema se debe considerar:

- Definiciones importantes y explicaciones sobre el funcionamiento y eficiencia de los filtros HEPA, de los materiales usados para evaluar parámetros como conteo de partículas y de instrumentos relacionados como los termoanemómetros, los medidores de presión, etc.
- Presentación del sistema de aire con planos y dibujos donde se indiquen las unidades manejadoras de suministro, los instaladores de extracción, los colectores de polvo si existen, una secuencia de las etapas de filtración del aire, los planos del diseño del sistema, especificaciones, caudales, rejillas, flujos, dampers de balanceo, etc.
- Indicar la forma en que se realizaran las medidas en el procedimiento de Validación: “as built” que significa que los cuartos se encuentran completos y listos para la operación con los servicios conectados pero sin los equipos de producción instalados o personal, “at rest” donde el cuarto se encuentra completo con los equipos de operación pero sin personal o en operación donde el cuarto se encuentra en operación normal con todos los servicios funcionando y con los equipos de operación y el personal presente.
- Señalar los tipos de ambiente de manufactura con sus correspondientes sistemas de filtración de aire para cada cuarto según si es cuarto de ambiente no controlado, de ambiente controlado o de ambiente controlado críticamente. Los documentos de referencia deben estipularse en el protocolo. Las pruebas a realizar para cada parámetro del sistema son las siguientes:

Integridad de filtros: Esta prueba se realiza para evaluar si hay pérdida de filtración del filtro HEPA durante la instalación o la operación. Deben indicarse los equipos a ser utilizados como el generador de partículas (DOP ó emery 300x) y el equipo fotómetro de aerosol. Esta prueba tiene que ser desarrollada después que se ha verificado las velocidades del aire y se han ajustado donde sea necesario y debe anexarse una clara descripción del ensayo.

Evaluación de tipo de flujo y número de cambios: Esta prueba busca demostrar que el sistema de aire se encuentra balanceado y que es capaz de liberar el volumen de aire adecuado para mantener el número de cambios requeridos. Debe indicarse claramente en los planos de la planta el valor del caudal de aire encontrado. En el protocolo debe indicarse la forma de realizar la prueba y el cálculo del número de cambios de aire por hora, así como la cantidad de medidas y la frecuencia de las mismas.

$$\text{Número de cambios} = 60 \times (\text{Caudal del aire ft}^3/\text{min}) / (\text{volumen cuarto ft}^3)$$

Diferenciales de Presión: Se debe de mostrar la capacidad del sistema para controlar los niveles de presión dentro de límites específicos. Es necesario indicar en el protocolos precauciones especiales que deben tenerse en cuenta para esta prueba para descartar cambios inesperados. Las lecturas de presión deben ser tomadas teniendo una zona como referencia y establecer si la presión es positiva o negativa con respecto al área de referencia. Una buena manera de evaluar el diferencial de presión en las áreas se presenta en la siguiente tabla.

AREA	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Ensayo 4
Esclusa	Cerrada	Abierta	Cerrada	Cerrada
Cuarto	Cerrada	Abierta	Abierta	Abierta
Pasillo	Cerrada	Cerrada	Abierta	Cerrada

Tabla 4: Matriz de ensayo para diferenciales de presión.

Conteo de Partículas: Es realizada en las áreas críticas y busca demostrar que estas cumplen con la clasificación acorde al tipo de producto elaborado, se debe describir el equipo para el conteo de partículas. El método de la prueba y las condiciones en que tiene que ser desarrollada.

Prueba de Recuperación: Esta prueba debe ser diseñada para evaluar la capacidad del sistema para recuperarse a partir de la contaminación generada, también deben indicarse los equipos y el método para determinarla.

Temperatura y Humedad Relativa: Se debe incluir evidencia documentada que demuestre el control de temperatura y de humedad relativa del sistema en los cuartos, estos parámetros pueden ser evaluados con los registros diarios y el archivo histórico de los mismos.

Finalmente para cada una de las pruebas señaladas anteriormente deben fijarse los criterios de aceptación que para un óptimo rendimiento en general pueden ser:

- Confiabilidad del Sistema.
- Confiabilidad del suministro.
- Pureza, no se permiten partículas extrañas ni contaminantes

Los documentos que hacen parte de la Validación y que a su vez soportan el informe final son los siguientes: el cronograma de actividades y los documentos generados en el proceso, como los registros de temperatura y humedad, los planos donde se indiquen los valores correspondientes a cada una de las pruebas de conteo de partículas y de tipo de flujo.

4.9. ANEXOS (EJEMPLOS) DE VALIDACIÓN DE SISTEMAS CRÍTICOS.

- ANEXO A.- PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA.
- ANEXO B.- PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE NOMBRE DE EQUIPO DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA.

