

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA

LABORATORIOS DE BIOLÓGICOS Y REACTIVOS DE MÉXICO
S.A. de C.V.

MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD CON ÁREA DE
CONCENTRACIÓN EN VACUNOLOGÍA.

“REQUERIMIENTOS DE CALIFICACIÓN/VALIDACIÓN PARA UNA PLANTA DE PRODUCCIÓN
DE BIOLÓGICOS”

ARTÍCULO DE REVISIÓN

PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS DE
LA SALUD CON AREA DE CONCENTRACIÓN EN VACUNOLOGÍA
PRESENTA:

Q.F.B. JUANA LAURA CALVA DÁVILA

Directora
Dra. María de Lourdes García García

Asesor
Q.F.B. Oscar Rodríguez Acosta

CUERNAVACA, MORELOS SEPTIEMBRE 2012.

A G R A D E C I M I E N T O S

Al Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) y a los Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México S.A. de C.V. (BIRMEX) por haber hecho posible el inicio de un sueño hasta su materialización.

A mi Directora Dra. María de Lourdes García García por proporcionarme su apoyo en la realización de este trabajo.

A mi Asesor Q.F.B. Oscar Rodríguez Acosta por haberme animado a aplicar para la Maestría, por todo el apoyo que siempre me brindó desde que ésta inició, por compartir su conocimiento para el desarrollo de este trabajo y por todo el tiempo que me brindó durante la elaboración del mismo y por motivarme siempre a no claudicar.

A los miembros del jurado Dr. Samuel Ponce de León Rosales, Dra. María de Lourdes García García, Dr. Alejandro Escobar Gutierrez, Dra. Lizbel Esperanza León Solís y la M. en F. María del Socorro Alpizar Ramos les agradezco sus comentarios y sugerencias, ya que sus enseñanzas enriquecen mi desarrollo académico.

A la Dra. Gabriela Echániz Avilés, Coordinadora de la Maestría en Ciencias de la Salud con Área de Concentración en Vacunología y mi Maestra de Bacteriología, por haberme enseñado sobre las enfermedades infecciosas, por haberme proporcionado su apoyo en todo momento y por motivarme a continuar hasta el final.

A todos mis compañeros de la Maestría, ya que de ellos siempre aprendí algo nuevo.

A la M. en F. María del Socorro Alpizar Ramos, quien se ha destacado por su amplio conocimiento del campo farmacéutico, me enseñó lo que significa validación y su importancia. Por estar siempre a mi lado en mi formación académica, le agradezco mucho Maestra.

A la QFB. Laura María Hernández Domínguez por haberme brindado el apoyo para iniciar y llevar a término la Maestría.

A mi madre María M. Dávila Cruz por estar siempre conmigo, por alentarme a continuar, por enseñarme que aunque las cosas no sean del todo como yo las esperaba, siempre hay que caminar hacia adelante, por ser mi más entusiasta animadora y por tantas cosas más, gracias mamá.

Este trabajo lo dedico a mi mamá y mis hermanas Nancy, Jacky y Fer, quienes han estado conmigo en todo momento y son mi motivo para seguir adelante.

Requerimientos de Calificación/Validación para una Planta de Producción de Biológicos

QFB. Juana Laura Calva Dávila⁽¹⁾, Dra. Maria de Lourdes García García⁽²⁾, QFB. Oscar Rodríguez Acosta⁽¹⁾

(1) Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México S.A. de C.V.

(2) Instituto Nacional de Salud Pública

Resumen

Las Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos y biológicos se fundamentan en procesos de calificación y validación, sin embargo, no siempre la elaboración de productos medicinales para consumo humano se llevó a cabo bajo dichos conceptos, anteriormente se carecía de controles, lo que dio origen a varios accidentes que ocasionaron, en el peor de los casos, la muerte de las personas a las que le fue administrado un producto no adecuado.

Fue hasta 1976 cuando la Food and Drug Administration (FDA) estableció los lineamientos que cimentaron las "Buenas Prácticas de Fabricación". La Organización Mundial de la Salud las define como "El área de garantía de la calidad que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos y conforme las condiciones exigidas para su comercialización" (4).

En la revisión se abordan los requerimientos necesarios dentro de una planta de producción, equipos, instalaciones, sistemas y personal calificados, así como los métodos analíticos y procesos validados.

Basados en la normatividad nacional, documentos de referencia internacional, se proporciona un referente completo de consulta para los diferentes niveles en la cadena de fabricación.

Palabras clave

Validación, calificación, equipos, sistemas críticos, instalaciones, procesos, protocolos, Plan Maestro de Validación.

Abstract

Good Manufacturing Practices (GMP's) have their grounds on qualification and validation, however, the manufacturing of medicinal products using for humans not always was on the concept of the GMP's, in fact, that products were made with any quality controls, because of that, there were many accidents and the results, in many cases was that many people died.

In 1976 the Food and Drug Administration (FDA) lay the foundations of GMP's. The World Health Organization defined the GMP's as an area of quality guarantee to make sure that products are manufactured in a uniform and controlled way according the suitable quality normative according the purpose and the basic requirements to commercialization.

In this revision broach the basic requirements of qualification (equipment, facilities and utilities), validation (analytical methods and processes) as well as qualified personnel in a production plant.

Based on national normative and international documentation, is provided a regarding of reference to the different levels of fabrication.

Key words

Validation qualification, equipment, utilities, facilities, processes, protocols, Validation Master Plan.

INTRODUCCIÓN

Anteriormente la fabricación de medicamentos y biológicos se llevaba a cabo de modo artesanal, sin embargo, se suscitaron distintos accidentes, entre los cuales podemos mencionar el ocurrido en 1902 cuando una de las vacunas contra la peste bubónica preparada por el Ruso Waldemar Mondecarr Wolff, se contaminó con *Clostridium tetani* provocando la muerte por tétanos a 19 personas en la población de Mulkwai en la India (2). En el mismo año, esta vez en Estados Unidos varios niños murieron a consecuencia de las reacciones secundarias provocadas por la administración de antitoxinas contra el tétanos y la difteria. En 1930 con la vacuna BCG en la ciudad Alemana de Lubeck se produjo la muerte de 75 lactantes debido a que contenía *Mycobacterium tuberculosis* (2). Tal vez el evento que dejó más huella en la historia fue aquel donde, fue administrada talidomida a mujeres embarazadas, la cual disminuía los mareos y náuseas propias de dicho estado, la administración del activo propició que los neonatos desarrollaran malformaciones en las extremidades (3).

Los ejemplos anteriores son solo algunos de los muchos accidentes que ocurrieron antes de que se exigieran pruebas rigurosas de toxicidad, seguridad, identidad, potencia a los biológicos y medicamentos.

Fue hasta 1976 cuando la FDA establece lo que ahora conocemos como Buenas Prácticas de Manufactura, en donde se establecen los lineamientos de documentación y elaboración de Procedimientos Normalizados de Operación para llevar a cabo las actividades de producción y control, así mismo, más adelante se incorpora la palabra "Validación".

DESARROLLO

1.0 DEFINICIONES Y ABREVIATURAS

A continuación se presentan las definiciones de algunos términos, así como, abreviaturas, que serán empleados en los temas a tratar en presente trabajo.

Acción correctiva. Las actividades que son planeadas y ejecutadas, con el fin de corregir una desviación o no conformidad. (4)

Acción preventiva. Las actividades que con planeadas y ejecutadas, para eliminar la causa de una desviación o no conformidad u otra situación potencialmente indeseable y evitar su recurrencia. (4)

Adsorción. Penetración superficial de un gas o de un líquido en un sólido.

Análisis de Riesgos. El método para evaluar con anticipación los factores que pueden afectar la funcionalidad de: sistemas, procesos o calidad de insumos o producto. (4)

Aseguramiento de Calidad. Conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el objeto de brindar la confianza, de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados. (4)

Auditoría. Proceso sistemático, independiente y documentado para obtener evidencias y evaluarlas de manera objetiva con el fin de determinar el nivel en que se cumplen los criterios establecidos. (4)

Buenas Prácticas de Fabricación (BPF's). Conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso. (4)

Buenas Prácticas de Ingeniería (BPI's). Los métodos de ingeniería establecidos y estandarizados que son aplicados a través de un ciclo de vida del proyecto para proporcionar soluciones apropiadas y costo efectivas (5)

Calibración. Conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia. (4)

Calidad. Cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso. La calidad de un medicamento está determinada por su identidad, pureza, contenido o potencia y cualesquiera otras propiedades químicas, físicas, biológicas o del proceso de fabricación que influyen en su aptitud para producir el efecto para el cual se destina. (4)

Calificación. Evaluación de las características de los elementos del proceso. (4)

Calificación de la Ejecución o Desempeño (CE). Es la verificación documentada que el equipo y/o sistemas auxiliares conectados juntos, pueden funcionar efectiva y reproduciblemente, basado en los métodos de proceso aprobados y especificaciones (4), También es utilizado el término Calificación de Funcionamiento (CF).

