



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

“ELABORACIÓN DEL PLAN MAESTRO DE CALIBRACIÓN PARA DAR CUMPLIMIENTO INTERNO DE UNA EMPRESA FARMACÉUTICA”.

INFORME DE LA PRÁCTICA PROFESIONAL.

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

Nestor Edward Velasco Rodríguez.

TUTOR: Elba Rojas Escudero



MÉXICO, Cd. Mx. Octubre del año 2022



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: Profesor: Elba Rojas Escudero.
VOCAL: Profesor: Joaquín Preza De la Vega.
SECRETARIO: Profesor: Minerva Carrasco Fuentes.
1er. SUPLENTE: Profesor: Miriam Isabel Serrano Andrade.
2do. SUPLENTE: Profesor: Hernández García Ernestina.

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: Laboratorios Best, S.A.

Asesor del tema:

Elba Rojas Escudero.

SUSTENTANTE:

Nestor Edward Velasco Rodríguez.

**ELABORACIÓN DEL PLAN MAESTRO DE CALIBRACIÓN PARA DAR CUMPLIMIENTO INTERNO DE
UNA EMPRESA FARMACÉUTICA**

ÍNDICE

ABREVIATURAS.	4
DEFINICIONES Y CONCEPTOS.	5
1 INTRODUCCIÓN.	6
2 OBJETIVO.	7
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.	7
3 BREVE HISTORIA Y DESARROLLO DE LA METROLOGÍA	8
4 ENFOQUE DE GESTIÓN DE RIESGOS PARA ACTIVIDADES DE CALIBRACIÓN.	11
5 POLÍTICA DE CALIBRACIÓN O DE COMPETENCIA.	12
6 ESTRUCTURA ORGANIZACIONAL.	13
7 RESPONSABILIDADES.	13
7.1 PERSONAL Y CAPACIDADES DEL PUESTO.	13
7.2 USUARIOS.	14
8 LISTADO DE INSTRUMENTOS CRÍTICOS A CALIBRAR Y VERIFICAR.	14
9 FORMATOS PARA EMPLEARSE EN LOS REPORTES.	15
10 MATRIZ DE CALIFICACIÓN DE PERSONAL.	15
11 CONTROL DE CAMBIOS.	16
12 EXCLUSIONES.	17
13 ACTIVIDADES DE METROLOGÍA.	17
13.1 INSTRUMENTOS.	17
14 PROGRAMAS DE CALIBRACIÓN.	18
15 PROGRAMAS DE ACTIVIDADES.	18
16 SOLICITUD Y ENTREGA DE INSTRUMENTOS	18
17 CALIBRACIÓN INTERNA Y VERIFICACIÓN.	19
18 IDENTIFICACIÓN DE INSTRUMENTOS.	20
19 REPORTES DE CALIBRACIÓN Y VERIFICACIÓN	20
20 INCUMPLIMIENTOS	21
21 CALIBRACIONES Y VERIFICACIONES EXTRAORDINARIAS	21
22 CALIBRACIÓN EXTERNA	21
23 PERÍODO DE GRACIA	22
24 POLÍTICA DE CALIBRACIÓN Y VERIFICACIÓN	22
25 EL PLAN MAESTRO DE CALIBRACION COMO COMPLEMENTO Y SEGUIMIENTO A LA CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN.	23
26 CONCLUSIONES	30
27 REFERENCIAS	31

ABREVIATURAS.

CIPAM	Guías de buenas prácticas.
DQ	Design Qualification (Calificación de Diseño)
EMA	Entidad Mexicana de Acreditación.
ERU's	Especificaciones de Requerimientos de Usuario.
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
HEPA	High Efficiency Particulate Air (Filtro de aire de alta eficiencia).
ICH	International Conference on Harmonization (Guías internacionales de Armonización)
IQ	Installation Qualification (Calificación de instalación).
NIST	National Institute of Standards and Technology (Instituto Nacional de Estándares y Tecnología).
OQ	Operational Qualification (Calificación de Operación).
PMC	Plan Maestro de Calibración.
PMV	Plan Maestro de Validación.
PNO	Procedimiento Normalizado de Operación.
PQ	Performance Qualification (Calificación de Desempeño).
RAP	Reporte Anual de Producto.
SIU	Sistema Internacional de Unidades.

DEFINICIONES Y CONCEPTOS*1 y *2.

Acreditación: El acto por el cual una entidad de acreditación reconoce la competencia técnica y confiabilidad de los organismos de certificación, de los laboratorios de prueba, de los laboratorios de calibración y de las unidades de verificación para la evaluación de la conformidad.

Calibración: Demostración de que un instrumento particular o dispositivo produce resultados dentro de los límites especificados, en comparación con los producidos por una referencia o estándar trazable sobre un intervalo de mediciones establecido.

Criticidad: Riesgo que existe en la calibración del instrumento utilizado por el departamento de metrología.

Durómetro: Aparato que mide la dureza de los materiales.

Etiquetas: Dentro del contexto metrológico, las etiquetas indican el dictamen y estatus de la calibración.

Error de medida: Diferencia entre un valor de medida de una magnitud y un valor de referencia.

Error Máximo Permisible (EMP): Valor extremo de medida con respecto a un valor de referencia conocido, permitido por especificaciones reglamentarias para una medición, instrumento o sistema de medida dado.

Exactitud de medida: Proximidad entre un valor medido y un valor verdadero de un mensurando.

Instrumento de medida: Dispositivo utilizado para realizar mediciones, solo o asociado a uno o varios dispositivos suplementarios.

Intervalo de calibración: Intervalo de medición en las que el instrumento será calibrado o verificado.

Magnitud: Propiedad de un fenómeno, cuerpo o sustancia, que puede expresarse cuantitativamente mediante un número y una referencia.

Mensurando: Magnitud que se desea medir.

Metrología: Es la ciencia de las mediciones y sus aplicaciones. Es el espacio físico o el departamento encargado de realizar las actividades de calibración y verificación de los instrumentos involucrados en los procesos de medición, control y/o fabricación.

Patrón o estándar: Medida materializada, aparato de medición o sistema de medición destinado a definir, realizar, conservar o reproducir una unidad o uno o varios valores conocidos de una magnitud para transmitirlos por comparación a otros instrumentos de medición.

Trazabilidad metrológica: Propiedad de un resultado de medida por la cual el resultado puede relacionarse con una referencia mediante una cadena ininterrumpida y documentada de calibraciones, cada una de las cuales contribuye a la incertidumbre de medida.

Usuario: Persona o departamento responsable del uso y cuidado del instrumento.

Verificación: Aportación de evidencia de que un elemento satisface los requisitos especificados.

1. INTRODUCCIÓN.

La industria farmacéutica en México está regida por normas oficiales mexicanas que nos indican los requisitos mínimos indispensables en la producción de medicamentos de uso humano en el país y que deben ser de observancia obligatoria para poder obtener el certificado de funcionamiento. Para que esto se lleve a cabo, la industria engloba toda la documentación e información necesaria en manuales, planes maestros, expedientes maestros, dossiers, entre otros.

Los planes maestros son documentos que especifican la información de las actividades que se realizarán en el espacio físico, donde se definen programas de trabajo, responsabilidades, actividades, documentación obtenida de las operaciones de trabajo, establece alcances, hace referencia a protocolos, instructivos, la manera de trabajar del departamento o el área al que se le aplica el plan, entre otras actividades y documentos.

Estos planes son consultados por la autoridad sanitaria, así como en las auditorías internas, presentan un panorama general del funcionamiento y trabajo del espacio físico, departamento o área y da pauta a una verificación más ordenada y concisa a los objetivos establecidos.

En la NOM-059-SSA1-2015 en su punto 9.4, se detalla la documentación mínima, así como los temas que deben estar contemplados en un Plan Maestro de Validación. Claramente se ejemplifica la importancia y alcance de este documento.

Para integrar y dar cumplimiento a los requisitos en la norma 059, se elabora y redacta el Plan Maestro de Calibración, el cual es un conjunto de documentos internos basado en un enfoque de gestión de riesgos como estrategia para la verificación y la calibración de los instrumentos, fundamentándose en la criticidad y el impacto en la calidad del producto, así mismo se interrelaciona con el sistema de gestión de calidad, como procedimientos normalizados de operación, programas, instructivos, matrices, entre otros documentos.

Los resultados de la integración e implementación del Plan Maestro de Calibración son un mayor control y visualización del trabajo del departamento de metrología el cual da hincapié a la mejora continua en zonas de oportunidad que se detectan con el paso de las auditorías internas y externas. Esto conlleva a un fácil manejo en la trazabilidad de las actividades, documentos, reportes y calibraciones que se llevan a cabo en la planta de fabricación de semisólidos y que es parte fundamental y primordial para el trabajo de otros departamentos involucrados.

Este documento es de libre acceso y consulta a los departamentos o usuarios que deseen conocer el estatus de la calibración, de los reportes, de los programas, de los resultados de los proveedores, en general sobre las condiciones previas en que se encuentran los instrumentos.

La finalidad de tener un control sobre las calibraciones de los instrumentos es asegurar la calidad del producto, así mismo se apoya y trabaja de manera estrecha con los departamentos como ingeniería de planta que se encarga del mantenimientos de los sistemas y equipos, y es parte esencial para dar seguimiento con el trabajo del departamento de validación que también es regido por el Plan Maestro de Validación el cual se va a encargar de la calificación y la validación de los sistemas, las áreas, los equipos, los procesos, la limpieza, entre otras actividades complementarias al Plan Maestro de Calibración.