<p>No. CÓDIGO XXXXXXX No. REVISIÓN XXXXXXX</p>	<p>PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA_____</p>	<p>FECHA: Día/Mes/Año HOJA 1 DE 16</p>
--	---	--

PREPARADO POR:

FECHA: Día/Mes/Año

NOMBRE DEL AUTOR

REVISADO Y APROBADO POR:

FECHA: Día/Mes/Año

NOMBRES DEL EQUIPO DE VALIDACIÓN

DEPARTAMENTOS INVOLUCRADOS:

FECHA: Día/Mes/Año

NOMBRES DE LOS DEPARTAMENTOS PARTICIPANTES

AUTORIZADO POR:

FECHA: Día/Mes/Año

NOMBRE DE LA PERSONA DE MAYOR MANDO EN LA EMPRESA

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

No. CÓDIGO XXXXXX No. REVISIÓN XXXXXX	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA_____	FECHA: Día/Mes/Año HOJA 2 DE 16
--	---	--

INDICE

**ELABORAR UN ÍNDICE DEL CONTENIDO DEL PROTOCOLO QUE
CONTENGAN LA SIGUIENTE INFORMACIÓN**

- 1. OBJETIVO**
- 2. ALCANCE**
- 3. RESPONSABILIDADES**
- 4. INTRODUCCIÓN**
 - ❖ **ANTECEDENTES**
 - ❖ **DEFINICIONES**
- 5. DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA, EQUIPO ETC.**
- 6. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN**
- 7. METODOLOGÍA**
- 8. CONCLUSIONES**
- 9. SEGUIMIENTO**
- 10. BIBLIOGRAFÍA**
- 11. ANEXOS**

No. CÓDIGO XXXXXXX No. REVISIÓN XXXXXXX	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA _____	FECHA: Día/Mes/Año HOJA 3 DE 16
--	--	------------------------------------

1. OBJETIVO.

Describe cada uno de los objetivos del protocolo, considerando el alcance del mismo. Este inciso se debe desarrollar de la siguiente forma.

Documentar y verificar las características físicas, funcionales y de desempeño del sistema de agua purificada para la fabricación de _____ instalado (a) en la planta _____, de acuerdo a las especificaciones de la planta y _____. Considerando lo siguiente:

- Calificación de la Instalación (IQ).
 - Verificar que el sistema de agua _____ esta instalado conforme a las especificaciones de diseño y cumple con los requerimientos.
 - Documentar y demostrar que la instalación cumpla con las normas aplicables.
 - Demostrar que la instalación cumpla con las pruebas descritas en el presente protocolo.
 - Verificar que la instrumentación del proceso este calibrada y que a su vez tenga el procedimiento de calibración.
 - Demostrar que cada uno de los equipos de proceso de producción de agua este instalado conforme a las especificaciones del fabricante.

No. CÓDIGO XXXXXXX No. REVISIÓN XXXXXXX	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA_____	FECHA: Día/Mes/Año HOJA 4 DE 16
--	---	------------------------------------

- Calificación de la operación (OQ).
 - Verificar que el sistema opere conforme a las especificaciones de diseño.
 - Demostrar que cada uno de los equipos de proceso de producción de agua opere conforme a especificaciones de la planta_____.
 - Identificar un posible mal funcionamiento y documentarlo para su corrección de las especificaciones operacionales de origen.
- Calificación del desempeño (PQ).
 - Demostrar que el sistema produce consistentemente agua_____que cumple con los requerimientos establecidos en el quinto suplemento de la USP XXIII.

2. ALCANCE.

Dependiendo de las características del equipo, defina el campo de aplicación del protocolo, desarrollándose de la siguiente forma.

No. CÓDIGO XXXXXX No. REVISIÓN XXXXXX	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA_____	FECHA: Día/Mes/Año HOJA 5 DE 16
--	---	------------------------------------

El presente protocolo aplica al diseño y la guía para el desarrollo de los protocolos de la Calificación de la Instalación (IQ), la Calificación de la Operación (OQ) y la Calificación del Desempeño de los equipos y el sistema de distribución del sistema de agua _____ del área de _____ en el edificio_____.

3. RESPONSABILIDADES.

Describe textualmente cada una de las responsabilidades de las diferentes gerencias y departamentos involucrados, tal como se indica a continuación:

Validación.

La realización y conclusión de todos los requerimientos incluidos en el presente protocolo, así como:

- Preparar, revisar y aprobar este documento.
- Coordinar las actividades de validación con el departamento de Manufactura, Microbiología, Ingeniería y Mantenimiento (dependiendo de cada empresa).
- Recopilar los datos de cada parte del sistema y preparar el reporte final de validación.
- Detectar deficiencias del sistema de agua _____, tomar las acciones correctivas y documentarlas.
- Emitir y distribuir los reportes de calificación.

No. CÓDIGO XXXXXX No. REVISIÓN XXXXXX	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA_____	FECHA: Día/Mes/Año HOJA 6 DE 16
--	---	--

- Garantía de Calidad.**
 - Revisar que los criterios de aceptación en este protocolo se cumplan.
 - Revisar y aprobar el presente protocolo.
 - Apoyar al departamento de validación en las actividades necesarias para la ejecución del presente protocolo.
 - Dar seguimiento a las acciones correctivas del sistema de agua_____.

- Manufactura.**
 - Revisar y aprobar este protocolo.
 - Apoyar al departamento de validación en las actividades necesarias para la ejecución del presente protocolo.
 - Dar aviso de cualquier cambio que se desee hacer al sistema.

- Ingeniería y Mantenimiento.**
 - Revisar y aprobar el presente protocolo.
 - Proveer la asistencia técnica así como asignar personal técnico durante todo el tiempo que dure la Validación del sistema.
 - Ejecutar las acciones correctivas generada por el presente protocolo.

No. CÓDIGO XXXXXX No. REVISIÓN XXXXXX	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA _____	FECHA: Día/Mes/Año HOJA 7 DE 16
--	--	--

4. INTRODUCCIÓN.

5. DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA, EQUIPO ETC.

Dependiendo de la complejidad del sistema incluya todos o algunos de las incisos siguientes, apoyándose de dibujos y diagramas:

- Antecedentes.
- Información básica.
- Definiciones.
- Descripción del equipo.