Calificación de Diseño (CD). Es la verificación documentada de que el diseño propuesto de las instalaciones, equipos o sistemas es el indicado para el propósito planteado. (4)

Calificación de Instalación (CI). Es la verificación documentada que el equipo o sistema ya instalado o modificado, cumple con los diseños aprobados, recomendaciones del fabricante o requerimientos del usuario. (4)

Calificación de Operación (CO). Es la verificación documentada que el equipo o sistema, instalado o modificado realiza lo que se supone dentro de todos los intervalos de operación anticipados. (4)

Calificación del Proceso. Confirmar que el proceso de manufactura diseñado es capaz de producir de manera reproducible. (6)

Comisionamiento. Serie de actividades planeadas, documentadas y manejadas por ingeniería para el arranque y puesta en marcha de las instalaciones, sistemas y equipos que resulta en un ambiente seguro y funcional para el usuario final, bajo los requerimientos de diseño establecido. (5)

Control de Cambios. Evaluación y documentación de cualquier cambio que pudiera impactar en la calidad del producto. (4)

Dedicado. Se dice que un área o equipo es dedicado, cuando solo se fabrica un producto en dicha área o equipo.

Desviación o no conformidad. no cumplimiento de un requisito previamente establecido. (4)

Diseño Conceptual. Etapa del diseño donde se generan varias alternativas para la evaluación. En esta fase se seleccionan los conceptos que serán tomados en la etapa de diseño funcional (5)

Diseño Detallado. Etapa del diseño donde son generados los documentos requeridos para la construcción o adquisición de un equipo, sistema o instalación. (5)

Diseño del Proceso. Definición del proceso de manufactura con base en el conocimiento ganado a través de las actividades de desarrollo y escalamiento. (6)

Diseño Funcional. Etapa del diseño donde se generan los documentos claves que serán usados en el proceso de diseño de detalle. Estos documentos incluyen diagramas de flujo de procesos y de materiales, diagramas de flujo de aire, eléctricos. (5)

Diagrama de Tubería e Instrumentación. Documento que establece el flujo del proceso, bases de instrumentación, configuración de equipos, parámetros del proceso y materiales de construcción. (7)

Especificación. Descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación. (4)

Especificaciones de Diseño. Documento donde se describen a detalle los códigos, referencias y requerimientos específicos de cada sistema en la instalación. (7)

Especificaciones de Requerimiento de Usuario. Documento que especifica los requerimientos del usuario en cuanto a aspectos individuales de la instalación, equipo o sistema, en términos de su función, operatividad, estándares aplicables, así como qué funciones llevará a cabo, qué datos manejará y el ambiente operativo. (5)

Especificaciones Funcionales de Diseño. Documento que especifica cómo debe trabajar un nuevo sistema, equipo o instalación, debe incluir las fases y acciones operacionales, cálculos, manipulación y procesamiento de datos, así como otras especificaciones funcionales. (5)

Evaluación de Impacto. Proceso de evaluar el impacto de la operación, control y condiciones de alarmas y fallas de un sistema o equipo sobre la calidad de un producto. (5)

FAT. Del inglés Factory Acceptance Test (pruebas de aceptación en fábrica). Inspección y pruebas estáticas y/o dinámicas de equipos, sistemas o componentes mayores de éstos que apoyan la calificación del equipo/sistema y que son documentadas en el sitio de fabricación. (5)

Impacto directo. Aquellos sistemas, equipos utilizados en la fabricación que afectan la calidad del producto. Estos son diseñados y comisionados bajo las BPI's además, son sujetos de Prácticas de Calificación, que incorporan una revisión exhaustiva, controles y pruebas contra especificaciones u otros requerimientos necesarios para el cumplimiento de las BPF's. (5)

Impacto indirecto. Aquellos sistemas, equipos utilizados en la fabricación que no afectan a calidad del producto, generalmente funcionan como apoyo a equipos o sistemas críticos. Estos equipos o sistemas son diseñados y comisionados siguiendo las BPI's. (5)

Limpieza. Proceso para la disminución de partículas no viables a niveles establecidos. (4)

Manual de calidad. Documento que describe el Sistema de Gestión de la Calidad de acuerdo con la política y los objetivos de la calidad establecidos. (4)

No Impacto. Equipo o sistema que no tendrá impacto ni directo ni indirecto sobre la calidad del producto. Estos equipos o sistemas son diseñados y comisionados bajo las BPI's. (5)

Parámetro crítico. Parámetro del proceso que influye directamente en la caracterización o pureza de una sustancia durante o después de un paso crítico. (8)

Peor caso. Condición o conjunto de condiciones que abarcan límites y circunstancias superiores e inferiores de procesamiento, dentro de procedimientos de operación normalizados, que poseen la mayor

oportunidad de falla en el proceso cuando se compara con condiciones ideales. Tales condiciones no inducen necesariamente a fallas en el producto o proceso. (4)

Plan de Comisionamiento. Un plan que define cuáles instalaciones, sistemas y equipos serán comisionados. (5)

Plan Maestro de Validación (PMV). El documento que especifica la información referente a las actividades de validación que realizará la compañía, donde se definen detalles y escalas de tiempo para cada trabajo de validación a realizar, las responsabilidades relacionadas con dicho plan deben ser establecidas. (4)

Procedimiento Normalizado de Operación (PNO). Documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación e incluye: objetivo, alcance, responsabilidad, desarrollo del proceso y referencias bibliográficas. (4)

Protocolo de Calificación. Documento detallado que describe las pruebas, criterios de aceptación que aseguran que el elemento en cuestión, cumplen con especificaciones predeterminadas. (5)

Protocolo de Validación. Plan escrito que describe cómo será conducida la validación y define los criterios de aceptación. Por ejemplo, el protocolo de un proceso de fabricación identifica los equipos utilizados en el proceso, parámetros críticos/intervalos de operación, características del producto, muestreo, pruebas de las que se recolectarán datos, número de corridas para la validación y resultados de las mismas. (2)

Revisión Anual de Producto (RAP). Análisis histórico de la calidad de un producto, el cual toma como referencia todos los documentos regulatorios vigentes en el ámbito químico farmacéutico nacional, los criterios internacionales reconocidos generalmente, así como los lineamientos internos de cada empresa. (4)

SAT. Del inglés Site Acceptance Test (Pruebas de Aceptación en Sitio). Inspección y pruebas estáticas y/o dinámicas de un equipo, sistema o componentes mayores de éstos, que apoyan su calificación, son conducidas y documentadas en planta. (5)

Sistema computarizado. Cualquier equipo, proceso u operación que tenga acoplada una o más computadoras y un software asociado, o un grupo de componentes de hardware diseñado y ensamblado para realizar un grupo específico de funciones. (4)

Sistemas críticos. Aquellos que tienen impacto directo en los procesos y productos, y que son: agua, aire (comprimido y ambiental) y vapor limpio. (4)

Validación. La evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un

producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas. (4)

Validación de limpieza. Evidencia documentada de que un procedimiento de limpieza para las áreas y equipos usados en la fabricación de medicamentos reduce a un nivel preestablecido los residuos del agente de limpieza y producto procesado. (4)

Validación de Proceso (VP). Es la evidencia documentada de que el proceso, operado con los parámetros establecidos, puede desarrollar efectiva y reproduciblemente para producir un producto que cumplan con las especificaciones determinadas y los atributos de calidad. (5)

Verificación Continua del Proceso. Aseguramiento de que en la producción de rutina, el proceso permanece bajo control. (6)

El empleo de la palabra “puede” en este artículo, denota que lo aquí sugerido no es limitativo, por lo cual se suele contar con varios caminos para cumplir el objetivo que se esté persiguiendo.

2.0 ANÁLISIS DE RIESGOS

La NOM-059-SSA1-2006, establece al inicio de su numeral 14. “Validación” lo siguiente:

“Los fabricantes de medicamentos deben determinar las actividades de validación que son necesarias para demostrar el control de los aspectos críticos de sus operaciones particulares con un enfoque de análisis de riesgos”

El análisis de riesgos debe ayudar a contestar las siguientes preguntas:

¿Qué puede fallar en el sistema, equipo o proceso?

¿Qué tan serio es el evento en términos de funcionalidad del sistema, equipo o proceso?

¿Qué tan probable es que ocurra el evento?

Por lo que comenzaremos mencionando algunas de las herramientas que existen para realizar un análisis de riesgos:

Métodos básicos. Entre los que podemos mencionar las hojas de control y los diagramas de flujo.

AMEF o Análisis de Modo y Efecto de Falla. Provee una evaluación de los modos de fallas potenciales en el proceso y su probable efecto sobre los resultados y/o en la calidad del producto. Implica el conocimiento total del proceso y del producto, permitiendo el análisis por etapas. Resume los modos de fallas, los factores que las causan y la probabilidad de los efectos de dichas fallas. (9)

Es aplicable a equipos e instalaciones, así como en el análisis de las operaciones de manufactura y sus efectos sobre el producto o proceso. Identifica los

elementos u operaciones con los que el sistema puede ser vulnerable.

Al establecer los modos de falla permite reducir los riesgos mediante el control, reducción o eliminación de las fallas potenciales, estos resultados son base para priorizar riegos, probar la efectividad de las actividades de control, el diseñar y orientar el despliegue de recursos. (9)

AMEFC o Análisis de Modo y Efecto de Falla y Criticidad. Proporciona el grado de severidad de las consecuencias, probabilidad de ocurrencia y detectabilidad, adicionalmente identifica los lugares donde otras acciones preventivas pueden ser apropiadas para minimizar riesgos. (9)

Su aplicabilidad en la industria farmacéutica es la detección de fallas y riesgos asociados al proceso de manufactura. Una ventaja que presenta este método, es que le proporciona al riesgo un “puntaje” asociado a cada modo de fallas, el cual es utilizado para categorizar los modos sobre una escala de riesgo relativo. (9)

AAF o Análisis de Árbol de Fallas. Es una aproximación que asume las fallas de funcionalidad de un producto o proceso. Evalúa cada falla del sistema y combina múltiples causas de falla para identificar cadenas causales.