2. OBJETIVO.

Elaborar un documento que englobe las actividades realizadas por el departamento de metrología, que asiente y defina las bases, requisitos, documentales y responsabilidades en la calibración y la verificación de los instrumentos de medición, regidos bajo el cumplimiento de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015 Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Obtener un documento que demuestre la estrategia para llevar a cabo las actividades de la calibración y la verificación de todos los instrumentos de la planta de fabricación de medicamentos.

Establecer el alcance de las actividades de la calibración y la verificación realizadas.

Definir las responsabilidades y las actividades para el cumplimiento de los programas.

Proporcionar una clara visión del estado de las calibraciones y las verificaciones.

Establecer las herramientas de la planeación y el control de las calibraciones, las revisiones, las aprobaciones, los requerimientos y la documentación, así como los programas de ejecución de las actividades.

Asegurar que la calibración de los instrumentos se realiza conforme a las especificaciones y errores máximos permisibles de los fabricantes o a la aplicación del usuario.

Asegurar el cumplimiento de los programas de la calibración.

Asegurar que los patrones de medida o estándares empleados tengan trazabilidad hacia alguna entidad acreditada.

Clasificar los instrumentos para su calibración en función de su criticidad.

Tener un listado que incluya alcance y exactitud de todos los instrumentos, así como la fecha de calibración y/o verificación.

Mantener y verificar el buen funcionamiento de los instrumentos.

Responder a los requisitos de las buenas prácticas de fabricación, así como la normativa vigente de calibración.

Garantizar la fiabilidad y la trazabilidad de las mediciones.

3. BREVE HISTORIA Y DESARROLLO DE LA METROLOGÍA

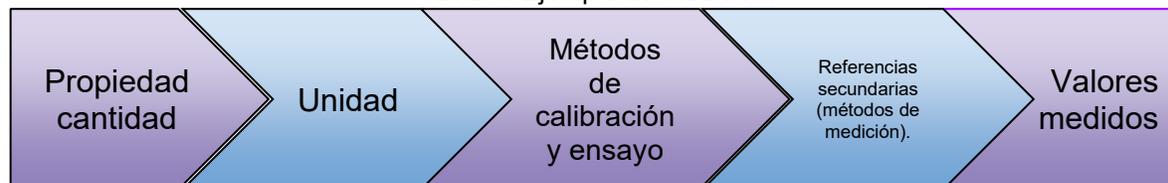
La metrología es la ciencia que se encarga de la medición, comprendiendo la obtención de datos de las determinaciones experimentales y teóricas a cualquier nivel de incertidumbre en cualquier campo de la tecnología y la ciencia. La medición es un proceso que se lleva a cabo cotidianamente en la vida diaria; como por ejemplo cuando se va a la tienda o al supermercado y se pide un kilogramo de tortillas, un metro de tela, cuando se pide una prenda de vestir de talla específica o si se desea adquirir un electrodoméstico o un celular. Para este último, se buscaría el de mayor capacidad de datos, el de la pantalla más grande, o el que cuente con las dimensiones que se requieran o sean del agrado del usuario. De esta forma se puede observar que a cada actividad que se realiza se le puede atribuir una medida o alguna magnitud. Todas las formas de mediciones químicas y/o físicas afectan la calidad de los productos del mundo en el que vivimos.¹

La medición de una porción de una determinada magnitud es una simple paridad con otra cantidad conocida de la misma magnitud a esta última se toma como referente y se le nombra “unidad”. La medición es una operación que debe producir como resultado un valor numérico.

En metrología, hablar de un estándar es muy común y cotidiano, pero se debe utilizar adecuadamente ya que tiene 2 significados, por ejemplo: como una especificación (o también denominada norma) y como la realización de referencia de la unidad de una cantidad (o también denominada patrón).

En la antigüedad, muchas cantidades (podría decirse que la mayoría) iniciaron como comparaciones cualitativas como, por ejemplo: frío y caliente, seguidas de la adición de una cantidad definida formalmente (por ejemplo, temperatura), llegando al desarrollo de unidades, escalas y a un sistema de estándares, que se han ido modificando, cambiando o mejorando con el avance de la tecnología que ha venido surgiendo en los últimos años.

Tabla 1. Ejemplo de medición.



Hoy día, los sistemas de unidades abarcan todas las magnitudes existentes, tales como temperatura, presión, intensidad luminosa, flujo, peso, volumen y cantidad de sustancia. Anteriormente las medidas estaban limitadas a cuatro magnitudes básicas que servían para dar solución a las necesidades metrologías de las operaciones comerciales; y eran utilizadas en la navegación y transporte, bebidas, tejidos, tierras, construcciones, de forma indistinta.

La metrología no existía como ciencia, y los conocimientos y las técnicas a las medidas estaban contenidos dentro de la denominación de pesas y medidas. En este sistema, de pesas y medidas, era primordial conseguir el mayor grado de uniformidad de datos, tanto en las cantidades como en la denominación, por lo que los anteriores sistemas de medida introdujeron (en el sentido de cantidades) las unidades de referencia y materializadas como prototipos o patrones que se resguardaban en un determinado lugar y a través de estos se reproducía la dispersión o propagación de las medidas que permitiera disponer de éstas en diferentes lugares.⁴

Muchas de estas unidades o patrones poseían orígenes antropomórficos, incluso algunos estaban ligados a dimensiones y/o capacidades de la realeza; en la actualidad existe un sistema que sigue utilizando estas medidas, como por ejemplo el sistema técnico inglés.^{*3}

A partir de la revolución industrial, hubo cambios que se produjeron por la necesidad de la industria y que exigía mejores métodos de medida, ello estimuló el desarrollo actual de la metrología. Esto propició que el sistema de pesas y medidas pasará a un sistema de unidades. Este sistema fue planificado para el uso general de la mayor parte de las naciones conviviendo con el imperio británico.

También la evolución científica y tecnológica ha contribuido a introducir nuevas unidades. El Sistema Internacional de Unidades (SIU) definió 7 unidades base que se eligieron con orígenes históricos y por convención, se estimaron dimensionalmente independientes: metro, kilogramo, segundo, amperio, kelvin, mol y candela; actualmente se está buscando una forma de unificarlas por medio de fenómenos que ocurren naturalmente y que pueden ser expresados en fórmulas científicas llevando una relación intrínseca entre las medidas.*³

La Metrología en la práctica diaria en la industria farmacéutica abarca actividades muy variadas y algunas de las cuales se establecen en el presente documento y se explicaran a continuación.

Todas las mediciones y los controles realizados durante la producción de un medicamento se llevan a cabo por medio de instrumentos que integran los equipos y a las áreas con las cuales se realizan las pruebas de calidad; estos instrumentos deben cumplir con las calibraciones y verificaciones correspondientes y deben dar confiabilidad en las mediciones obtenidas, esto se obtiene mediante la trazabilidad de los patrones o estándares de medición utilizados, con los cuales fueron obtenidos estos resultados y que garantizan que la medición tiene un criterio de aceptación e incertidumbre, entre otras pruebas que se le aplican al instrumento para dictaminar la capacidad de realizar esta medición.

Hay muchas causas que establecen la exactitud y la confiabilidad de las calibraciones realizadas en el laboratorio, se encuentran entre estos los provenientes de:

- Los factores humanos.
- Las condiciones ambientales e instalaciones.
- Los métodos de calibración y de validación.
- Los equipos.
- La trazabilidad de las mediciones.
- La manipulación de los estándares de calibración. *³

El grado con el que los factores contribuyen a la incertidumbre total de la medición difiere considerablemente según las calibraciones y tipos de calibraciones. Se debe tener en cuenta estos factores al desarrollar los métodos y los procedimientos de calibración, en la formación y calificación del personal, así como en la selección y la calibración de los equipos utilizados.*⁴

El objetivo de una medición es determinar el valor del mensurando, esto es, el valor de la cantidad particular a medir. La medición comienza con una especificación apropiada del mensurando, el método y el procedimiento de la medición.

En general, el resultado de una medición solo es una aproximación o estimado del valor del mensurando y es completo cuando va acompañado por la declaración de la incertidumbre de ese estimado.

En muchos casos, el resultado de una medición se determina sobre la base de una serie de observaciones obtenidas bajo condiciones de repetibilidad.

En general una medición tiene fallas que dan causalidades a un error en el resultado de la medición. Habitualmente, se estima que un error tiene dos elementos: el componente aleatorio y componente sistemático.

El **error aleatorio** se presenta por acontecimientos impredecibles, difíciles de identificar, espaciales y temporales que suceden durante el proceso de la medición. Son pequeños y numerosos pero su sumatoria hace que las medidas fluctúen alrededor de una media. Viene determinado por el hecho de tomar solo una muestra de una población para realizar inferencias, sin embargo, esto puede reducirse incrementando el número de observaciones y el tamaño de la muestra. Las fuentes de los errores aleatorios o sus efectos no pueden corregirse del todo.

La desviación estándar experimental determinada en este error aleatorio es una medida de la incertidumbre.

En estadística, un **error sistemático** es aquel que se origina de modo equivalente en todas las mediciones que se efectúan de una magnitud. Puede estar casualizada en un defecto del instrumento, en una particularidad del operador o del proceso de medición, entre otras. Se contraponen al concepto de error aleatorio.

El error sistemático no puede suprimirse, pero si puede aminorar. Si se presenta como consecuencia de un efecto sistemático, o sea un error reconocido, el efecto puede cuantificarse y, si es significativo en relación con la exactitud, una corrección o un factor de corrección se puede aplicar para compensar el efecto lo que supone que el valor esperado del error originado es cero.⁵

Es de suma importancia tener un área o departamento (metrología) dedicado a la calibración y verificación de los instrumentos que son utilizados de forma continua en la industria farmacéutica, esto da confiabilidad a los datos obtenidos por los instrumentos en las áreas de pesado de materia prima, producción, acondicionamiento y aseguramiento de calidad, control de calidad entre otros, presentando la evidencia documental para sustentar los procesos de medición en la producción del medicamento.