Brevemente trate de mencionar antecedentes de la instalación del sistema:

En la planta _____, ubicada en _____ se construye un sistema de agua _____. Para lo cual se diseñó un sistema de distribución que cumpla con los requerimientos. El sistema provee agua para la fabricación de _____, así como para el lavado de equipo etc.

Hacer mención de algunas definiciones en caso de referiré.

Describir el sistema de agua _____ con cada uno de los equipos que lo componen asimismo el circuito de distribución.

No. CÓDIGO XXXXXXX No. REVISIÓN XXXXXXX	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA _____	FECHA: Día/Mes/Año HOJA 8 DE 16
--	--	------------------------------------

6. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN.

Para fines de aceptación del sistema de agua _____, se debe cumplir con todos y cada uno de los requisitos indicados a continuación, de lo contrario se tomará como discrepancia o incumplimiento de los criterios de aceptación.

□ Calificación de la instalación:

➤ Documentación:

- Todos los materiales empleados para la construcción del circuito de distribución deberán tener los certificados del material de construcción, este debe ser de acero inoxidable 316L, con acabado electro pulido 240 gritt.
- El circuito de distribución no deberá tener piernas muertas equivalentes a no más de 6 diámetros de tubería.
- El circuito de distribución deberá cumplir con la prueba hidrostática según normatividad vigente.
- El circuito de distribución así como el tanque de almacenamiento deberá ser pasivado y verificado con un equipo de pruebas de pasivación de tal manera que la capa pasiva evite la oxidación de la superficie interna de la tubería así como de los accesorios.

□ Calificación de la operación:

El sistema deberá operar de acuerdo a las especificaciones de diseño.

No. CÓDIGO XXXXXX No. REVISIÓN XXXXXX	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA _____	FECHA: Día/Mes/Año HOJA 9 DE 16
--	--	--

□ **Calificación del desempeño**

Una vez que se haya cumplido con la calificación de la instalación y la calificación de la operación se procede a calificar el desempeño del sistema de agua _____, siguiendo las tres fases de validación que a continuación se describen:

➤ **Primera fase:**

- Durante esta fase los parámetros de operación, los procedimientos de limpieza y sanitización y frecuencias deberán desarrollarse.
- Se deberá demostrar que el sistema a validar produce agua purificada que cumpla con las especificaciones de diseño.
- El muestreo tiene que llevarse a cabo diariamente después de cada paso en el proceso de purificación y en cada punto de uso por un período de 2 a 4 semanas.
- Al final de ésta fase se deberán tener todos los procedimientos estándares de operación terminados.

➤ **Segunda fase:**

- El objetivo de la segunda fase de validación es demostrar que el sistema produce consistentemente la calidad de agua purificada que cumple con los criterios de aceptación descritos en el presente protocolo, cuando opera de acuerdo a los SOP.
- El muestreo y la duración de la fase es igual a la fase anterior (2 a 4 semanas).

No. CÓDIGO XXXXXX No. REVISIÓN XXXXXX	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA _____	FECHA: Día/Mes/Año HOJA 10 DE 16
--	--	-------------------------------------

- Al final de esta fase se deberá tener una calidad de agua consistente y el sistema deberá estar operando de acuerdo a los SOP.

➤ Tercera Fase:

- Esta fase esta designada a demostrar que cuando el sistema de agua purificada se encuentra operando de acuerdo a los SOP por un periodo de por lo menos 1 año, el sistema producirá agua de calidad consistentemente, porque cualquier variación que se pudiera tener en el agua de alimentación al sistema y afectar su operación ó calidad del agua de esta manera se detectaría.
- El muestreo y análisis durante esta fase se hará de acuerdo al programa de muestreo y frecuencia con el siguiente criterio: "Mínimo un punto de uso diario y todos los puntos de uso en una semana".
- Al final de esta fase el sistema es capaz de producir consistentemente agua purificada que cumple con las especificaciones de diseño.

7. METODOLOGÍA.

□ Planos.

En este anexo, hacer un levantamiento de todos los planos que apliquen al SISTEMA DE AGUA y se debe de tener la siguiente información.

- Nombre del plano.
- Código.
- Número de revisión.
- Nombre de quien lo aprobó.
- Fecha de aprobación.
- Nombre de quien verificó.

No. CÓDIGO XXXXXXX No. REVISIÓN XXXXXXX	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA _____	FECHA: Día/Mes/Año HOJA 11 DE 16
--	--	-------------------------------------

□ **Instrumentación de medición.**

Hacer un levantamiento de toda la instrumentación que se va a usar para llevar a cabo las mediciones necesarias para el SISTEMA DE AGUA _____. El levantamiento se reportará en un formato anexo que contenga lo siguiente:

- Nombre del instrumento.
- Marca.
- Alcance de medición.
- Informe de calibración.
- Fecha de calibración.
- Función del instrumento.
- Discrepancias.
- Nombre de la persona que lo verifique.

□ **Equipos.**

Realizar un levantamiento de los equipos que componen el SISTEMA, y vaciar la información en el anexo que debe contener la siguiente información:

- Nombre del equipo.
- Modelo.
- Número de serie.
- Marca.

Nota.

De acuerdo con la complejidad de cada uno de los equipos que componen el SISTEMA es necesario calificarlos por separado.