Éste se basa en el entendimiento del proceso y en la identificación de factores causales de las fallas, sus resultados se representan en forma de un árbol de modos de falla. (9).

Puede utilizarse para establecer la ruta a la causa raíz de la falla y en este sentido investigar quejas o desviaciones asegurando que las mejores propuestas resolverán el problema sin generar otros. (9)

Es efectivo para evaluar cómo múltiples factores afectan un asunto dado. Presenta la ventaja de que incluye una representación visual de los modos de falla. Es útil en la evaluación de riesgos, así como en el desarrollo de programas de monitoreo. (9)

APPCC o Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control. Es una herramienta sistemática, proactiva y preventiva que garantiza la calidad, confiabilidad y seguridad del producto que de manera estructurada permite aplicar principios técnicos y científicos para analizar, evaluar, prevenir y controlar los riesgos o consecuencias adversas de peligro debido al diseño, desarrollo, producción y uso de productos. (9)

Consiste en lo siguiente:

- Análisis de peligros e identificación de las medidas preventivas para cada etapa del proceso.
- Identificación de los puntos críticos de control.
- Establecimiento de límites críticos

- Formulación de un sistema para monitoreo de puntos críticos de control.
- Elaboración de un plan de acciones correctivas ante puntos críticos fuera de control detectados por el monitoreo.
- Establecimiento de un plan para verificar que el sistema de Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control está trabajando efectivamente.
- Establecimiento un sistema de resguardo de registros.

Este método se emplea cuando el proceso es bien conocido permite identificar y manejar riesgos asociados con peligros físicos, químicos y biológicos, fundamentalmente a través de puntos críticos de control tanto en la manufactura como en las fases del ciclo del proceso.

APO o Análisis de Peligros de Operatividad. Postula que los eventos de riesgo son causados por desviaciones en el proceso con respecto a los parámetros normales de operación, implica un análisis sistemático para identificar las desviaciones potenciales empleando “palabras guía”. Analiza una lista de operaciones críticas, lo que facilita el monitoreo de los puntos críticos del proceso. Se lleva a cabo por personas expertas en el diseño del proceso y/o producto y su implicación. (9)

Este método puede aplicarse a procesos de manufactura e incluso maquilas.

APP o Análisis Preliminar de Peligros. Se basa en experiencia y conocimiento de fallas previas para identificar y estimar la probabilidad de ocurrencia de situaciones peligrosas y eventos que pueden causar daño durante una actividad o en una instalación, producto o sistema.

Para elaborar un APP se siguen las siguientes fases:

- Identificar las posibilidades de que el evento riesgoso suceda.
- Evaluación cualitativa de posibles daños a la salud.
- Clasificación relativa del peligro de acuerdo con la severidad y probabilidad de ocurrencia.
- Identificación de posibles medidas correctivas.

Este método tiene aplicabilidad en productos, procesos e instalaciones, así como, para evaluar los tipos de peligros por tipo, clase o producto específico. Es utilizado generalmente al inicio de un proyecto y se cuenta con poca información sobre detalles del diseño o los procedimientos de operación. (9)

La empresa debe decidir qué método cumple con sus expectativas, describir el modo en el que se llevará a cabo en un Procedimiento Normalizado de Operación, capacitar al personal para la ejecución y aplicación del mismo.

Al respecto de la implementación de un sistema de análisis de riesgos Arjona indica que *“Dentro de las ventajas más importantes se encuentra el hecho de anticiparnos a los problemas, además de manejar la planta con mejora continua y su cumplimiento a las Buenas Prácticas de Fabricación...”*. (10)

En el Diagrama 1 se presenta un esquema del tiempo, así como de las actividades y la documentación involucrada en un proyecto de construcción de una planta.

Así mismo, se presentan de manera general las actividades correspondientes a la calificación y/o validación de los elementos (equipos, sistemas y procesos) de una planta de producción (Diagrama 2, las actividades desprendidas de la calificación de instalación, operación y funcionamiento se desarrollan en los diagramas 2a, 2b y 2c).

3.0 PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN

El primer paso en para las actividades de calificación y validación en una planta de producción, es la planeación, esto implica el establecimiento de todas las actividades necesarias para el cumplimiento de los objetivos, mismos que serán monitoreados a través de indicadores de evaluación que serán plasmados en el Plan Maestro de Validación (PMV).

El PMV debe asegurar que se han considerado todas las actividades de calificación que se realizarán sobre las instalaciones, los equipos, sistemas críticos, personal, así como las actividades de validación sobre los sistemas computarizados, los procesos de fabricación, acondicionamiento y limpieza, por lo que las pruebas, los criterios de aceptación y la documentación requerida deben quedar bien definidos. (12)

De acuerdo con la NOM-059-SSA1-2006, el PMV debe contener al menos los siguientes datos.

- **Política de validación.** En ella puede incluirse una descripción de las actividades a realizar y su programación incluyendo prioridades. (13)
- **Estructura organizacional para las actividades de validación.** Esto se refiere al establecimiento de responsabilidades para la elaboración del Plan Maestro de Validación, los protocolos de calificación, protocolos de validación correspondientes a los sistemas, equipos, procesos. Así mismo, debe quedar bien establecido el trabajo de validación, quién será el responsable de autorizar o aprobar los protocolos y los reportes que se generaran posteriormente. (13).

En la tabla 1. se presenta un ejemplo del establecimiento de responsabilidades.

- **Resumen de las instalaciones, sistemas, equipos y procesos a validar.** La selección de estos debe hacerse con base en un análisis de evaluación de impacto que determine si los elementos son sujetos de calificación, validación o si son solo comisionables. Esta determinación se describe más adelante.
- **Formato a utilizarse en los protocolos y reportes.** Esto queda en función estrictamente de lo indicado por el sistema de documentación de cada empresa.
- **Planeación y programación.** Se debe considerar el número de personal y de equipos utilizados para las calificaciones y/o validaciones que se encuentra disponible en la empresa. La programación debe describirse de manera detallada y debe actualizarse a un intervalo de tiempo establecido por la misma empresa. Para este fin pueden utilizarse diversos programas de cómputo. Un ejemplo de programación puede visualizarse en la tabla 2.
- **Control de cambios.** El control en los cambios de materiales, instalaciones, equipos o procesos, incluyendo los métodos analíticos, es responsabilidad de cada empresa, pues pueden afectar la producción y/o el control del producto, por lo cual, el establecimiento de un sistema a través del cual puedan registrarse, revisarse y aprobarse o rechazarse los cambios es imperativo. (13, 14)
- **Referencia a documentos existentes.** El Plan Maestro de Validación no debe repetir información, solo hacer mención de los documentos que apoyan el programa de validación tales como, políticas, Procedimientos Normalizados de Operación, Protocolos de Calificación, Protocolos de Validación, entre otros. (6) Existen, además de la NOM-059-SSA1-2006, otros documentos, entre los que podemos citar la Guía de la Organización Mundial de la Salud sobre requisitos de las Prácticas Adecuadas de Fabricación en su segunda parte que incluye el tema de validación, donde se describen las etapas para la elaboración de un PMV.