Los puntos más relevantes de la NOM-059-SSA1-2015 que se tomaron en cuenta para conformar y basar el Plan Maestro de Calibración fueron:

“5.2.5.7 Métodos analíticos y de prueba.” Donde se establecen y se plasman las pruebas involucradas en las calibraciones y verificaciones de los diferentes instrumentos que se manejan en la planta de fabricación.

“5.2.5.7.1 Deben existir procedimientos escritos que describan los métodos, equipos e instrumentos para el análisis o evaluación de los insumos y productos en las diferentes etapas de fabricación.” En el cual se enlistan los procedimientos que nos ayudan a llevar una metodología algorítmica para armonizar el trabajo entre analistas que se capaciten en estas pruebas.

“5.2.5.7.2 Se deben conservar el registro de los análisis y evaluaciones realizadas.” Para esto se implementó, crear o modificar procedimientos generales para la homogenización del uso y manejo de los equipos de referencia, así como los reportes que son utilizados y elaborados por los químicos o ingenieros de metrología de todas las plantas de producción pertenecientes a un mismo grupo.

“5.2.5.8.2 Debe existir evidencia documentada de la utilización de estos documentos o la realización de las actividades que en ellos describen.” Se referencian las bitácoras de uso

del instrumento donde se plasman las actividades diarias, mantenimientos, calibraciones y verificaciones.

“5.2.5.8.3 Debe existir documentación escrita para las siguientes actividades o procesos, esta lista no es limitativa y pueden existir más documentos relacionados.” Se referenciaron los procedimientos normalizados de operación utilizados en las calibraciones en los reportes.

Operación y mantenimiento de equipos e instrumentos.

“8.1.1 Las áreas y equipos deben ser localizados, diseñados, construidos, instalados y mantenidos en condiciones que permitan su correcta operación.”

El Plan Maestro de Calibración (PMC) es un documento guía donde se recopila información ya establecida, que se creó o modificó. En este documento se definen los requisitos necesarios para establecer e implementar un efectivo programa de calibración, dar cumplimiento a la normativa vigente, soporte y dirección al departamento de Metrología. Este es uno de los principales documentos base con el que cuenta el laboratorio para dar evidencia a lo realizado en la producción de medicamentos.

4. ENFOQUE DE GESTIÓN DE RIESGOS PARA ACTIVIDADES DE CALIBRACIÓN.

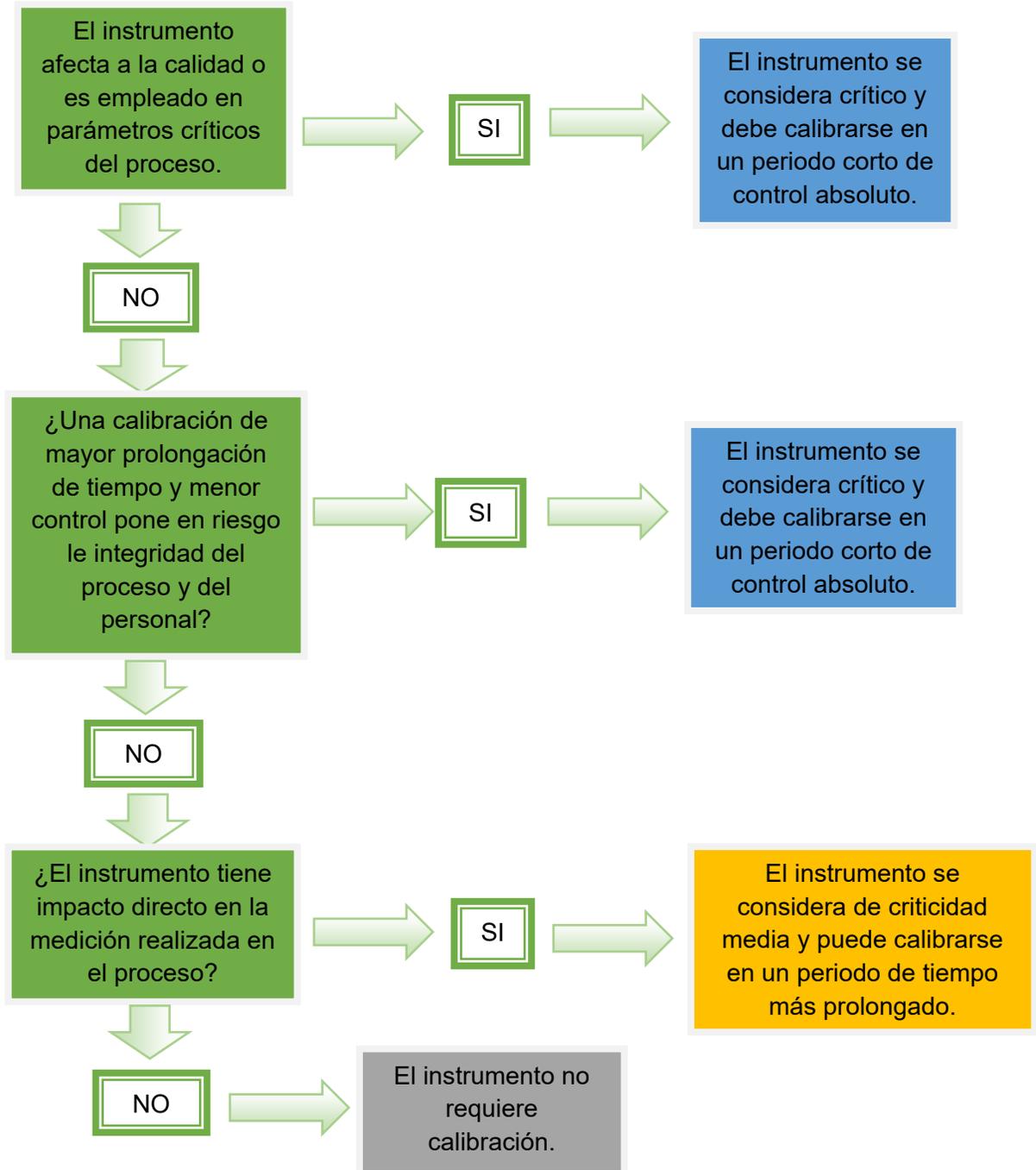
4.1 ALCANCE

Se debe establecer el alcance que se quiere dar a este plan y delimitar las responsabilidades del Departamento de Metrología por medio de los registros obtenidos en el análisis de enfoque de gestión de riesgos para la clasificación de los instrumentos a calibrar.

4.2 ENFOQUE DE GESTIÓN DE RIESGOS COMO ESTRATEGIA DE CALIBRACION Y VERIFICACION.

Determinar el impacto de la calibración en la calidad del producto, los requisitos regulatorios, la seguridad del personal y la correcta ejecución de los procesos de impacto indirecto que debe emplear la gestión de riesgos para la evaluación de la criticidad de los instrumentos.

Diagrama 1. Criticidad de Instrumentos.



5. POLITICA DE CALIBRACIÓN O DE COMPETENCIA.

En este apartado se expresa el compromiso que se tiene, con la calidad del trabajo realizado y el cumplimiento normativo para tener una visión y una estrategia clara del mantenimiento de la confianza de los resultados en mediciones, contrataciones, etc. Estableciendo los niveles de seguridad que se quieren establecer al realizar este documento.

Con el objetivo de mantener un nivel alto de veracidad en las mediciones críticas, se deben contar con patrones que tengan trazabilidad metrológica. Los instrumentos con mediciones críticas deben contar con programas de calibración y verificación periódica, así como efectuar la revisión anual del cumplimiento de los programas. Estas actividades deben realizarse sin comprometer la calidad ni la integridad de los productos o servicios. Tomando de referencia la norma NOM-059-SSA1-2015, se establece que los documentos deben resguardarse por cinco años.

6. ESTRUCTURA ORGANIZACIONAL.

Se debe contar con una estructura organizacional para definir las actividades de calibración que se encuentre definida en un organigrama, el cual debe estar soportado por la gestión de las buenas prácticas de documentación y gestión de la calidad.

7. RESPONSABILIDADES

Las responsabilidades de las actividades se describen por el cargo que desempeña y la jerarquía de las ocupaciones de los responsables del departamento de metrología.

7.1 PERSONAL Y CAPACIDADES DEL PUESTO OPERACIONAL.

El encargado del Área, supervisor o jefe debe:

- ❖ Revisar toda la documentación generada por el área como son los programas anuales, procedimientos normalizados de operación y reportes internos y externos, así como la revisión de los reportes de calibración y verificación interna de los instrumentos.

El Químico o Ingeniero de Metrología debe:

- ❖ Definir y dar cumplimiento a los programas de calibración internos y externos.
- ❖ Mantener vigente la calibración de los patrones o estándares de trabajo.
- ❖ Emitir los programas de calibración.
- ❖ Proporcionar los servicios de calibración interna/verificación a los departamentos solicitantes.
- ❖ Gestionar los servicios de calibración externa de los instrumentos que así lo requieran.
- ❖ Emitir y resguardar los reportes de calibración/verificación interna y externa.
- ❖ Emitir y mantener los procedimientos normalizados de operación requeridos para las actividades de calibración/verificación.
- ❖ Notificar a los usuarios los resultados de la calibración.
- ❖ Entregar los instrumentos calibrados a los usuarios en buenas condiciones y con etiqueta de calibración que indique el estado de calibración y/o verificación.
- ❖ Mantener actualizado el listado de instrumentos de calibración (incluyendo patrones).
- ❖ Dictaminar los instrumentos según los resultados de calibración y/o verificación.
- ❖ Emitir los reportes de calibración.
- ❖ Elaboración de las etiquetas de calibración y/o verificación, así como su resguardo.
- ❖ Entregar a los departamentos involucrados en el confinamiento, los instrumentos que no cumplen con la calibración una vez que los departamentos entreguen el instrumento de reemplazo.
- ❖ Codificar, calibrar/verificar los instrumentos nuevos.