No. CÓDIGO XXXXXX No. REVISIÓN XXXXXX	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA _____	FECHA: Día/Mes/Año HOJA 12 DE 16
--	--	-------------------------------------

□ **Calificación de la instalación del circuito de distribución.**

➤ **Pendientes.**

Para verificar que las pendientes del circuito de distribución cumplan con la especificación de 1.0% como mínimo, llevar a cabo los siguientes pasos:

- Informar tanto al inspector calificado como al contratista de los criterios de aceptación requeridos por el sistema para comprobar que las pendientes cumplen con las especificaciones de diseño.
- Verificar el isométrico del circuito de distribución proporcionado por el contratista.
- Identificar junto con el contratista las pendientes en el plano.
- Verificar junto con el inspector calificado cada una de las pendientes del circuito.
- Concluir en base a los resultados obtenidos si las pendientes del circuito de distribución se aceptan o se rechazan.

➤ **Drenabilidad.**

Verificar que el circuito de distribución del sistema de agua _____ sea drenable al 100% para lo cual se deben seguir los siguientes pasos:

- Coordinar las actividades de la prueba de drenabilidad con el personal encargado de la instalación del Sistema.
- Verificar que se llene al 100 % el circuito de distribución con agua purificada.

No. CÓDIGO XXXXXX No. REVISIÓN XXXXXX	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA_____	FECHA: Día/Mes/Año HOJA 13 DE 16
--	---	---

- Verificar que cada una de las válvulas se encuentre cerrada, es muy importante que no haya salidas de agua.
- Verificar que se drene completamente el circuito, cierre todas las válvulas y que únicamente por la válvula de retorno se alimente de aire comprimido o gas argón de alta pureza (99.9 %) hasta obtener una presión de 3.0 kg/cm², se cierra esa válvula y se abrirá la válvula de salida del tanque hasta que la presión sea igual a la atmosférica para recolectar el volumen de agua que quedaba en el circuito y medirlo con una probeta.
- Aprobar o rechazar la prueba de drenabilidad de acuerdo al resultado obtenido.

➤ **Prueba hidrostática.**

Mostrar que el circuito de distribución se encuentre libre de cualquier fuga, para esto es necesario seguir los siguientes pasos:

- Coordinar las actividades para llevar a cabo la prueba hidrostática con el personal encargado del sistema.
- Revisar y aprobar el procedimiento para la realización de la prueba hidrostática proporcionado por el contratista y asegurarse que se lleve a cabo.
- Verificar que se alimente con agua purificada el circuito de distribución hasta obtener una presión de 3.0 kg/cm². Y que se mantenga presurizado de esta manera el sistema durante 1 hora sin que haya variación de la presión antes fijada.
- Verificar que el personal encargado del sistema entregue el reporte de dicha prueba.
- Aprobar o rechazar la prueba dependiendo si varía o no la presión.

➤ **Piernas muertas.**

Verificar que el circuito de distribución no presente puntos en donde no circule el agua y que esto provoque contaminación.

No. CÓDIGO XXXXXX No. REVISIÓN XXXXXX	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA_____	FECHA: Día/Mes/Año HOJA 14 DE 16
--	---	---

➤ Limpieza y pasivación.

Demostrar que el circuito de distribución se encuentre limpio y pasivado.

- Verificar que el personal encargado del sistema entregue un procedimiento para la limpieza y pasivación del circuito de distribución, revisarlo y aprobarlo para su realización.
- Asegurarse de que con el personal encargado del sistema lleve a cabo dicho procedimiento.
- Coordinar las actividades para llevar a cabo la limpieza y pasivación del circuito de distribución.
- Verificar que todas las válvulas que se encuentran en el circuito se pueden limpiar y pasivar al mismo tiempo, de no ser así asegurarse que se limpien y pasiven en un proceso individual por separado.
- Demostrar que la pasivación se hizo correctamente midiendo la capa pasiva con un instrumento de medición específico.
- Concluir si la pasivación se acepta o se rechaza de acuerdo a los resultados obtenidos de la capa pasiva con el instrumento y anotar en el anexo.

➤ Calificación de la operación.

El sistema deberá operar de acuerdo a las especificaciones del quinto suplemento se la USP XXIII.

No. CÓDIGO XXXXXX No. REVISIÓN XXXXXX	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA_____	FECHA: Día/Mes/Año HOJA 15 DE 16
--	---	---

□ **Calificación del desempeño.**

Para la calificación del desempeño del sistema de agua purificada se tienen que tener bien definidas las especificaciones tanto fisicoquímicas como microbiológicas. Para conocer los resultados del sistema se tiene que muestrear antes y después de cada equipo y puntos de uso para poder analizar el agua tanto fisicoquímica como microbiológicamente tener bien definida cada válvula del sistema, identificándola para su rápido reconocimiento.

➤ **Programa de muestreo.**

Para la validación del sistema es necesario llevar a cabo las 3 fases de validación consecutivamente I, II y III, con los criterios de aceptación antes mencionados.

Realizar un programa de muestreo:

- Válvulas de muestreo.
- Período de la fase de validación (fase I, II y III).
- Frecuencia del muestreo.

➤ **Análisis.**

El análisis de las muestras se realizará de acuerdo a los puntos de muestreo indicados, los parámetros fisicoquímicos y microbiológicos que se deben de considerar en la validación del sistema, la frecuencia con que se tienen que analizar dichos parámetros.

Se deberán tener los procedimientos para el muestreo fisicoquímico y microbiológico.

No. CÓDIGO XXXXXX No. REVISIÓN XXXXXX	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA _____	FECHA: Día/Mes/Año HOJA 16 DE 16
--	--	-------------------------------------

- Reportes de los resultados de los análisis.