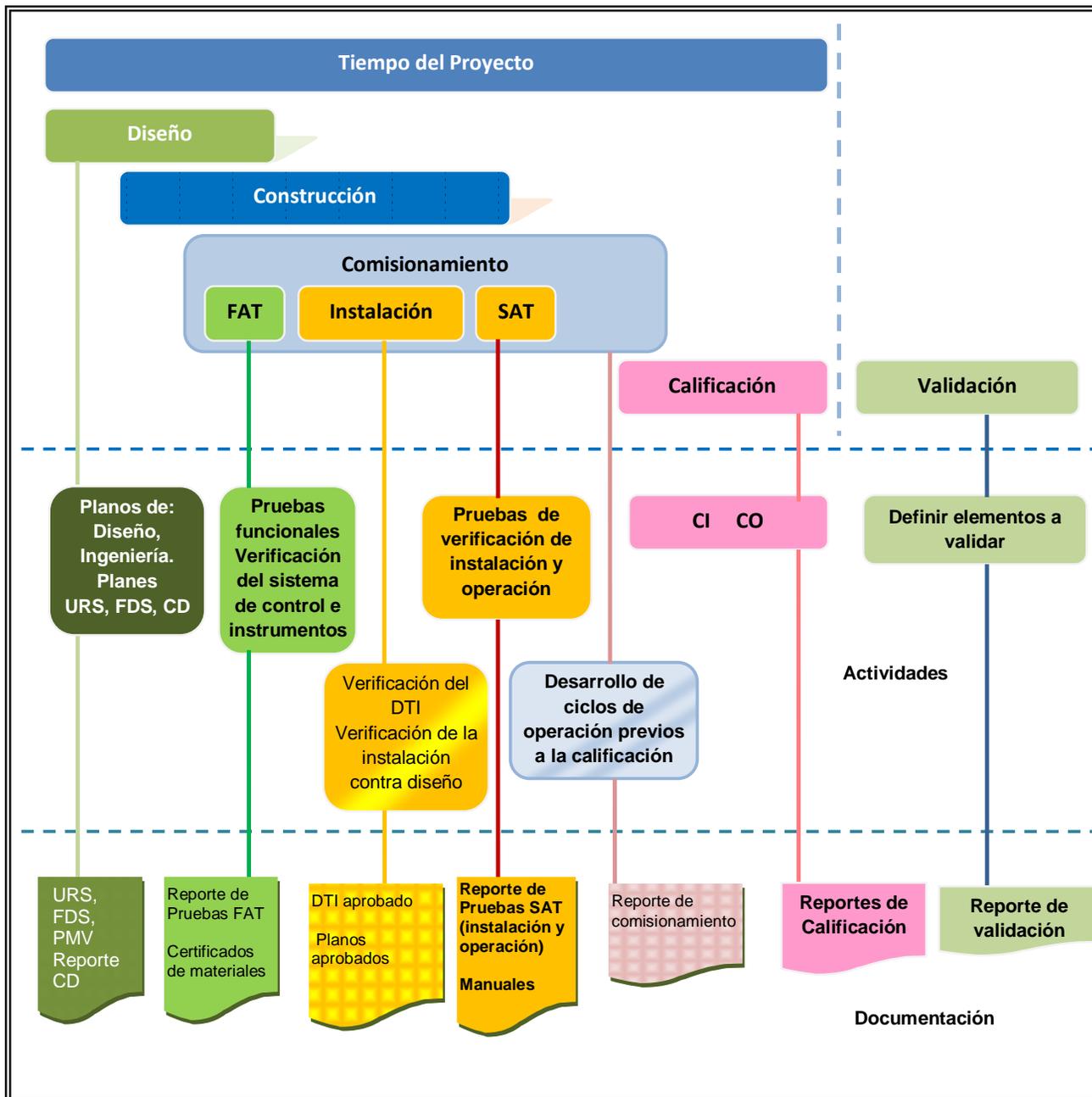


Diagrama 1. Actividades y documentación dentro de la línea de tiempo de un .proyecto de construcción. (11)