La selección, capacitación y calificación del personal son consideraciones básicas para el establecimiento y mantenimiento de los programas de calibración y verificación, por lo cual el personal debe tener los conocimientos para llevar a cabo estas actividades.

La capacitación para el personal asignado a las actividades de metrología son las siguientes:

- Tener la capacidad de análisis e investigación para la elaboración y actualización de procedimientos normalizados de operación.
- Verificación de los equipos de medición de masa.
- Verificación de los equipos de medición de tiempo.
- Calibración de los instrumentos de medición de presión (manómetros Bourdón, vacuómetros y manovacúómetros).
- Calibración de los instrumentos de medición de temperatura.
- Verificación de los instrumentos de medición de humedad y temperatura.
- Calibración de material volumétrico.
- Capacidad de logística, programación y verificación de las calibraciones externas.
- Elaboración y actualización de los programas de calibración.
- Programación y solicitud de instrumento de acuerdo con el programa.

7.2 USUARIOS

Los usuarios deben definir la clasificación de los instrumentos en función de su criticidad y su alcance de calibración ya que ellos son el personal que utilizan de manera continua los instrumentos y los equipos.

- ❖ Revisar y firmar de conformidad los programas de calibración de los instrumentos.
- ❖ Revisar y firmar de conformidad el listado maestro de los instrumentos de calibración.
- ❖ Entregar los instrumentos en las fechas requeridas de acuerdo con los programas.
- ❖ Asegurar el correcto funcionamiento de sus instrumentos.
- ❖ Emplear los instrumentos con calibración vigente.
- ❖ Verificar la operatividad de los instrumentos sin impacto de tal forma que el instrumento sea funcional.
- ❖ Mantener los instrumentos en la ubicación designada.
- ❖ Reemplazar los instrumentos que no cumplan o que no cuenten con la calibración.
- ❖ Solicitar al área de metrología el reemplazo de las etiquetas que no sean legibles o estén deterioradas (si aplica).
- ❖ Informar al área de metrología de los instrumentos nuevos para que sean codificados e integrados en los programas de calibración correspondientes.

8. LISTADO DE INSTRUMENTOS CRÍTICOS A CALIBRAR Y VERIFICAR

Los listados de instrumentos críticos se revisarán y en su caso se modificarán con una periodicidad anual.

Este listado se hace anexo al Plan Maestro de Calibración y debe actualizarse de manera independiente a éste, por lo que una vez actualizado debe ser entregado a los departamentos responsables de la gestión de calidad para su difusión y distribución.

9. FORMATOS A EMPLEARSE PARA LOS REPORTES

Los formatos de reporte son empleados para la descarga de los datos obtenidos durante la calibración de manera específica para cada uno de los procedimientos normalizados de operación destinados a la calibración/verificación de los instrumentos. Con estas plantillas se puede garantizar el control de los documentos de calibración/verificación.

10. MATRIZ DE CALIFICACION DE PERSONAL

El personal debe estar calificado para el establecimiento y mantenimiento de los programas de calibración.

El siguiente listado, forma parte de la capacitación al personal asignado a las actividades de metrología.

Tabla 2. Matriz de calificación.

<i>Actividad</i>	<i>Capacitación</i>	<i>Evaluación</i>
Elaboración y actualización de los procedimientos normalizados de operación.	<ul style="list-style-type: none"> ● Lectura del procedimiento normalizado de operación 	Examen
Verificación de las básculas y balanzas.	<ul style="list-style-type: none"> ● Lectura del procedimiento normalizado de operación ● Capacitación en campo 	Examen
Calibración de los instrumentos con elemento elástico (manómetros Bourdon, vacuómetros y manovacúómetros).	<ul style="list-style-type: none"> ● Lectura del procedimiento normalizado de operación ● Capacitación en campo 	Examen
Calibración de los manómetros de columna de agua.	<ul style="list-style-type: none"> ● Lectura del procedimiento normalizado de operación ● Capacitación en campo 	Examen
Calibración de los manómetros de presión diferencial de elemento elástico (diafragma).	<ul style="list-style-type: none"> ● Lectura del procedimiento normalizado de operación ● Capacitación en campo 	Examen
Calibración de los termómetros y termopares.	<ul style="list-style-type: none"> ● Lectura del procedimiento normalizado de operación ● Capacitación en campo 	Examen

Verificación de los termohigrómetros.	<ul style="list-style-type: none"> ● Lectura del procedimiento normalizado de operación ● Capacitación en campo 	Examen
Calibración del material volumétrico.	<ul style="list-style-type: none"> ● Lectura del procedimiento normalizado de operación ● Capacitación en campo 	Examen
Perfil térmico a las estufas de estabilidad.	<ul style="list-style-type: none"> ● Lectura del procedimiento normalizado de operación ● Capacitación en campo 	Examen
Verificación de los cronómetros.	<ul style="list-style-type: none"> ● Lectura del procedimiento normalizado de operación ● Capacitación en campo 	Examen
Calibración de los transductores de presión.	<ul style="list-style-type: none"> ● Lectura del procedimiento normalizado de operación ● Capacitación en campo 	Examen
Calibración de los instrumentos para medir dureza.	<ul style="list-style-type: none"> ● Lectura del procedimiento normalizado de operación ● Capacitación en campo 	Examen
Programación y verificación de las calibraciones externas, incubadoras, autoclaves y hornos de esterilización.	<ul style="list-style-type: none"> ● Capacitación en campo 	n.a
Elaboración y actualización de los programas de calibración.	<ul style="list-style-type: none"> ● Capacitación en campo 	n.a
Programación y solicitud del instrumento de acuerdo con el programa	<ul style="list-style-type: none"> ● Capacitación en campo 	n.a

Nota: n.a. (abreviación utilizada para especificar “no aplica” a alguna prueba o espacio en blanco siguiendo la gestión de calidad interna de la empresa).

11. CONTROL DE CAMBIOS.

Debe existir un sistema de control de cambios que incluya la gestión de riesgos para la evaluación e impacto de los cambios propuestos sobre los instrumentos críticos, este documento debe llevar de manera sencilla y guiada al usuario para darle criterio y apoyo del cambio requerido y asegurar que esta acción contenga todos los aspectos relacionados.

Es responsabilidad de los usuarios asegurarse de establecer por escrito cualquier modificación para asegurar que los cambios no afecten el estado validado. En caso contrario se debe realizar una nueva evaluación de los usuarios con los cambios aprobados para asegurar que se puede establecer un nuevo estado validado.

Los cambios no planeados deben considerarse como desviaciones o no conformidades.

Todos los cambios deben ser autorizados por el responsable Sanitario.

Debe darse un seguimiento a la implementación de los cambios aprobados y asegurarse que este sea completo de acuerdo con lo previamente establecido en el procedimiento de control de cambios.

Estos cambios deben estar sustentados y tener en cuenta todo el paquete normativo y de gestión de los documentos.

12. EXCLUSIONES.

- ❖ Los departamentos deben ser responsables de realizar mantenimiento, sustitución de piezas dañadas y limpieza de los instrumentos a calibrar.
- ❖ El área de metrología no es responsable de programar, ni atender mantenimientos preventivos y/o correctivos.
- ❖ El área de metrología no es responsable de la utilización de los instrumentos dañados o fuera de uso.

13. ACTIVIDADES DE METROLOGÍA

13.1 INSTRUMENTOS.

Se debe contar con un listado de patrones o estándares propiedad del departamento de metrología que debe estar actualizado, este listado servirá de uso interno para identificar los múltiples equipos con los que cuentan las diferentes plantas y simplificar el uso, así como un programa para la calibración con una entidad acreditada que contenga la siguiente información:

- Instrumento.
- Código.
- Marca.
- Modelo.
- Trazabilidad. Informe de calibración/acreditación de un proveedor aprobado previamente por el departamento encargado de la gestión de la calidad (EMA).
- Fecha de calibración.
- Fecha de la próxima calibración.

Los patrones o estándares deben ser calibrados de manera anual por los laboratorios que demuestren su competencia técnica por medio de una acreditación ante alguna entidad reconocida, por ejemplo, EMA o NIST, en las magnitudes de temperatura, masa, tiempo, longitud, presión, corriente eléctrica, cantidad de materia e intensidad luminosa y alcances requeridos por los patrones o estándares.

Se debe contar con otro listado actualizado de instrumentos de calibración críticos y de impacto indirecto que contenga la siguiente información.

- Instrumento
- Código
- Ubicación
- Área
- Alcance
- Exactitud y/o error máximo permisible

- Intervalo de uso
- Intervalo de calibración
- Impacto (criticidad)

Estos listados también son anexos al Plan Maestro de Calibración y debe actualizarse de manera independiente a éste por lo que una vez actualizado debe ser entregado al departamento de difusión y gestión de calidad para su reemplazo y distribución.

14. PROGRAMAS DE CALIBRACIÓN.

Las actividades de calibración o verificación deben ser realizadas de acuerdo con los periodos establecidos en los programas correspondientes.

Los programas de metrología deben ser emitidos para cada uno de los departamentos que conforman la planta, durante el primer mes del año; en ellos se debe indicar: instrumento, código, ubicación, tipo de calibración (interna o externa) y mes programado. Estos programas pueden editarse al incluirse nuevos instrumentos durante el transcurso del año.