Se deberán reportar los resultados de los análisis fisicoquímicos y microbiológicos del sistema de agua purificada en un formato preestablecido.

- Registros de resultados fisicoquímicos y microbiológicos.

Al final de cada mes elaborar un reporte con los resultados fisicoquímicos y microbiológicos.

8. CONCLUSIONES.

Se deberá concluir si el SISTEMA esta validado, de no ser así documentar las discrepancias y darle seguimiento.

9. SEGUIMIENTO.

- Elaborar la hoja de seguimiento, cuando se tienen discrepancias al llevar a cabo la validación.

- Describir cada uno de las discrepancias con...
- Responsables de dichas discrepancias
- Realizar los programas de cuando se completaran.

10. BIBLIOGRAFÍA.

Mencionar la bibliografía que haya sido consultada para la elaboración del protocolo.

11. ANEXOS

Elaborar anexos correspondientes.

<p>No. CÓDIGO XXXXXXX No. REVISIÓN XXXXXXX</p>	<p>PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE <u>NOMBRE DE EQUIPO DEL SISTEMA DE</u> AGUA PURIFICADA</p>	<p>FECHA: Día/Mes/Año HOJA 1 DE 11</p>
--	--	--

PREPARADO POR:

FECHA: Día/Mes/Año

NOMBRE DEL AUTOR

REVISADO Y APROBADO POR:

FECHA: Día/Mes/Año

NOMBRES DEL EQUIPO DE VALIDACIÓN

DEPARTAMENTOS INVOLUCRADOS:

FECHA: Día/Mes/Año

NOMBRES DE LOS DEPARTAMENTOS PARTICIPANTES

AUTORIZADO POR:

FECHA: Día/Mes/Año

NOMBRE DE LA PERSONA DE MAYOR MANDO EN LA EMPRESA

No. CÓDIGO XXXXXX No. REVISIÓN XXXXXX	PROTOCOLO CALIFICACIÓN DE NOMBRE DE EQUIPO DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA	FECHA: Día/Mes/Año HOJA 2 DE 11
--	--	--

INDICE

ELABORAR UN ÍNDICE DEL CONTENIDO DEL PROTOCOLO QUE CONTENGAN LA SIGUIENTE INFORMACIÓN

1. OBJETIVO

2. ALCANCE

3. RESPONSABILIDADES

4. INTRODUCCIÓN

- ❖ ANTECEDENTES
- ❖ DEFINICIONES

5. DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA, EQUIPO ETC.

6. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

7. METODOLOGÍA

8. CONCLUSIONES

9. SEGUIMIENTO

10. BIBLIOGRAFÍA

11. ANEXOS

No. CÓDIGO XXXXXX No. REVISIÓN XXXXXX	PROTOCOLO CALIFICACIÓN DE NOMBRE DE EQUIPO DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA	FECHA: Día/Mes/Año HOJA 3 DE 11
--	---	--

1. OBJETIVO.

Describe cada uno de los objetivos del protocolo, considerando el alcance del mismo. Este inciso se debe desarrollar de la siguiente forma.

Documentar y verificar las características físicas, funcionales y de desempeño del _____ instalado (a) en _____, de acuerdo a las especificaciones del fabricante y _____ . Considerando lo siguiente:

- Calificación de la Instalación (IQ).
 - Documentar que el _____ esta instalado conforme a las especificaciones del fabricante.
 - Documentar y demostrar que el área operacional cumple con normas de Buenas Practicas de Manufactura (GMP) u otros requerimientos regulatorios.
 - Documentar y demostrar que toda la instrumentación crítica del proceso esta instalada de acuerdo a los requerimientos de diseño del equipo, además esta calibrada y a su vez esta tiene trazabilidad a un laboratorio con reconocimiento oficial del Sistema Nacional de Calibración (SNC) y/o Centro Nacional de Metrología (CENAM).

No. CÓDIGO XXXXXX No. REVISIÓN XXXXXX	PROTOCOLO CALIFICACIÓN DE NOMBRE DE EQUIPO DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA	FECHA: Día/Mes/Año HOJA 4 DE 11
--	---	--

- Calificación de la operación (OQ).
 - Demostrar y documentar en base a las pruebas efectuadas que el _____ trabaja dentro de todo el intervalo de operación de acuerdo al diseño y especificaciones del fabricante.
 - Identificar un posible mal funcionamiento y documentarlo para su corrección de las especificaciones operacionales de origen.
- Calificación del desempeño (PQ).
 - Demostrar y documentar en base a los resultados _____ cumple con los requerimientos de _____. Documentar y verificar las características físicas y funcionales del NOMBRE DEL EQUIPO, de la planta NOMBRE DE LA PLANTA, que esta instalado UBICACIÓN y opera de acuerdo a las especificaciones.

1. ALCANCE.

Dependiendo de las características del equipo, defina el campo de aplicación del protocolo, desarrollándose de la siguiente forma.

No. CÓDIGO XXXXXX No. REVISIÓN XXXXXX	PROTOCOLO CALIFICACIÓN DE NOMBRE DE EQUIPO DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA	FECHA: Día/Mes/Año HOJA 5 DE 11
--	--	--

Este protocolo describe la Calificación de la Instalación (IQ), la Calificación de la Operación (OQ) y la Calificación del desempeño del _____ instalado en el área _____.

1. RESPONSABILIDADES.

Describe textualmente cada una de las responsabilidades de las diferentes gerencias y departamentos involucrados, tal como se indica a continuación:

Validación.