Diagrama 2. Actividades de calificación y validación

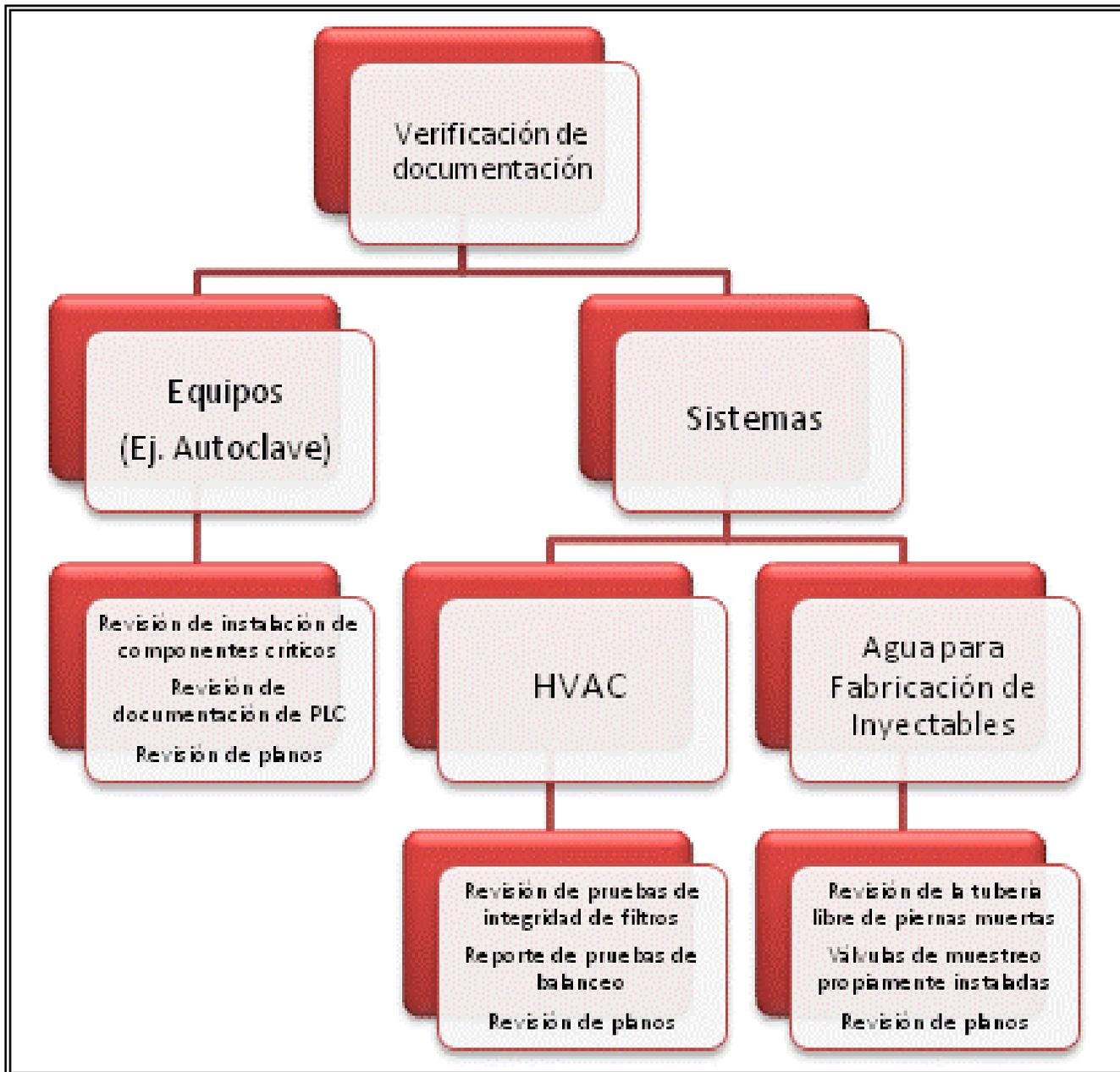


Diagrama 2a. Actividades de Calificación de Instalación

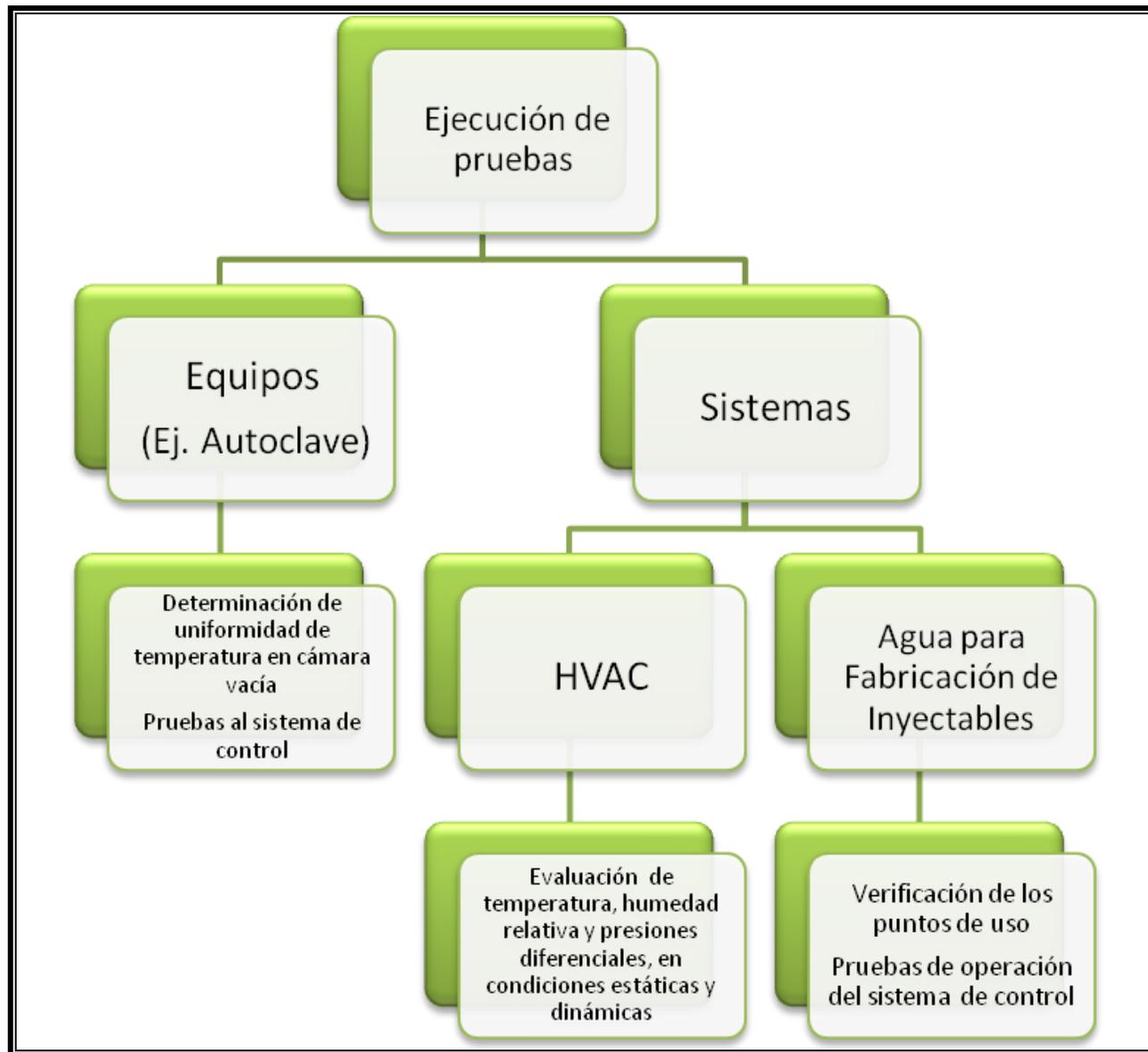


Diagrama 2b. Actividades de Calificación de Operación

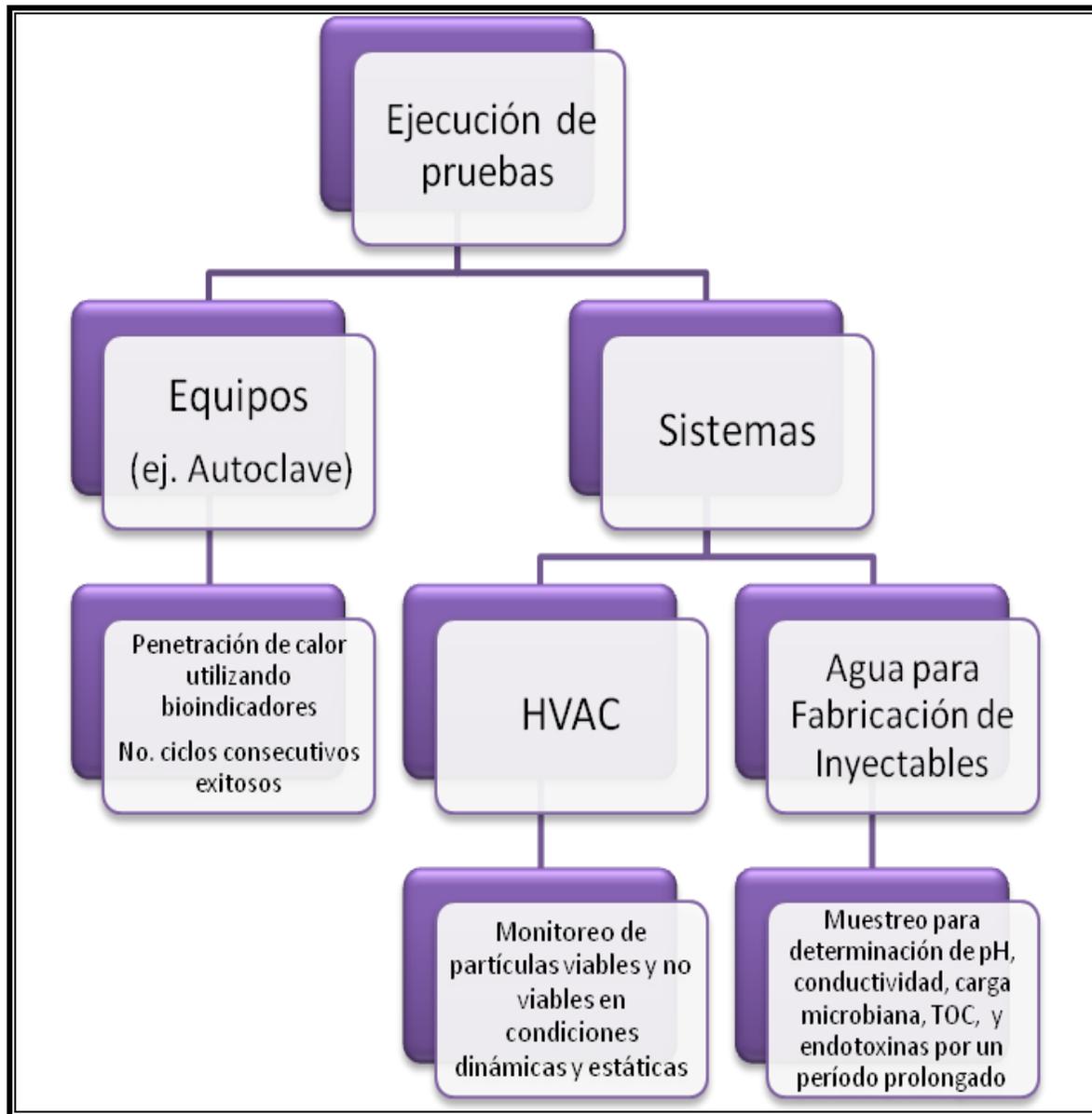


Diagrama 2c. Actividades de Calificación de Funcionamiento

ACTIVIDAD	LÍDER DEL COMISIONAMIENTO	ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD/ VALIDACIÓN	USUARIO	INGENIERO DE PROYECTO	PROVEEDORES
Plan de Comisionamiento	Elaborar y Ejecutar	Revisar	Revisar	Aprobar	No Aplica
Programación de comisionamiento	Elaborar	Revisar	Revisar	Aprobar	No Aplica
Presupuesto de Comisionamiento	Elaborar	Revisar	Revisar	Aprobar	No Aplica
Pruebas en general	Elaborar y Ejecutar	Supervisar	Revisar	Aprobar	No Aplica
Plan de inspección de Preliberación	Revisar	Aprobar	Aprobar	Elaborar	Elaborar y Ejecutar
Reporte de inspección de Preliberación	Revisar	Aprobar	Aprobar	Elaborar	Elaborar
Plan de Pruebas de Aceptación en Fábrica	Revisar	Aprobar	Aprobar	Elaborar	Elaborar y Ejecutar
Reporte de Pruebas de Aceptación en	Revisar	Aprobar	Aprobar	Elaborar	Elaborar
Plan de Inspección	Revisar	Aprobar	Aprobar	Elaborar	Elaborar y Ejecutar
Reporte de Inspección	Revisar	Aprobar	Aprobar	Elaborar	Elaborar
Plan de Pruebas de Aceptación en Sitio	Revisar	Aprobar	Aprobar	Elaborar	Elaborar y Ejecutar
Reporte de Pruebas de Aceptación en Sitio	Revisar	Aprobar	Aprobar	Elaborar	Elaborar
Resumen del Reporte de Pruebas al Sistema	Aprobar	Aprobar	Aprobar	Elaborar	No Aplica
Resumen de Reporte Final del Comisionamiento	Elaborar	Aprobar	Aprobar	Aprobar	No Aplica
Procedimientos Normalizados de Operación	No Aplica	Revisar	Elaborar	No Aplica	No Aplica
Protocolos de Calificación/Validación	Aprobar	Elaborar y Ejecutar	Aprobar	Aprobar	No Aplica
Reportes de Calificación/Validación	Aprobar	Elaborar	Aprobar	Aprobar	No Aplica

Tabla 1. Responsabilidades durante las actividades de comisionamiento, calificación y validación (5)

EQUIPO		OCT		NOV			DIC						
Semana		3a	4a	1a	2a	3a	4a	5a	1a	2a	3a	4a	5a
Sistema 1 y 2 de aire comprimido limpio									Ejecución		Reporte		
Sistema de Agua para Fabricación de Inyectables		Fase 1		Fase 2		Parte de Fase 3							
Sistema HVAC		Ejecución			Reporte		Persona 5						
PLANTA 1	Modulos de flujo laminar (Identificación)			Ejecución	Reporte		Persona 6						
	Modulos de flujo laminar (Identificación)			Ejecución	Reporte		Persona 7						
	Autoclave (Identificación)			registrador 2		Reporte		Persona 1					
	Lavadora (Identificación)		Ejecución		Reporte		Persona 2						
	Llenadora (Identificación)			Ejecución		Reporte		Persona 3					
	Modulo de flujo laminar (Identificación)				Ejecución	Reporte		Persona 5					
PLANTA 2	Cabina de seguridad biologica (Identificación)								Ejecución	Reporte		Persona 6	
	Autoclave (Identificación)			registrador 1		Reporte		Persona 4					
	Horno (Identificación)						registrador 2		Reporte		Persona 1		
	Incubadora (Identificación)												
	Cámaras Frías (Identificación)				registrador 3	Reporte		Persona 2					
	Ultracongelador (Identificación)	registrador 2	Reporte		Persona 3								

Tabla 2. Esquematización de la programación de calificación y validación

- **Vigencia.** En este aspecto la NOM-059-SSA-2006 establece que de no observar cambios en los sistemas para el mantenimiento del estado validado o tendencias en los resultados de los mismos, que puedan afectar la calidad del producto, entonces *“la calificación o la validación debe confirmarse con al menos una corrida en las mismas condiciones de la calificación o la validación original, en un periodo que no exceda los cinco años respecto a los estudios originales. La vigencia de las calificaciones/validaciones debe quedar establecida en los reportes correspondientes.”* Citado lo anterior, se entiende que los tiempos de recalificación y revalidación los establece la empresa, y esto puede ser con base en la criticidad del proceso o incluso en una estrategia de distribución de la carga de trabajo, también debe quedar especificado en el Manual de Calidad de la empresa y en documentos relacionados, por ejemplo, los protocolos de calificación y los protocolos de validación.
- **Alcance.** Aquí se deben mencionar las actividades de calificación y validación relacionadas con las actividades críticas en la producción. (13)
Debe mencionar los equipos, sistemas, instalaciones y procesos que serán considerados dentro de los trabajos de calificación y de validación.
- **Objetivos.** Deben describir de manera general el propósito de elaborar el Plan Maestro de Validación, así como del Proyecto de Validación. (15)
- **Mantenimiento del Estado Validado.** La NOM-059-SSA1-2006 establece que para mantener el estado validado se debe hacer la evaluación de sistemas o programas, misma que debe estar basada en Procedimientos Normalizados de Operación y registros que demuestren su cumplimiento:

- Sistema de Control de Cambios
- Sistema de Calibración
- Programa de Mantenimiento
- Sistemas de Calificación de Personal
- Sistema de Auditorías Técnicas
- Sistema de Desviaciones o No Conformidades
- Sistema de Evaluación de Proveedores y
- Sistema de Reporte Anual de Producto.