Las calibraciones externas deben solicitarse con anticipación antes de la fecha de expiración de la calibración.

15. PROGRAMAS DE ACTIVIDADES

Las actividades de calibración o verificación de rutina son las repeticiones de las pruebas a las entidades mencionadas en este plan.

El período se define de acuerdo con los programas correspondientes por departamento emitidos de manera anual.

Tabla 3. Frecuencia de calibración o verificación.

Calibración	Frecuencia
Calibración / Verificación de los equipos de medida de peso	Verificación: Semestral, Calibración: Anual
Calibración de los instrumentos de presión.	Semestral / anual
Calibración de los instrumentos de temperatura.	Semestral / anual
Calibración de material volumétrico	Anual
Verificación de los termohigrómetros	Trimestral/semestral/anual
Verificación de los instrumentos de tiempo.	Anual
Calibración de los instrumentos para medir la dureza.	Semestral

16. SOLICITUD Y ENTREGA DE LOS INSTRUMENTOS.

Los instrumentos para calibrar o verificar de manera interna deben ser solicitados a los usuarios a principio de mes por medio de un memorando o correo electrónico.

Los instrumentos deben ser entregados por los usuarios en el área de metrología y en conjunto con el personal del área deben revisar el estado funcional de los instrumentos. Los instrumentos después

de calibrarse o verificarse deben entregarse limpios y con los aditamentos necesarios para su funcionamiento (baterías, conexiones o líquido manométrico).

Si los instrumentos no son entregados para su calibración se debe documentar el incumplimiento al programa por medio de una no conformidad.

17. CALIBRACIÓN INTERNA Y VERIFICACIÓN.

La calibración tiene como propósito asegurar que los instrumentos cumplen con los errores permitidos, así como el usuario conozca el error presente y las observaciones en los instrumentos que esté utilizando. El reporte de calibración / verificación tiene un apartado donde el químico o ingeniero en metrología expresa las recomendaciones u observaciones que ayuden al usuario a visualizar el estatus del instrumento.

La verificación es aplicable cuando no se puede realizar la calibración en un lapso muy corto y aplica para cualquier instrumento que necesite un monitoreo continuo (**falta de patrones con una exactitud superior, empleo de factores de corrección o falta de patrones**).

Las actividades de metrología (calibración / verificación) deben llevarse a cabo de acuerdo con los procedimientos normalizados de operación actualizados y enlistados a continuación. En estos documentos se describe el equipo necesario, así como las directrices para llevar a cabo de manera pertinente y reproducible la calibración o verificación de los instrumentos.

- Procedimiento general para la calibración o verificación de los instrumentos de medición.
- Procedimiento en el control de etiquetas e identificación de los instrumentos.
- Procedimiento para la verificación de los equipos de medición de peso.
- Procedimiento para la calibración de los instrumentos de medición de presión (manómetros tipo Bourdón, vacuómetros, manovacúómetros y de columna de agua).
- Procedimiento para la calibración de los instrumentos de medición de temperatura.
- Procedimiento para la verificación de los termohigrómetros.
- Procedimiento para la calibración del material volumétrico.
- Procedimiento para la verificación de los instrumentos de medición de tiempo.
- Procedimiento para la calibración de los transductores de presión.
- Procedimiento para la calibración de los instrumentos que miden la dureza.

Estos procedimientos son específicos, estableciendo los criterios de aceptación aplicables.

Solo, que los procedimientos establecidos indiquen lo contrario, las áreas de calibración deben encontrarse en condiciones controladas de temperatura y de humedad con relación con la normativa aplicable vigente.

El dictamen del instrumento se emite de acuerdo con los resultados obtenidos.

- **Cumple:** cuando en ninguno de los puntos evaluados dentro del intervalo estipulado en el procedimiento o del intervalo total del instrumento supere el error máximo permisible.
- **Cumplimiento parcial:** Cuando el instrumento presente un valor por encima del error máximo permisible, siempre que no se encuentre en el intervalo de operación.
- **No Cumple:** Cuando se presente al menos un valor dentro del intervalo de operación por encima del error máximo permisible.

Colocar la etiqueta de calibración / verificación en el instrumento evaluado, de acuerdo con el procedimiento de control de las etiquetas e identificación de los instrumentos.

Emitir el reporte de calibración correspondiente.

Regresar los instrumentos al usuario, para lo cual nuevamente se debe revisar su integridad e identificación.

18. IDENTIFICACIÓN DE LOS INSTRUMENTOS.

Los instrumentos deben contar con un código legible establecido de acuerdo con el procedimiento de control de etiquetas e identificación de los instrumentos.

El manejo de etiquetas es exclusivo del área de metrología. En caso necesario, el usuario debe solicitar su reemplazo, entregando la etiqueta anterior.

Se utilizan tres colores en las etiquetas (elegidos por el departamento de metrología), que permite un control visual inmediato:

- Para dictamen cumple.
- Para dictamen de cumplimiento parcial.
- Para dictamen de no cumple.

El formato de las etiquetas se encuentra establecido en el procedimiento de control de las etiquetas e identificación de los instrumentos, de manera general contienen: código, fecha de calibración, próxima calibración, quien realizó la calibración y referencia al informe.

Las etiquetas deben ser colocadas en una superficie limpia y seca, en un lugar de fácil visibilidad cubierta con mica transparente; si el instrumento no permite pegarlo de manera adecuada en su superficie como por ejemplo picnómetros, manómetros pequeños, deberá colocarse en el reporte de calibración o verificación.

Las etiquetas reemplazadas son destruidas por el área de metrología.

19. REPORTES DE CALIBRACIÓN Y VERIFICACIÓN.

Se deben emitir reportes de calibración / verificación que contemplen la información del instrumento evaluado: Nombre, código, marca, modelo, alcance, división mínima, intervalo de calibración, error máximo permisible, área y ubicación.

Los reportes de calibración deben contener en un apartado de este los datos del patrón o estándar empleado para la calibración, ejemplo: código, marca, modelo, número de serie, división mínima, alcance, trazabilidad, referencia al informe de calibración, fecha de calibración, próxima calibración y procedimiento normalizado de operación empleado.

En otro apartado deben contener las lecturas del patrón y del instrumento evaluado, así como el error calculado. El dictamen debe ser establecido de manera clara.

Debe indicar la fecha de calibración y la próxima fecha de calibración.

Los reportes de calibración / verificación deben ser resguardados en el área de metrología.

Los reportes escritos se escanean y se envían al departamento correspondiente vía correo electrónico.

20. INCUMPLIMIENTOS.

Los instrumentos que no cumplan con la calibración deben ser identificados como instrumento fuera de uso y debe ser retenido en el área de metrología.

En el caso de los instrumentos críticos se debe documentar el incumplimiento por medio de un reporte de no conformidades y el instrumento debe ser reemplazado de inmediato.

21. CALIBRACIONES Y VERIFICACIONES EXTRAORDINARIAS.

Los departamentos pueden solicitar vía memorando o correo electrónico, la calibración/verificación fuera del tiempo programado en los siguientes casos.

- Instrumento nuevo.
- Instrumento de reemplazo.
- Dudas sobre funcionamiento.
- Posterior a un ajuste o mantenimiento.

22. CALIBRACIÓN EXTERNA.

La calibración externa es una parte esencial de las actividades realizadas en el área de metrología, por lo que es de suma importancia, cumplir en orden y forma con estas actividades.

Los instrumentos de calibración externa deben contar con los programas de calibración.

Solicitar los servicios de calibración con proveedores que cumplan con las siguientes características:

- Deben estar aprobados por la empresa para poder cotizar sus servicios.
- Deben cumplir con el alcance requerido para realizar la calibración y las especificaciones solicitadas.
- Deben demostrar su acreditación ante alguna entidad regulatoria oficial o su trazabilidad en metrología en las magnitudes y los alcances solicitados.

Los usuarios deben entregar los instrumentos al área de metrología previa solicitud, limpios y con los aditamentos necesarios para que funcione adecuadamente durante la calibración con el proveedor (baterías, conexiones, soportes).

Enviar a calibración los instrumentos por mensajería al laboratorio de calibración.

En el caso de calibraciones en el sitio donde se encuentra trabajando el instrumento, programar con el usuario y el proveedor la fecha de ejecución, misma que debe ser respetada. Previamente, se debe indicar al usuario las condiciones requeridas para realizar la calibración.

Una vez notificada la conclusión del servicio, verificar al recibir el o los instrumentos y/o los informes de calibración, que estén en óptimas condiciones y cuenten con la etiqueta de calibración con la información correcta.

Verificar que los datos de los reportes de calibración entregados correspondan con los instrumentos, así como las pruebas realizadas y enviar un reporte general de los resultados obtenidos al usuario, así como una copia de los reportes de calibración. Con base en los resultados obtenidos, el usuario debe establecer su uso o limitación.

Regresar el instrumento al usuario, quien debe de firmar de conformidad del buen estado del instrumento.

Los reportes de calibración deben ser resguardados en el área de metrología por al menos cinco años según la NOM-059-SSA1-2015.

23. PERIODO DE GRACIA.

La calibración de los instrumentos se debe realizar de acuerdo con un programa de fechas predeterminado, sin embargo, se pueden considerar extensiones de hasta ± 2 semanas, del mes de calibración establecido, debido a factores como disponibilidad del instrumento o disponibilidad del laboratorio de calibración.

En caso de exceder ese tiempo, el incumplimiento al programa debe documentarse por medio de una no conformidad o desviación.