La realización y conclusión de todos los requerimientos incluidos en el presente protocolo, así como:

- Preparar, revisar y aprobar este documento.
- Coordinar las actividades de validación con el departamento de Manufactura, Microbiología, Ingeniería y Mantenimiento.
- Realizar la calificación de la instalación (IQ), calificación de la operación (OQ) y la calificación del desempeño del _____.
- Revisar y darle seguimiento a las acciones correctivas, en caso de existir.

No. CÓDIGO XXXXXX No. REVISIÓN XXXXXX	PROTOCOLO CALIFICACIÓN DE NOMBRE DE EQUIPO DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA	FECHA: Día/Mes/Año HOJA 6 DE 11
--	--	--

Garantía de Calidad.

- Revisar que los criterios de aceptación en este protocolo se cumplan, además de :
 - Revisar y aprobar este protocolo.
 - Revisar y aprobar cada uno de los reportes de calificación.
 - Aprobar las acciones correctivas.
 - Proporcionar y analizar a través del departamento de microbiología, químico los _____, con previa solicitud del departamento de Validación.

Manufactura.

- Revisar y aprobar este protocolo.
- Determinar la cantidad y preparar cada uno de los patrones de carga a validar, así como asignar al operador oficial del equipo para su operación durante todo el tiempo que dure la calificación del equipo.
- Ejecutar las acciones correctivas que le corresponden.
- Ejecutar las acciones correctivas generadas por el presente protocolo.

No. CÓDIGO XXXXXX No. REVISIÓN XXXXXX	PROTOCOLO CALIFICACIÓN DE NOMBRE DE EQUIPO DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA	FECHA: Día/Mes/Año HOJA 7 DE 11
--	--	--

□ Ingeniería y Mantenimiento.

- Revisar y aprobar el presente protocolo.
- Proveer la asistencia técnica así como asignar personal técnico durante todo el tiempo que dure la Validación del Sistema.
- Ejecutar las acciones correctivas que le corresponden.

1. INTRODUCCIÓN.

1. DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO.

Dependiendo de la complejidad del protocolo y objetivo que se persigue incluya todos o algunos de las incisos siguientes, apoyándose de dibujos y diagramas:

- Antecedentes.
- Información básica.
- Definiciones.
- Descripción del equipo.

1. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN.

Para fines de aceptación se debe cumplir con todos y cada uno de los requisitos indicados a continuación, de lo contrario se tomará como discrepancia o incumplimiento de los criterios de aceptación.

No. CÓDIGO XXXXXXX No. REVISIÓN XXXXXXX	PROTOCOLO CALIFICACIÓN DE NOMBRE DE EQUIPO DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA	FECHA: Día/Mes/Año HOJA 8 DE 11
--	--	--

□ **Calificación de la instalación:**

➤ **Documentación:**

- **Toda la documentación concerniente al equipo, así como los reportes de calibración y planos deben estar actualizados y completos.**
- **Toda la documentación descrita y especificada en este protocolo debe ser proporcionada al personal responsable de la calificación, además, está debe estar disponible y accesible en el momento de la calificación.**
- **Instrumentación crítica de proceso.**
- **Toda instrumentación debe estar instalada de acuerdo a los requerimientos del fabricante, además estos deben funcionar adecuadamente y estar calibrados.**
- **Partes críticas del equipo.**

No. CÓDIGO XXXXXX No. REVISIÓN XXXXXX	PROTOCOLO CALIFICACIÓN DE NOMBRE DE EQUIPO DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA	FECHA: Día/Mes/Año HOJA 9 DE 11
--	---	--

1. METODOLOGÍA.

□ Planos.

En este anexo, hacer un levantamiento de todos los planos que apliquen al EQUIPO y se tiene que tener la siguiente información.

- Nombre del plano.
- Código.
- Número de revisión.
- Nombre de quien lo aprobó.
- Fecha de aprobación.
- Nombre de quien verificó.

□ Instrumentación de medición.

Hacer un levantamiento de toda la instrumentación que se va a usar para llevar a cabo las mediciones necesarias para el EQUIPO. El levantamiento se reportará en un formato anexo que contenga lo siguiente:

- Nombre del instrumento.
- Marca.
- Alcance de medición.
- Informe de calibración.
- Fecha de calibración.
- Función del instrumento.
- Discrepancias.
- Nombre de la persona que lo verifique.

□ Equipos.

Realizar un levantamiento de los equipos que componen el SISTEMA, y vaciar la información en el anexo que debe contener la siguiente información:

- Nombre del equipo.
- Modelo.
- Número de serie.
- Marca.

No. CÓDIGO XXXXXX No. REVISIÓN XXXXXX	PROTOCOLO CALIFICACIÓN DE NOMBRE DE EQUIPO DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA	FECHA: Día/Mes/Año HOJA 10 DE 11
--	---	---

Nota.

De acuerdo con la complejidad de cada uno de los equipos que componen el SISTEMA es necesario calificarlos por separado.

Calificación de la operación.

El SISTEMA deberá operar de acuerdo a las especificaciones de la USP XXIII, Farmacopea Mexicana, etc. Y para ello el sistema cuenta con un control automático por medio de una computadora central que tiene planes de contingencia en caso de no cumplir con las especificaciones requeridas por la compañía.

Calificación de desempeño.

Para la calificación del desempeño del EQUIPO se tienen que tener bien definidas las especificaciones.

1. CONCLUSIONES.

Se deberá concluir si el SISTEMA esta validado, de no ser así documentar las discrepancias y darle seguimiento.