La evaluación de estos programas y sistemas generalmente es anual, sin embargo, de ser detectadas tendencias en los resultados de los sistemas antes mencionados, que puedan afectar la calidad del producto, se deberán evaluar y al finalizar

la evaluación concluir si existe la necesidad de una recalificación o revalidación. (4)

Existen varios tipos de PMV, entre los que se mencionan los siguientes

- Integrado o general. Considera en un solo documento el planteamiento y la estrategia de todas las actividades involucradas con la calificación y en la validación. (15)
- Por unidad de fabricación o producto. Considera el planteamiento y estrategia de las actividades involucradas con la calificación y la validación, relacionadas con una unidad de fabricación o producto en particular. (15)
- Por especialidad. Considera las actividades y estrategia de las actividades involucradas con la calificación y la validación, relacionadas con una unidad de trabajo, por ejemplo: procesos de limpieza, sistemas computarizados, proveedores, entre otros. (15)
- Por fases o etapas. Considera las actividades y estrategia de las actividades involucradas con la calificación y la validación, relacionadas solamente con una etapa o fase en particular, por ejemplo, pesado, mezclado, acondicionamiento, entre otras. (15)
- Por planta o área. Considera el planteamiento y estrategias de las actividades involucradas con la calificación y la validación, relacionadas con una planta o área en particular, por ejemplo, una planta de fabricación de formas sólidas, planta de producción de estériles, entre otras. (15)

El PMV más recomendable es el General o Integrado, sin embargo, la empresa decidirá el camino a seguir en la elaboración de su PMV.

4.0 COMISIONAMIENTO

En este apartado se incluyen las llamadas Buenas Prácticas de Ingeniería (BPI's) las cuales se encuentran relacionadas con instalaciones, sistemas y equipos, y deben ser consistentes con los requerimientos de las BPF's, seguridad, higiene, ambientales y de mantenimiento. Las BPI's suelen dividirse en varias etapas, entre las que podemos mencionar:

- Fase de Requerimientos. El éxito del proyecto depende de la definición clara, comunicación y entendimiento de los objetivos, así como la definición de los requerimientos de usuarios. Por lo tanto entre la documentación obtenida de esta fase se encuentran las URS. (5)

- Fase de Diseño. Esta fase se subdivide en:
 - Diseño Conceptual. En esta etapa se definen las estrategias de evaluación en base a las URS. (5)
 - Diseño Funcional. En esta fase se generan documentos tales como: diagramas de flujo de proceso y de materiales, así como diagramas de flujo de aire y diagramas eléctricos. (5)
 - Diseño Detallado. En esta fase la documentación generada incluye, DTI, especificaciones de sistemas de apoyo, requerimientos de la instalación, inspecciones de construcción, entre otros. (5)
- Construcción. Donde deben seguirse programas establecidos para dicho fin, así como, programas para inspeccionar las obras. (5)
- Control de Proyecto. Incluye en desarrollo de un programa de control y desarrollo, donde además se vigile la cuestión del presupuesto empleado para el proyecto. (5)

Dentro de las BPI's los equipos y sistemas suelen clasificarse como de "Impacto Directo", "Impacto Indirecto" y "No Impacto". Dicha clasificación es llevada a cabo mediante la denominada Evaluación de Impacto, mediante la cual se identifican los sistemas o equipos que pueden afectar la calidad del producto. (5)

Los sistemas o equipos que tienen impacto directo sobre la calidad del producto son sujetos de prácticas de calificación además de las correspondientes a las BPI's. Los sistemas o equipos de impacto indirecto y de no impacto, son diseñados, instalados y comisionados de acuerdo a lo establecido por las BPI's. (5)

Para determinar si un equipo o sistema es de impacto o no sobre la calidad del producto, las siguientes preguntas pueden ser de utilidad:

- ¿El sistema/equipo cuenta con componentes que son parte de un proceso?
- ¿El sistema/equipo controla parámetros críticos del ambiente de manufactura o del proceso?
- ¿El sistema/equipo forma parte de un proceso de fabricación que será validado?
- ¿El sistema/equipo cuenta con componentes que se encuentran en contacto directo con el producto?

De contestar afirmativamente todas las preguntas, nos encontramos con un sistema o equipo de impacto directo. En el diagrama 3 se esquematizan las preguntas anteriores.

Para tener una guía acerca de las actividades que han de realizarse dependiendo del impacto del equipo o sistema se han realizado esquemas denominados

"Modelos-V" los cuales se enfocan en las Especificaciones de Requerimientos del Usuario. Dichos modelos se presentan en los diagramas 4 y 5.

Dado que el comisionamiento comprende actividades planeadas, deben estar planteadas en un Plan de Comisionamiento el cual incluye; descripción del equipo o sistema y documentación de soporte, programas de las actividades, cronograma para el cumplimiento de las mismas y entrega de documentos. El plan debe ser elaborado y aprobado por personal involucrado en el diseño y construcción, así como personal de Calidad y el usuario mismo, el personal de validación solo estará involucrado siempre y cuando se considere que el sistema o equipo requiere de calificación.

Dentro de las actividades que se deben describir en el plan de comisionamiento están:

- **Inspección.** Es el proceso mediante el cual se verifica que la construcción e instalación sea de acuerdo con el diseño, materiales y estándares de construcción especificados. La inspección puede comenzar antes o después de que el sistema ha sido declarado físicamente completo. Aunque la inspección es un concepto meramente visual donde se verifican planos, resultados de pruebas de integridad estructural, certificados de materiales de construcción, existen situaciones en donde la construcción correcta, la instalación y los materiales pueden verificarse solo a través de pruebas. (5)
- **Arranque.** Se define como el proceso de poner un sistema estático en movimiento. Incluye la calibración y ajustes necesarios de los instrumentos, sensores y mecanismos antes de energizar el sistema o equipo. Los pre-requisitos para iniciar con esta fase son: contar con una inspección satisfactoria, procedimiento de arranque elaborado y el personal que vaya a realizar esta actividad debe demostrar que se encuentra capacitado. (5)
- **Regulación y ajuste.** Solo se llevan a cabo las actividades necesarias para que el equipo o sistema opere dentro de los parámetros especificados por el usuario. (5)
- **Pruebas de funcionamiento.** Son la demostración del cumplimiento apropiado de las especificaciones, componentes y funciones del sistema de acuerdo con la capacidad requerida. Así mismo comprueba que el funcionamiento de sistemas interdependientes se encuentran dentro de los intervalos establecidos. (5)