24. POLÍTICA DE LA CALIBRACIÓN Y LA VERIFICACIÓN.

Para fabricar productos de calidad, se deben cumplir con los requisitos regulatorios de la normatividad mexicana vigente y aplicable NOM-059-SSA1-2015. Una estrategia clave para el mantenimiento del estado validado es la calibración de los instrumentos críticos, donde se establece lo siguiente:

- Para establecer un alto nivel de confianza en las mediciones críticas se debe contar con patrones que tengan trazabilidad de metrología.
- Los instrumentos críticos de medición deben contar con programas de calibración periódica.
- Se debe efectuar la revisión anual del cumplimiento de los programas de calibración de los instrumentos críticos.
- Las actividades de calibración deben de realizarse de manera que la calidad e integridad de los productos no se vea comprometida.
- Los registros de calibración deben ser resguardados por cinco años según la NOM-059-SSA1-2015.

25. EL PLAN MAESTRO DE CALIBRACION COMO COMPLEMENTO Y SEGUIMIENTO A LA CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN.

Este documento es muy importante para el cumplimiento normativo vigente NOM-059-SSA1-2015 debido a que, en las últimas auditorías por parte de las autoridades sanitarias o auditorías internas, el plan maestro de calibración ha sido consultado y ha encaminado las revisiones de manera más ordenada y sistematizada para asegurar que las actividades realizadas se han efectuado con buenas prácticas.

El Plan Maestro de Calibración ayuda a visualizar de manera concreta las actividades que se deben realizar y toda la documentación que se obtiene a partir de estas operaciones de calibración y verificación para dar continuidad al siguiente proceso de calificación y validación el cual está sustentado por el Plan Maestro de Validación y es muy importante porque demuestran la estrategia para llevar a cabo las actividades de Validación, establece los alcances de las actividades realizadas, define las responsabilidades y el cumplimiento a los programas para proporcionar una clara visión del estado operacional del departamento de validación, el cual engloba el área de metrología.

El Plan Maestro de Calibración es el principio de un gran y arduo trabajo que se complementa con otros sistemas documentales y áreas importantes para dar la confiabilidad a las autoridades sanitarias, que el trabajo se realiza bajo las reglas establecidas y normativas vigentes.

Es un complemento que ayuda a las actividades realizadas por el departamento de validación y por el cual también el Químico o Ingeniero de metrología se ve involucrado en éstas. Las actividades descritas en el Plan Maestro de Calibración se interrelacionan con las actividades que realiza el Químico de Validación, las cuales son el seguimiento en el aseguramiento, de manera general e integral a la calidad del proceso de fabricación del producto. Estas actividades son primordialmente “evidenciar con documentos, la recopilación y evaluación de los datos obtenidos en la calificación y de las pruebas específicas, a lo largo del ciclo de vida de un producto, cuya finalidad es demostrar, la consistencia y la robustez, del proceso en cuanto a su capacidad para entregar un producto de calidad”.

La calidad del producto es construida durante todo el proceso de fabricación y deben ser evaluados por medio de las calificaciones y las validaciones, y los complementos que lo conforman.

Estos elementos que deben evaluarse son los siguientes:

- Métodos analíticos no farmacopeicos, por ejemplo, las validaciones de limpieza.
- Procesos de fabricación.
- Procesos de limpieza.
- Sistema de agua purificada.
- Sistema de aire comprimido
- Sistema de aire acondicionado (HVAC)
- Sistemas computarizados.
- Equipos.
- Personal.
- Áreas.
- Proveedores.

En estos elementos las pruebas descritas en las calificaciones deben estar especificadas en el protocolo correspondiente y deben tener bases científicas y dar cumplimiento normativo vigente, por lo tanto, se toman de referencia documentos como la NOM-059-SSA1-2015, la Farmacopea de

los Estados Unidos Mexicanos, las Guías de validación (CIPAM), las Guías de armonización internacional (ICH), entre otras.

En ocasiones estos protocolos y alguna otra documentación son suministrados por un tercero que proporciona servicios de validación, y el personal del departamento de validación debe revisarlos y confirmar la idoneidad antes de su aprobación. Paralelamente a las actividades de calificación y antes de los procesos de validación, tendrán que ejecutarse las actividades de Validación de métodos analíticos y la calificación de los proveedores.

Las actividades de validación quedan representadas en un modelo muy conocido en forma de V (Diagrama 1).

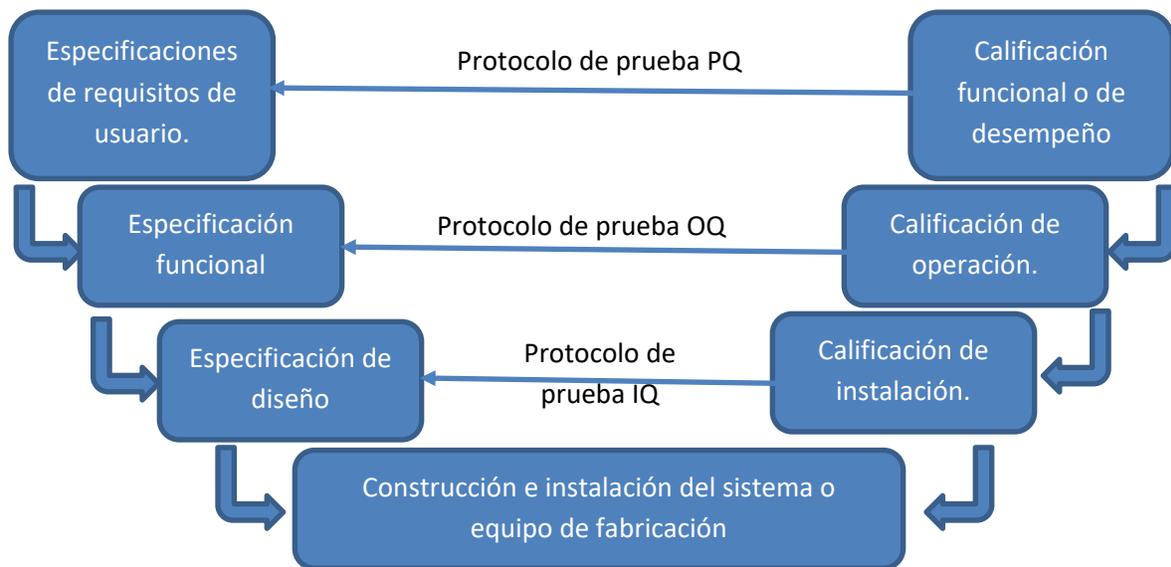


Diagrama 1. Actividades de validación, también conocido en forma de V. PQ. (Performance Qualification -Calificación de Desempeño). OQ.(Operation Qualification-Calificación de Operación). IQ. (Installation Qualification-Calificación de Instalación),

Por otra parte, con el objeto de determinar el impacto de los elementos en la fabricación y la calidad del producto, se emplea el análisis de riesgo para la evaluación de la criticidad de las áreas, sistemas, equipos y procesos. Si se considera que al ser evaluados tienen impacto directo en la calidad del producto, deben ser evaluados de manera extensiva, considerando las cuatro fases de calificación.

Calificación de diseño.

Calificación de instalación.

Calificación de operación.

Calificación de desempeño.

Adicionalmente, previo a las actividades de calificación / validación se debe contar con los análisis de riesgos inherentes y que hayan sido detectados en los:

Procesos de fabricación.
 Procesos de limpieza.
 Sistemas computarizados.
 Sistemas críticos.

Estos análisis de riesgos emitidos son considerados como prerrequisito para la calificación.

Para continuar con la siguiente etapa en la calificación, se debe concluir satisfactoriamente con la calificación anterior, se debe demostrar que no existen no conformidades o desviaciones mayores abiertas y con una evaluación documentada de que no hay impacto significativo en la siguiente etapa.

Si se considera que el sistema, área o equipo tiene impacto indirecto en la calidad del producto; o bien sí estos presentan un fallo que puede afectar el desempeño o la operación de un sistema de impacto directo, deben ser evaluados al menos en dos fases de calificación: instalación y operación.

Finalmente, los sistemas, áreas, equipos o procesos en los que su operación, contacto, información, control o fallo no tengan un impacto directo o indirecto en la calidad de los productos, no son considerados dentro de las actividades de calificación o validación y son consideradas entidades sin impacto.

Tabla 4. Calificaciones por impacto.

Entidad	Sin impacto	Impacto Indirecto		Impacto Directo			
		Calificaciones aplicables		Calificaciones aplicables			
		IQ	OQ	DQ	IQ	OQ	PQ
Áreas, sistemas, equipos, procesos de fabricación y procesos de limpieza	Aquellas áreas, sistemas, equipos y procesos que no tengan impacto en la calidad del producto (por ejemplo, oficinas).	Aquellas áreas, sistemas, equipos y procesos que no tienen impacto directo en la calidad del producto (por ejemplo, agua de enfriamiento)		Aquellas áreas, sistemas, equipos y procesos que tienen impacto directo en la calidad del producto (por ejemplo, sistema de agua purificada).			

Nota: DQ (Desing Qualification-Calificación de Diseño), IQ (Installation Qualification-Calificación de Instalación), OQ (Operation Qualification-Calificación de Operación), PQ (Performance Qualification-Calificación de Desempeño).

La documentación establecida se basa con un enfoque de riesgos, donde los equipos, procesos, sistemas críticos, áreas, sistemas computarizados y personal se rigen bajo el cumplimiento de la normatividad vigente en materia de buenas prácticas de fabricación para medicamentos de consumo humano, proporcionando así la confiabilidad de que se obtiene un producto que cumple consistentemente con especificaciones establecidas.