<p>No. CÓDIGO XXXXXXX No. REVISIÓN XXXXXXX</p>	<p>PROTOCOLO CALIFICACIÓN DE NOMBRE DE EQUIPO DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA</p>	<p>FECHA: Día/Mes/Año HOJA 11 DE 11</p>
--	--	---

1. SEGUIMIENTO.

- Elaborar la hoja de seguimiento, cuando se tienen discrepancias al llevar a cabo la validación.
- Describir cada uno de las discrepancias con...
- Responsables de dichas discrepancias
- Realizar los programas de cuando se completaran.

1. BIBLIOGRAFÍA.

Mencionar la bibliografía que haya sido consultada para la elaboración del protocolo.

1. ANEXOS

Elaborar anexos correspondientes en caso de requerir mayor información.

5. REFLEXIONES FINALES.

En este trabajo se indican los pasos a seguir para validar Sistemas Críticos refiriendo los puntos importantes a tomar en cuenta, pues se mencionan todos los requisitos y documentos que se necesitan para considerar validados nuestros Sistemas; es importante contar con toda la información técnica detallada ya que de ello depende el rendimiento óptimo de los Sistemas y la calidad de los Productos Farmacéuticos.

La Validación de Sistemas Críticos en la Validación de Procesos es un punto muy importante del programa de Validaciones por que implica una relación directa con todas las actividades de Validación previas y da el soporte necesario para que la Validación de Procesos pueda desarrollarse.

La prioridad para establecer la Validación de Sistemas Críticos también se vera influida por la política interna de la Compañía y en la evaluación de parámetros como:

- Productos de mayor volumen de producción.
- Mayor demanda de venta.
- Contenido de principios activos tóxicos.
- Inestabilidad del agente farmacológico.
- Por grado de complejidad desde productos estériles, sólidos, semisólidos y líquidos.

Para identificar el tipo de Validación que se requiere para cada Sistema Crítico (retrospectiva, concurrente o prospectiva) es indispensable realizar una evaluación histórica del producto usando los registros de lote del producto involucrado con el fin de conocer el comportamiento del mismo.

Todas las actividades previas a la Validación de Sistemas Críticos y las referencias de documentación deben detallarse en el informe final de Validación.

Es de importancia vital que los Sistemas Críticos sean diseñados siguiendo las buenas prácticas de Ingeniería las cuales no son una practica regulada por las agencias reguladoras, por lo menos no por la FDA, así que queda al juicio de cada uno como se va a implementar. Sin embargo lo que si es importante incluir básicamente es la verificación de la instalación del Sistema Crítico antes de la Validación; el valor que verdaderamente tiene es que se pueden identificar problemas de diseño o construcción antes de Validar. El impacto no va a ser la calidad en el Sistema, por que si hay un problema se va a identificar, el beneficio se vera en el tiempo, el impacto que se pueda tener en su operación y los costos.

Los Sistemas Críticos no se pueden verificar; se tienen que Calificar y Validar.

Siempre que un Sistema Crítico se modifique, deberá realizarse un estudio de recalificación para verificar que todas las condiciones obtenidas durante las calificaciones original, previas o requeridas por el diseño se mantengan o mejoren, especialmente cuando se este agregando una carga adicional al sistema, o un sistema este siendo reemplazado por uno nuevo.

En general, la Validación de Procesos representa la etapa final de un amplio concepto ingenieril fundamental llamado CONTROL ESTADISTICO DE CALIDAD.

La Validación de Procesos Farmacéuticos no puede ser llevada completamente al éxito a menos de que las etapas previas hallan sido completadas con efectividad.

6. CONCLUSIONES

Se describieron todos los requerimientos mínimos necesarios para llevar a cabo la Validación de Procesos de Manufactura desde el punto de vista de diseño hasta documental, también se mencionaron agentes externos e internos que se deben tomar en consideración ya que si se ignoran pueden afectar la Validación de nuestro Proceso.

Se llevó a cabo la revisión perspectiva histórica de cómo la Validación de Procesos se hizo una necesidad mas que una obligación regulatoria, pues realizarla nos trae como beneficio la optimización, reproducibilidad y eficiencia de nuestros Procesos de Manufactura y nos permite entrar en competitividad apegándonos a obtener productos de Calidad.

Se define un Sistema Crítico como un sistema o instalación que directa o potencialmente afecta en la calidad final del producto, siendo los mas importantes el sistema de agua y el sistema de aire, aunque no necesariamente son los únicos considerados como Sistemas Críticos.

Por todo lo cual se muestra la importancia de la Validación de Procesos en la Industria Farmacéutica pues al final es una estrategia en la que se simplifican mucho los procesos en la industria, es un costo de Calidad para minimizar riesgos, es valor mas que añadido, un valor intrínseco del proceso que garantiza la seguridad al consumidor y por tanto la competitividad. Debe ser un Sistema de Calidad innato a su operación

Por último cabe mencionar que en México, la Validación de Procesos se está moviendo en la dirección correcta en términos de educación para garantizar la Calidad de los productos farmacéuticos que se manufacturan.

7. GLOSARIO.

Industria Farmacéutica.- Empresa de tipo industrial enfocada o la obtención de productos farmacéuticos basándose en la investigación y estudios clínicos.

Metrología.- Ciencia del conjunto de operaciones que tienen por objeto determinar el valor de una magnitud, incluyendo todos los aspectos teóricos y prácticos relacionados con las mediciones; cualquiera que sea su incertidumbre, en cualquiera que sea el campo de la ciencia y de la tecnología.