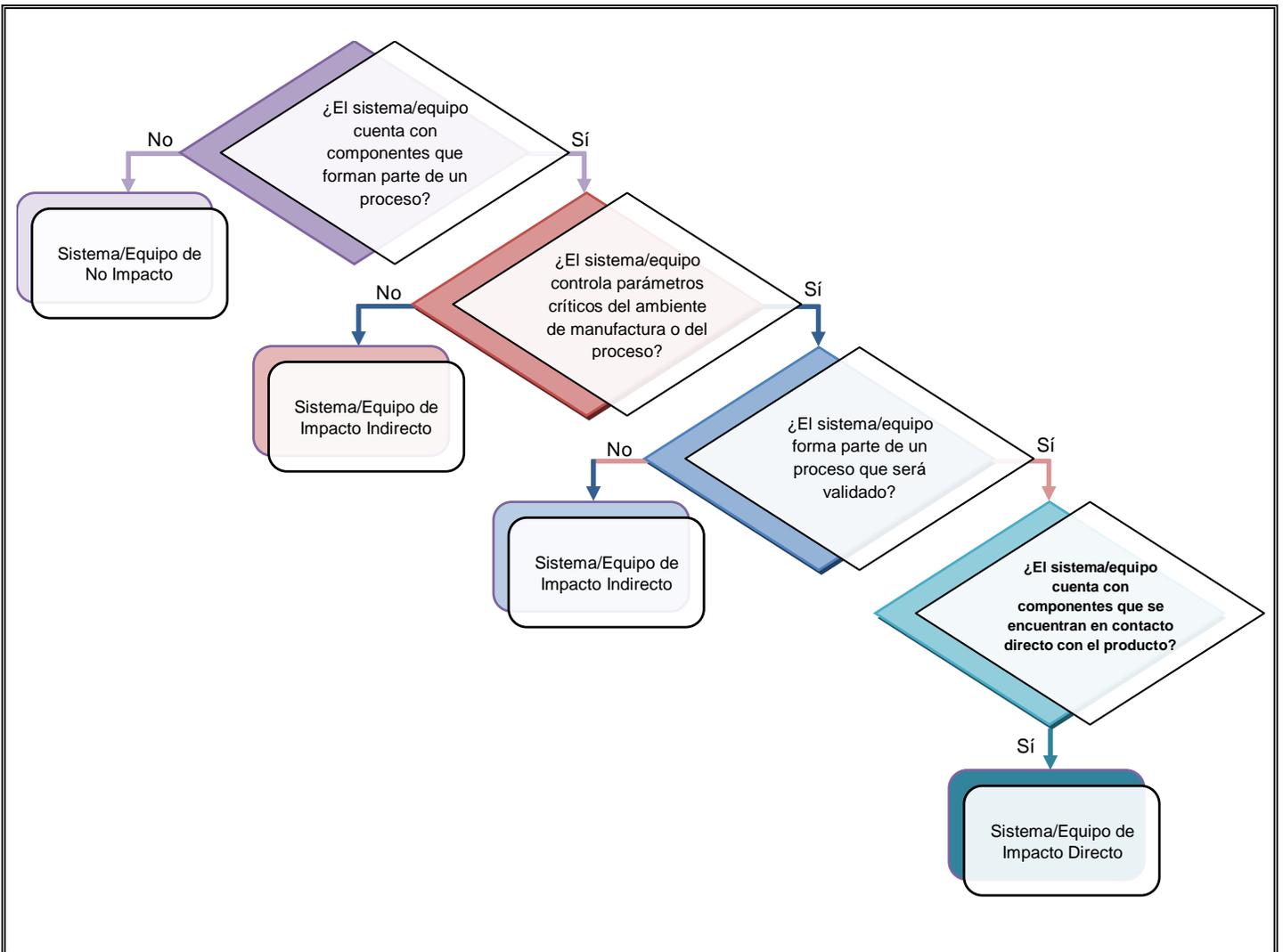


Diagrama 3. Evaluación de impacto de un equipo o sistema.

- **Puesta en marcha.** Debe especificar el tipo de medidas de seguridad que serán implementadas durante el comisionamiento, la cantidad de controles que se llevarán a cabo durante las pruebas, las verificaciones y sobre la documentación, así mismo, se debe considerar el aspecto económico del proyecto. (5)

Cabe mencionar que estas actividades se realizan en las Pruebas de Aceptación en Fábrica o FAT y en las Pruebas de Aceptación en Sitio o SAT.

Una vez finalizado el Plan de Comisionamiento se debe generar un reporte con una descripción del mismo así como la aprobación del sistema o equipo a través de la ejecución de pruebas, la documentación generada y los aspectos considerados en la puesta en marcha. El reporte dará por concluido el Plan de Comisionamiento y deberá ser firmado en aprobación. (5)

A continuación se definen los aspectos a calificar y validar en cuanto a los sistemas críticos, equipos, instalaciones, métodos analíticos, limpieza y sistemas computacionales.

5.0 SISTEMAS CRÍTICOS

5.1 AGUA

Para el diseño del sistema de agua, debemos tener en cuenta los siguientes aspectos:

- Establecer la calidad de agua requerida para la fabricación de los productos de la planta y para la limpieza de los equipos, ésta última bajo la consigna de que el enjuague final debe realizarse con agua de la misma calidad que la utilizada en el producto. (16)
La literatura recomienda utilizar equipos de destilación y ósmosis inversa para su obtención, sin embargo, existen compañías que prefieren la utilización de equipos de ultrafiltración, ya que se reduce el contenido de endotoxinas. (17)
Sin embargo, para elegir el sistema de pretratamiento, tratamiento final, almacenamiento y distribución del agua, debe basarse en las especificaciones técnicas de ésta, análisis de costos, métodos de sanitización y requerimientos de mantenimiento. (16)
- Considerar la temperatura del sistema y modo de flujo. En lo referente a la temperatura, se prefieren los sistemas calientes (65°C a 80°C) ya que son higiénicos y reducen el riesgo de contaminación, a pesar del gasto energético. En cuanto al modo de flujo, se prefiere que el sistema sea circulatorio a unidireccional, ya que es menos probable que el agua en movimiento tenga altos niveles de contaminantes. (17)

- Considerar nivel de calidad deseado. En este aspecto, la literatura sugiere, la adición de un paso de reducción microbiana del agua utilizada en el proceso de fabricación de un producto. (17)

Fase de Comisionamiento

Durante esta fase se recomienda más no se limita a verificar lo siguiente: (16)

- Adecuada operación de la unidad de pretratamiento
- Adecuada operación de la unidad de tratamiento
- Revisión de certificados de materiales y soldadores
- Calibración de instrumentos
- Seguimiento del Diagrama de Tubería e Instrumentación, para generar el plano según la construcción definitiva.
- Generación de planos isométricos
- Limpieza y pasivación
- Boroscopias de soldaduras
- Pruebas de presión
- Circuitos de flujo y drenaje
- Flujo de agua de alimentación
- Prueba de operación de motores
- Lubricación
- Dispositivos de seguridad (válvulas de alivio, paro de emergencia, etc)

Fase de Calificación de Instalación

Para iniciar esta fase se debe verificar que las actividades de comisionamiento se encuentren finalizadas y el reporte respectivo se encuentra aprobado.

Dentro de esta fase se realiza lo siguiente: (16)

- Revisión de la documentación generada durante el comisionamiento, la cual puede incluir:
 - Diagrama de Tubería e Instrumentación (DTI)
 - Descripción completa del sistema
 - Pasivación del tanque y tubería de distribución
 - Sistema de control
- Verificación de la instalación de los componentes críticos
- Verificación de que la tubería se encuentre libre de piernas muertas y rupturas de aire.
- Verificación de la apropiada instalación y accesibilidad de las válvulas de muestreo.

Cabe mencionar que el plano debe mostrar todos los equipos instalados desde la alimentación del agua hasta los puntos de uso. También deberá mostrar todos los puntos de muestreo. (17)

La verificación del sistema real contra el plano debe realizarse anualmente para detectar cambios no

notificados y confirmar los cambios notificados en el sistema. (17)

Fase de Calificación de Operación

En esta fase se debe tener un reporte de Calificación de Instalación con resultado satisfactorio.

Dentro de esta fase se ejecuta lo siguiente:

- Pruebas de alarmas críticas
- Revisión del tanque de almacenaje (presión, temperatura)
- Verificación de la tubería de distribución (presión, temperatura, conductividad, TOC)
- Pruebas al sistema de control para los parámetros críticos
- Pruebas de falla de energía

Una vez que se cuente con el reporte de Calificación de Operación con resultados satisfactorios, se puede comenzar con la fase de Calificación de Funcionamiento o Validación del Sistema.

Fase de Calificación de Funcionamiento

Es en esta fase se establecen los parámetros operacionales y de limpieza, que deberán quedar descritos en Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's). (17)

La calificación de funcionamiento a su vez se divide en tres fases.

En la fase inicial debe realizarse un muestreo diario después de cada paso del proceso y en todos los puntos de uso durante dos a cuatro semanas. El procedimiento para el muestreo de los puntos de uso deberá reflejar la forma en la que se ha de tomar el agua. Al final de esta fase, deberán encontrarse elaborados los PNO's. (17)

En la segunda fase se debe demostrar que el sistema produce constantemente la calidad de agua deseada cuando se opera de acuerdo con los PNO's. Se realiza el muestreo de la misma manera y durante el mismo período que la fase inicial. (17)

La tercera fase está diseñada para demostrar que cuando se opera el sistema de acuerdo a lo especificado en el PNO durante un largo período se obtiene constantemente agua de calidad deseada. Se realiza un muestreo según los procedimientos y frecuencias de rutina, en caso específico de producción de Agua para Fabricación de Inyectables, se debe considerar el muestreo diario de mínimo un punto de uso y todos los puntos de uso semanalmente. Se completará la validación cuando se cuente con un año de datos. (17)

Finalmente se realiza una compilación de datos con todas las conclusiones en el informe final. (17)

Las especificaciones que debe cumplir el Agua para Fabricación de Inyectables se encuentran indicadas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos dichas especificaciones se enlistan a continuación:

- Cuenta bacteriana total ≤ 10 UFC/mL,
- Ausencia de organismos Gram-negativos,
- Endotoxinas ≤ 0.25 UE/mL,
- Conductividad $\leq 1,3$ μ S/cm a 25°C,
- pH de 5 a 7 unidades,
- Carbono Orgánico Total de máximo 0.5 ppm

5.2 VAPOR

En cuanto a la calidad del vapor, se hace referencia al nivel de saturación del mismo. (16)

Este se clasifica como:

Vapor de servicio. Se caracteriza por su contenido de aditivos químicos para controlar la corrosión, presión relativamente alta con el potencial de generar supercalentamiento durante la expansión y un pH relativamente alto. (16)

Vapor limpio. El cual es generado a partir de agua libre de compuestos volátiles tales como aminas e hidracinas y es utilizado para los procesos de esterilización. No contiene aditivos ni provoca un sobre calentamiento a menos que, la presión en el generador sea más alta y un pH relativamente bajo. (16)

Vapor puro. Es producido en generadores frecuentemente de acero inoxidable 316L, que es resistente a la corrosión, se recomienda que la alimentación de los generadores sea con agua purificada o AFI, aunque también pueden alimentarse con agua potable. Se requiere del desarrollo de pruebas de calidad del vapor que son detalladas por el documento del departamento de salud y seguridad social, memorando de la salud y técnica 2010 parte 3 de UK. Los límites de calidad del vapor están incluidos en el estándar Europeo EN285. (12)

En general, los condensados del vapor puro deben cumplir con las especificaciones establecidas para el AFI.