Mediante un programa de mantenimiento del estado validado se proporciona la confiabilidad y la reproducibilidad de los procesos, considerando un ciclo de mejora continua.

La validación de los procesos de fabricación debe realizarse bajo un enfoque de gestión de riesgos para la calidad donde debe establecerse un sistema documental que soporte el conocimiento y el mejoramiento continuo del proceso a lo largo de todo el Ciclo de Vida del Producto, desde su desarrollo hasta su discontinuidad en el mercado, a través de las tres etapas de validación del proceso.

Etapa 1 “Diseño del proceso”.

En esta etapa los métodos y principios científicos se basan en la investigación que busca aceptar o rechazar una hipótesis de forma objetiva, iniciando con la preformulación, donde se investiga las propiedades fisicoquímicas de un principio activo solo o cuando se combina con excipientes, con el objetivo de generar información útil en el desarrollo de una forma de dosificación estable y biodisponible. Posteriormente se lleva a cabo la fabricación de lotes prueba, en la cual se plantean procesos sólidos y robustos y se siguen los lineamientos adecuados para obtener formulaciones de las cuales exista trazabilidad, con el fin de controlar y conocer los parámetros críticos del proceso de fabricación y poder aplicarlo en la producción de lotes de estabilidad, escalamiento y transferencia a escala productiva. Este proceso es llevado a cabo por el departamento de desarrollo en colaboración con el departamento de validación para conocer y tener un estatus de las calificaciones de los equipos.

La etapa 1 debe cumplir los criterios de aceptación que son evaluados y analizados estadísticamente por medio de los valores de límite de especificación (proceso centrado), distribución normal centrada, límites de control establecidos y los parámetros críticos del proceso claramente establecidos.

Etapa 2 “Calificación de desempeño del proceso”.

Para iniciar la etapa 2, debe de haber sido aceptada la etapa 1. La validación de los procesos de fabricación se realiza siguiendo los protocolos y de su ejecución surgen los resultados y conclusiones que son documentados y analizados estadísticamente. Por lo tanto, los procesos validados cumplen con los criterios de aceptación establecidos en los protocolos.

Los procesos nuevos o que sufran alguna modificación que impacte la calidad del producto deben ser validados. En caso de que la causa raíz que generó repetir el proceso y/o el trabajo sea repetitivo en tres ocasiones, el proceso de nuevo debe ser validado.

Los fabricantes alternos de los principios activos autorizados también son considerados en esta etapa 2, en la calificación de desempeño del proceso de producción, realizando un menor escrutinio por contar previamente con el proceso de validación del fabricante de línea, es decir, se considera el fabricante de línea al primer principio activo que se valida.

Con base en el análisis de riesgo establecido en la etapa 1, se define el número de lotes necesarios para la calificación del proceso (Tabla 5).

Tabla 5. Número de lotes a validar.

Nivel de Riesgo Residual	Descripción	Número de lotes
Severo	La mayoría de los pasos tienen riesgos inaceptables	Proceso no adecuado para calificación
Alto	Más de un paso tiene riesgos inaceptables.	10 lotes
Moderado	Varios pasos tienen riesgos menores o aceptables y un paso tiene riesgos inaceptables.	5 lotes
Bajo	Ningún paso tiene riesgos inaceptables.	3 lotes

Para llevar a cabo satisfactoriamente la Validación del proceso, adicional a lo antes mencionado también se consulta lo siguiente:

- Calificación de personal involucrado en el proceso.
Calificación de sistemas críticos.
Calificación de áreas de fabricación.
Calificación de equipos de fabricación.
Calificación de sistemas computarizados.
Calibración de instrumentos críticos.
Aprobación de proveedores de materias primas y materiales.
Orden de producción vigente y actualizada.

Etapas 3 “Verificación continua del proceso”.

Los procesos son sometidos a una verificación continua o seguimiento de rutina para asegurar que permanecen en un estado de control durante la fabricación comercial.

Una vez establecido el estado de calificación de un proceso, éste debe mantenerse mediante la definición de los programas de mantenimiento preventivo para las instalaciones, equipos y servicios, los resultados de la revisión anual del producto, la verificación continua de los procesos, así como para la calibración periódica de los instrumentos críticos de la medición. Estos aspectos contribuirán también al mantenimiento del estado validado del proceso.

La fabricación de los productos se realiza considerando las condiciones de la validación, por lo que cualquier cambio debe ser evaluado a través del sistema de control de cambios para determinar su impacto en el mantenimiento del estado validado.

Para que todo este desarrollo de la validación del proceso de fabricación se lleve a cabo satisfactoriamente, antes se debe realizar la validación del proceso de limpieza la cual se realiza siguiendo protocolos autorizados y de cuya ejecución surgen los resultados y conclusiones documentados y resguardados por el departamento de validación.

Los procesos de limpieza nuevos o que sufran alguna modificación que impacte la calidad del producto deben ser validados. Y se deben realizar considerando las condiciones de validación, por lo que cualquier cambio debe ser evaluado a través del sistema de control de cambios para determinar su impacto en el mantenimiento del estado validado.

Se establece un programa periódico para la determinación de trazas de productos incluidos en la validación de la limpieza. Esta periodicidad debe establecerse con base en la valoración de riesgo y matriz de los productos la cual considera al producto más difícil de limpiar, como el “peor de los casos” tomando en cuenta el cálculo de los límites de aceptación del residuo. Dado lo anterior, se obtiene el peor de los casos y se valida el método analítico para el activo seleccionado, considerando parámetros de desempeño en la validación del método analítico como es la precisión del sistema, adaptabilidad del sistema, linealidad del sistema, especificidad, estabilidad del residuo, eficiencia de recobro, límite de detección y límite de cuantificación, y la tolerancia. Dentro de los métodos analíticos a validar se encuentran los siguientes:

Métodos analíticos para materia prima.

Métodos analíticos para producto intermedio.

Métodos analíticos para producto terminado.

Métodos analíticos para la determinación de concentraciones a nivel de trazas en los procesos de limpieza.

Métodos microbiológicos (realizada por el departamento de control microbiológico).

La Validación de limpieza nos da un panorama más amplio de la efectividad del proceso de limpieza que se realiza a los equipos, áreas e instrumentos utilizados en la fabricación de un medicamento, con el objetivo de demostrar la efectividad de los procesos de limpieza y que deben ser métodos de limpieza acordes a la naturaleza de los productos y se evalúan en superficies en contacto directo con el producto por medio de técnicas de muestreo que nos permiten determinar las cantidades a nivel de trazas que se encuentran en la muestra después de terminada la limpieza y sanitización, éstas se realizan en tres aplicaciones consecutivas del proceso de limpieza y se establece una periodicidad de esta evaluación con base en un programa haciendo una valoración de riesgos, sin embargo, estas no son todas las pruebas que se tienen que llevar a cabo para asegurar que el producto cumple con la calidad requerida, cada área está diseñada para proporcionar un entorno ambiental adecuado para las operaciones realizadas.

Las instalaciones deben estar diseñadas, adaptadas y construidas de forma conveniente a las operaciones que deben realizar. Su disposición y diseño deben tender a minimizar el riesgo de error y a permitir una limpieza y mantenimiento para evitar la contaminación cruzada, la acumulación de polvo, suciedad y en general, cualquier efecto negativo sobre la calidad de los productos.

Por lo anterior, es importante realizar las calificaciones de diseño, instalación y desempeño de áreas que permita asegurar el cumplimiento de tales especificaciones para la fabricación de los productos farmacéuticos con calidad. También, se debe llevar a cabo de forma estrecha con las calificaciones de los equipos ya que estas aportan todas las condiciones que un equipo necesita para su correcto y eficiente funcionamiento, estas a su vez dependen del tipo y función que desempeña el equipo.

Estos equipos a su vez necesitan de servicios que deben ser calificados, por ejemplo, el sistema de aire comprimido, el servicio se lleva a cabo de manera secuencial de la misma forma que las validaciones anteriores, iniciando por la calificación de diseño, calificación de instalación, posteriormente se realiza la calificación de operación para finalmente dar paso a la calificación de desempeño.

El sistema de aire comprimido debe calificarse considerando los siguientes aspectos.

Contenido de humedad.

Contenido de aceite.

Partículas que generan unidades formadoras de colonias (bacterias/hongos).

Partículas que no generan unidades formadoras de colonia (polvo de otras partículas).

Punto de rocío.

Hidrocarburos volátiles.

Aunque este sistema de aire comprimido no es el único que se debe evaluar de un área dedicada a la fabricación de un medicamento, también el sistema de aire ambiental o HVAC (por sus siglas en inglés Heating Ventilating and Air Conditioning) el cual juega un papel muy importante en la protección del producto, en el medio ambiente de la fabricación, al personal, a la instrumentación y a la protección del equipo ya que proporciona un ambiente limpio, reduciendo así el peligro de contaminación.

El sistema de aire ambiental debe calificarse de acuerdo con la última versión de la Farmacopea Mexicana y sus suplementos, tomando en consideración al menos los siguientes parámetros.

- Temperatura y Humedad Relativa.
- Volumen de inyección.
- Diferenciales de presión entre las áreas.
- Número de cambios de aire por hora.
- Conteo de partículas.
- Flujos de aire.
- Niveles de limpieza.
- Velocidad de flujo.
- Pruebas de integridad en filtros de alta eficiencia.

El sistema de agua purificada (SAP) forma parte de un servicio a la fabricación de medicamentos y la limpieza, el cual tiene un papel muy importante en la industria farmacéutica. Este sistema debe estar sometido a mantenimiento, validación y monitoreo de rutina para demostrar el cumplimiento del agua utilizada en la fabricación de los productos y en la limpieza final de los equipos. La calificación debe realizarse conforme a la FEUM vigente y sus suplementos, y consiste también en las 4 calificaciones necesarias para asegurar su correcto funcionamiento, a su vez se evalúa en tres fases o intervalos de tiempo.