Forma Farmacéutica.- Presentación ó identificación de una sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo ó rehabilitatorio. Se identifica como tal por su presentación vía de administración, actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas en formas sólidas, semisólidas, líquidas y parenterales.

Buenas Prácticas de Fabricación/Buenas Prácticas de Manufactura.- Conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre si destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas para su uso. Estas regulaciones están diseñadas como una medida de control de la calidad para todos los aspectos de la producción incluyendo edificios, instalaciones, personal, equipo, materia prima, materiales, contenedores, la identificación y la documentación de los procesos de los productos.

Sistema de Calidad.- Patrón regulado de actividades y técnicas interactuantes que se encuentran unidas para conformar un conjunto organizado con la finalidad de alcanzar un estándar de calidad.

FDA.- Siglas en ingles de Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (United States Food and Drug Administration).

Reproceso.- Proceso complementario de un lote proveniente de una etapa específica de producción que tiene la finalidad de alcanzar la calidad requerida y aceptada por medio de operaciones repetidas.

ECS.- Siglas en ingles de Sistema de Control Ambiental (Environmental Control System).

Proceso Aséptico.- Trabajo que se lleva acabo en una zona comprendida dentro de un área limpia, diseñada y construida para minimizar la contaminación por partículas viables y no viables manteniéndose dentro de límites microbiológicos y fisicos preestablecidos.

SOP.- Standard Operation Procedure, Procedimiento Estándar de Operación, es el documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar acabo de manera reproducible una operación , describe las operaciones a ser llevadas acabo, precauciones a ser tomadas en cuenta, mediciones responsabilidades y actividades que directa o indirectamente están relacionadas a la producción de un producto farmacéutico.

Pasivación.- Removimiento de Hierro y otras impurezas de una superficie metálica que forman una capa pasiva ó capa protectora que es muy sensitiva y deja la superficie inerte e incrementa la resistencia a la corrosión.

Número de Reynolds.- Cantidad adimensional utilizada en un sistema de flujo para magnificar la transición de flujo turbulento a laminar conforme se reduce la velocidad.

FIP.- Federation Internationale Pharmaceutique

Etapa crítica.- Fase de un proceso el cual puede potencialmente, si no se lleva acabo de forma adecuada, provocar un efecto adverso en las propiedades del producto terminado ya que tiene un impacto en su pureza, calidad, seguridad y efectividad.

Materia prima crítica.- Sustancia de cualquier origen que se usa para la elaboración de medicamentos o fármacos que requiere manejos especiales por su posible reactividad a condiciones externas y que afecta directamente la calidad del producto que constituye.

Contenedor primario.- Material empleado en el acondicionamiento de un medicamento que se encuentra en contacto directo con el producto farmacéutico.

As Built.- Término que se utiliza para designar a las áreas de proceso que se encuentran completas y listas para operación con los servicios correspondientes conectados pero sin los equipos de producción instalados y personal.

At rest.- Término que se utiliza para designar a las áreas de proceso que se encuentran completas con los equipos de operación pero sin personal.

USP.- United States Pharmacopoeia, compendio oficial estadounidense con estándares de: dureza, pureza, etiquetado, calidad, empaque y almacenamiento, para principios activos y excipientes. Fuente imprescindible para el profesional farmacéutico, involucrado en el manejo de estándares oficiales.

8. BIBLIOGRAFIA.

1. Pharmaceutical Process Validation; Second Edition, Revised and Expanded; Nash Robert; Marcel Dekker Inc.; United States of America, 1993.
2. Validation of Pharmaceutical Processes; Sterile Products; Second Edition, Revised and Expanded; Carleton Frederick; Marcel Dekker Inc.; United States of America, 1997.
3. Evaluación y Validación de Sistemas Críticos en Áreas Asépticas; Castañeda Heriberto; Asociación Farmacéutica Politécnica A.C.; México, 1993.
4. Metrología- Vocabulario de términos fundamentales y generales; NMX-Z-055; México 1996.
5. Memorias “Aplicación de la Validación en Procesos Farmacéuticos”; González Joaquín; FQ UNAM; México, 2000.
6. Diplomado en Validación; Asociación Farmacéutica Mexicana; México, 1998.
7. X Taller Internacional de Validación; Asociación Farmacéutica Mexicana; México, 1997.
8. Memorias “Administración de Empresas Farmacéuticas”; FQ UNAM; México, 2000.
9. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1998, Requisitos Mínimos indispensables para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica; Diario Oficial de la Federación; México, 1998.
10. Principles of Process Validation; Rodriguez John; Journal of Validation Technology; Vol. 3, num. 2; United States of America, 1995.

11. Nuevas Tendencias de La FDA en Validación; Plaza Elizabeth; Informacéutico; Vol. 9, num. 5; México, 2002.
12. Como implementar un plan maestro de Validación; Hernández Víctor; Informacéutico; Vol. 10, num. 3; México, 2003.
13. Pasivación en Sistemas Farmacéuticos; Hernández Víctor; Informacéutico; Vol. 10, num. 3; México, 2003.
14. Como implementar un Programa de Validaciones; Acosta Ángela; Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas; Vol. 33, num. 2; México 2002.
15. Materia Prima, Reproceso, Reanálisis y Controles Críticos; Cupps Tom; Pharmaceutical Technology; Vol. 1, num. 2; México, 2003.
16. Manual de Practicas de Laboratorio de Flujo de Fluidos; Valiente Antonio; Comité Editorial Facultad de Química; Facultad de Química, 2002.