Fase 1: Establecimiento de los parámetros durante semanas o días.

Fase 2: Control a corto plazo durante semanas.

Fase 3: Control a largo plazo durante meses o años.

Con toda esta gama de sistemas, áreas, equipos, métodos y procesos que se tiene que calificar y validar porque tienen impacto directo en la calidad del producto en sus diferentes etapas, también se tienen que evaluar al menos en dos de las cuatro calificaciones rigurosas los sistemas no críticos o de impacto indirecto, debido a que, si en algún caso estas llegaran a fallar o tener algún desperfecto, pueden afectar el desempeño o la operación de un sistema de impacto directo. Estos sistemas no críticos o de impacto indirecto son:

Vapor industrial. Tiene por finalidad generar, distribuir y emplear el vapor como elemento vital para los procesos de calentamiento. Es generado en calderas diseñadas para transmitir energía calorífica al agua que genera el vapor, aumentando su temperatura hasta convertirse en calor.

Torre de enfriamiento. Es un sistema para disminuir la temperatura de los procesos de fabricación por medio del cual el agua con alta temperatura que sale del equipo de calentamiento pasa por un proceso de aspersión, condensación y recirculación disminuyendo así su temperatura.

Dentro de la calificación de estos sistemas, deben considerarse los siguientes aspectos.

- La instalación debe ser de acuerdo con la especificación de diseño. Son propuestas por el departamento responsable del sistema.

- Revisión de controles y alarmas, en general deben operar acorde con las especificaciones de diseño, las cuales deben contar con la respuesta inmediata y segura ante una situación de emergencia, así como de prevención y fácil acceso a éstas.

- Operación acorde a las especificaciones y en el intervalo de trabajo requeridos por los procesos que se utilizan.

- Capacidad para operar en los periodos de mayor demanda durante la producción.

La gestión de riesgos y análisis de riesgos que se mencionan durante el reporte, son la aplicación sistemática de las políticas, los procedimientos y las prácticas de manejo de riesgo en las actividades operativas con impacto directo e indirecto en la calidad del producto a lo largo de su ciclo de vida.

Para ello se requiere de la evaluación, control, comunicación y revisión de los riesgos asociados a la calidad, cumplimiento regulatorio y requisitos legales. Un análisis de riesgo es un método (cualitativo o cuantitativo) para evaluar con anticipación los factores que pueden afectar la funcionalidad de los sistemas, equipos, procesos o la calidad de insumos y productos.

El proceso de gestión de riesgos debe ser realizado por evento y debe documentarse. El responsable del proceso debe actuar como líder del equipo de gestión de riesgos y seleccionar a los integrantes del equipo de gestión, considerando un enfoque multidisciplinario y reunir la información necesaria para la identificación de los riesgos (descripción del proceso, antecedentes y alcance) y en caso de ser requerido, debe realizar el diagrama de flujo del evento a analizar (procesos) previo al análisis.

El equipo de gestión debe reunir aquella información que pudiera resultar de utilidad para el análisis de riesgos y escribir los antecedentes del evento para definir el contexto de análisis de riesgo y proceder con la identificación de los riesgos por medio de herramientas como las que a continuación se enlistan.

- Mapeo de procesos.
- Diagrama causa-efecto.
- Lluvia de ideas.
- Hojas de verificación.
- Análisis de capacidad de procesos.
- Histogramas.
- Graficas de control de proceso.
- Diseño de experimentos.

Estas herramientas ayudan a definir el problema y a evaluar el riesgo en crítico, mayor o menor y la estrategia que debe llevarse a cabo mediante acciones y seguimiento. Con la información actualizada y con el seguimiento adecuado se reúnen las pruebas y los responsables que en acuerdo deciden reconsiderar las acciones.

Todo este conjunto de análisis, documentación, calibraciones, calificaciones, son para dar soporte a la fabricación de medicamentos de uso y consumo humano sin inferir en otros temas relacionados con otros departamentos o detallando en cada proceso o base del concepto que estamos aplicando.

26. CONCLUSIONES.

Se desarrolló el Plan Maestro de Calibración como la guía para el seguimiento detallado de las labores realizadas por el área de metrología, así como evidencia documental ante una auditoria. Este documento define los requisitos de calibración y verificación, regidos bajo el cumplimiento de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, "Buenas prácticas de fabricación de medicamentos" demuestra la estrategia para llevar a cabo las actividades, así como también establecer el alcance. Este documento, define las responsabilidades y las actividades para el cumplimiento de los programas, proporcionar una clara visión del estado de las calibraciones y verificaciones, herramientas de planeación y control de calibraciones, revisiones, aprobaciones, requerimientos y documentación. Asegura que la calibración de los instrumentos se realice conforme a las especificaciones y errores máximos permisibles de los fabricantes o a la aplicación del usuario y que los patrones o estándares empleados, presenten la trazabilidad de alguna entidad acreditada. También, clasifica los instrumentos para su calibración en función de su criticidad teniendo un listado que incluye alcance y exactitud de todos los instrumentos, así como la fecha de la calibración y/o verificación.

Los puntos tratados en este Plan Maestro de Calibración pueden cambiar, ser omitidos o tratados con mayor profundidad dependiendo de la conveniencia de la entidad que quiera implementar este documento o en su caso ser modificado o actualizado conforme la normativa que se emita en años posteriores, este documento se emitió cumpliendo con las políticas de privacidad.

Para llevar a cabo de manera eficiente la realización de este Plan Maestro de Calibración se debe iniciar con los siguientes pasos.

- 1.- Hacer un inventario de todos los instrumentos y equipos con los que cuenta la organización, negocio o lugar donde se va a implementar. (ya sea por el departamento de metrología o los departamentos o áreas que tienen estos instrumentos y/o equipos).
- 2.- Tomar en cuenta su gestión de calidad o implementar evaluación de riesgos enfocado a la calidad del producto, así como la criticidad del instrumento utilizado y las implicaciones que tiene este instrumento y/o equipo si llegara a fallar en la calidad del producto terminado.
- 3.- Catalogar los instrumentos y/o equipos en un listado donde contengan datos principales para identificarlos, intervalo de medición, intervalo de uso y criticidad.
- 4.- Evaluar el periodo de tiempo de revisión, mantenimiento y/o calibración que se le otorgara a los instrumentos por medio de su severidad o criticidad.

Teniendo estos componentes, podemos empezar a realizar el Plan Maestro de calibración colocando las partes importantes de la organización si aplica, y si se quiere obtener un documento robusto y auditable, el cual puede incluir el formato de la gestión de calidad que se maneja en el lugar que se requiere implementar y este dictara el alcance que se requiere obtener, como por ejemplo este documento.

Sin embargo, no está exento que este solo sea parte de un anexo de otro documento maestro o simplemente un documento de referencia de política de calidad de la organización que sirva para su conveniencia.

El Plan Maestro de Calibración que presento en este trabajo, tiene como enfoque, dar un panorama global del área de metrología siguiendo la gestión de calidad de la organización a la que presto mis servicios como químico de metrología y validación, teniendo presente y de forma arraigada la política de *LA CALIDAD ES PRIMERO*, así como, la importancia de lo realizado y cómo influye a otros departamentos para llevar a cabo el trabajo y producir producto de calidad a bajo costo.

Nota: A petición de la Coordinación de Validación se omitió la mención de documentos internos, así como códigos, políticas, fragmentos de información de gestión de calidad interna entre otros datos por confidencialidad de la información.

27. REFERENCIAS Y CONSULTAS.

- 1 - Adolfo Escamilla Esquivel (2014). Metrología y sus aplicaciones. México. Editorial Patria.
- 2 - Norma NMX-Z-055-IMNC-2009. Vocabulario Internacional de metrología- Conceptos fundamentales y generales, términos asociados (VIM).
- 3 - https://www.ema.org.mx/portal_v3/index.php/proceso-de-acreditacion/la-acreditacion-y-sus-beneficios.el día 08-07-2021.
- 4 - www.cenam.mx>siu Consultado el 10-07-2021
- 5 - ISO/IEC 17025 Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y de calibración.
- 6 - Norma Mexicana NMX-CH-140-INMC-2002, "Guía para la expresión de incertidumbre en las mediciones", páginas 4-6, 145.
- 7- NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. Consultada y utilizada.

- 8 - Instrument Calibration Plan of the Technical Support Department. ORNL. Martin Marietta. Energy Department. November, 1993.
- 9 - Ley Federal sobre Metrología y Normalización. 2009. Consultada.
- 10 - Taller de Implementación de un Laboratorio de Metrología en la Industria Farmacéutica, A.F.M. noviembre 1996. Consultada.
- 11 - NMX-CH-4787-IMNC-2010. Cristalería de laboratorio – Instrumentos volumétricos – métodos para la calibración de su capacidad y uso. Consultada.
- 12 - Oficina Internacional de Pesas y Medidas. <https://www.bipm.org/en/publications/si-brochure/> Consultado el día 11-09-21.
- 13 - http://www.laboratoriometrologico.com/sitio/contenidos_mo.php?it=157 Consultado el día 12-09-21.
- 14 - NMX-EC-17025-INMC-2006. Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y de calibración. Consultada
- 15 - Norma internacional, Requisitos Generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y de calibración. Segunda edición. ISO/IEC 17025:2005 (ES), pág. 11. Consultada
- 16 - Norma Oficial Mexicana de Metrología NOM-CH-35-1982. Instrumentos de medición para pesar, clasificación y sus definiciones. Consultada y utilizada.