El equipo generador de vapor requiere comisionamiento, CI, CO y pruebas para realizar el CF las cuales se extienden por un mes de manera general (12).

5.3 HVAC

La sigla HVAC simplifica Heat Ventilation Air Conditioning, que se traduce como Calefacción, Ventilación y Aire Acondicionado (CVAA). (A continuación se seguirá empleando la abreviatura en inglés, dado que es de manejo universal).

Durante el comisionamiento pueden seguirse las siguientes actividades: (18)

- Prueba de medición de sonido
- Prueba de vibración
- Prueba de verificación de alarmas
- Pruebas de flujo de aire en ductería
- Pruebas y balanceo de volumen de aire de inyección y retorno
- Verificación de las revoluciones por minuto de los ventiladores
- Pruebas y balanceo de presiones diferenciales
- Prueba de integridad de filtros HEPA
- Verificación del Diagrama de Tubería e Instrumentación
- Pruebas de arranque de motores
- Verificación de lubricación
- Calibración de instrumentos críticos
- Sistema de distribución de agua caliente y agua fría proveniente de un chiller

Para iniciar con la Calificación de Instalación se debe tener el reporte de comisionamiento debidamente terminado y aprobado.

En la Calificación de Instalación se verifica lo siguiente: (18)

- Verificación de la documentación generada durante el comisionamiento, la cual puede incluir:
 - Reporte de pruebas de balanceo
 - Verificación de los componentes críticos en el Diagrama de Tubería e Instrumentación
 - Lista de partes de recambio
- Revisión de datos obtenidos de las pruebas de integridad de filtros
- Verificación de la instalación de los componentes críticos

Antes de comenzar con la Calificación de Operación se debe tener el reporte de Calificación de Instalación terminado y con resultado satisfactorio.

En la Calificación de Operación se llevan a cabo las siguientes determinaciones en condiciones estáticas: (19)

- Comprobación del caudal de aire
- Comprobación de presiones diferenciales
- Comprobación del nivel de ruido, se recomienda realizarla a 1.5 m del nivel del piso.
- Pruebas de operación de alarmas

Además, en condiciones estáticas y dinámicas se evalúa: (18, 19)

- Temperatura, realizada a nivel de puesto de trabajo
- Presión diferencial

Una vez finalizada la Calificación de Operación con resultado satisfactorio, se continúa con la Calificación de Funcionamiento, es en esta fase se observa si es capaz de mantener las condiciones especificadas para el área, a la cual se le suministra el aire, se sugiere realizar las siguientes determinaciones: (18, 19)

- Monitoreo de partículas viables y no viables en condiciones dinámicas y estáticas.
- Control de humedad en condiciones estáticas y dinámicas.
- Prueba de recuperación del sistema, ISO 7 y 8, se somete el área a niveles altos de generación de partículas, simulando falla del sistema o emisión excesiva de estas al ambiente, buscando recuperar las condiciones en estado de reposo en un periodo de limpieza de 15-20 min.

6.0 INSTALACIONES

Para iniciar con las actividades de calificación en una planta de producción de biológicos, se debe tener en cuenta el nivel de bioseguridad, materiales y diseño de construcción de instalaciones, mismo que deben obedecer al tipo de agente biológico (microorganismo) que se manipule, de modo que permita la limpieza, el mantenimiento y las operaciones acatando los requerimientos establecidos por las Buenas Prácticas de Fabricación.

Para el diseño de instalaciones se busca evitar cualquier posible contaminación y/o mezclas, considerando áreas para las siguientes actividades:

- Recepción, identificación, muestreo y cuarentena de materiales que ingresan y serán retenidos esperando su liberación o rechazo.
- Muestreo y cuarentena de producto intermedio.
- Almacenaje temporal de materiales que fueron rechazados
- Almacén de productos e insumos aprobados/liberados
- Actividades de producción (pisos, techos y paredes lisos y de fácil limpieza).
- Actividades de acondicionamiento
- Actividades de laboratorio (20)

Se recomienda seguir los siguientes pasos:

- **Diseño conceptual.** Provee bases de acuerdo a la filosofía de diseño para proceder hacia la siguiente fase del desarrollo de diseño o ingeniería básica. Así mismo, proporciona un estimado del costo y se

genera la primera documentación, entre la que se puede citar la siguiente:

- Bases de diseño
- Diagramas de flujo del proceso
- Lista de equipos mayores
- Lay-out conceptual
- Filosofía de construcción y de HVAC
- Planos de sistemas de servicio
- Consideraciones de seguridad e higiene
- Presupuesto estimado

Aunque en esta fase el personal de calidad no está involucrado, es recomendable que personal del área participe. (12)

Las actividades de calificación en esta fase, se enfocan al diseño, se deben contrastar con los Requerimientos de Usuario y lo especificado por las BPF. (12)

- **Desarrollo del diseño o ingeniería básica.** Se establecen las bases para el diseño detallado, así como los aspectos técnicos, de capacidad y seguridad del proyecto, proporcionando los datos de diseño necesarios para evaluar y cumplir con los requerimientos regulatorios, ambientales y planeación del proyecto. En esta fase se genera la siguiente documentación: (12)

- Diagramas de flujo del proceso
- Especificaciones del equipo y del proceso
- Especificaciones de servicios tales como, vapor limpio, agua para fabricación de inyectables, aire comprimido, nitrógeno, etc.
- Especificaciones de Requerimientos de Usuario de control y automatización
- Lay-out para definir el tamaño de las instalaciones y el equipo mayor.
- Lista de sistemas
- Evaluación del edificio
- Esquemas de HVAC
- Revisiones de seguridad y BPF's
- Programa del proyecto

Para esta fase ya debe estar definido un responsable de proyecto, quien vigilará el avance a través de las diferentes fases. (12)

- **Ingeniería de detalle.** En esta fase se provee un diseño detallado de la construcción, una lista detallada de equipos y especificaciones para cada accesorio, una estrategia de construcción y un programa, además, en esta fase se debe asegurar que el diseño de las instalaciones cumple con las BPF's. Se debe iniciar el desarrollo de un programa de pre-comisionamiento, comisionamiento y calificación. (12)

- Construcción
- Pre-comisionamiento
- Comisionamiento

Cada fase tiene diferentes objetivos y extensiones en base a las especificaciones de ingeniería y los requerimientos para la calificación.

Las áreas de fabricación deben estar clasificadas de acuerdo a la calidad de aire, definida con base en la cantidad de partículas permisibles, las especificaciones pueden observarse en el apéndice normativo A de la NOM-059-SSA1-2006.

7.0 EQUIPOS

El equipo debe ser diseñado de forma adecuada para que sea útil en el proceso para el cual se contempló, además de facilitar su mantenimiento y limpieza. (20)

El equipo debe ser construido de manera que las superficies en contacto con los componentes y/o materiales no reaccionen, se adhieran o adsorban afectando la pureza, potencia, calidad, identidad y seguridad del producto. (21)

En la fase de ingeniería básica para la construcción de la planta se dan muchos detalles acerca de las especificaciones de los equipos. Estas especificaciones formarán parte de la calificación de diseño y serán relacionadas con las Especificaciones de Requerimientos de Usuario. Los requerimientos para la calificación deben llevarse a cabo en conjunto con las especificaciones. Los requerimientos incluyen identificar todos los tipos de documentación que serán necesarios para ejecutar la calificación. Estos documentos incluyen los siguientes:

- Documentos del proveedor
- Documentos y planos de ingeniería
- Documentos de Pruebas de Aceptación en Fábrica
- Documentos de entrega y planos de instalación
- Protocolos de CI, CO y CD, y documentos asociados.

A continuación se describe el ejemplo de un autoclave:

En la fase de comisionamiento se debe verificar lo siguiente:

- Operación de los componentes principales del equipo, incluyendo pruebas de arranque y corte de energía
- Operación de alarmas
- Certificados de pruebas de presurización a la cámara y, si aplica, a la chaqueta
- Diagrama de Tubería e Instrumentación, lo cual arrojará un plano as-built definitivo
- Pruebas de presión y vacío

- Drenaje
- Pruebas de seguridad

Antes de iniciar la Calificación de Instalación, se debe contar con el reporte de comisionamiento debidamente terminado y aprobado.

En la Calificación de Instalación se verifica lo siguiente:

- Documentación, debe incluir:
 - Diagrama de Tubería e Instrumentación verificando los componentes críticos
 - Documentación referente a la soldadura y pasivación
 - Certificados de materiales de construcción
 - Documentación referente al sistema de control
- Instalación de los componentes críticos

Antes de comenzar con la Calificación de Operación se debe tener el reporte de Calificación de Instalación con resultados satisfactorios.

En la Calificación de Operación se llevan a cabo las siguientes determinaciones:

- Prueba de alarmas
- Uniformidad de Temperatura en cámara vacía
- Prueba de fugas en vacío
- Pruebas de operación del sistema de control
 - Verificación de programación de ciclos
 - Control del sistema de seguridad
- Sistema de generación de vapor (si cuenta con uno propio)
- Pruebas de fallo de energía

Finalizada la Calificación de Operación con resultado satisfactorio, debe continuarse con la Calificación de Funcionamiento la cual incluye las siguientes pruebas:

- Distribución de calor en cámara con carga
- Penetración de calor retando con bioindicadores

Se deben realizar tres ciclos consecutivos satisfactorios para considerar terminada la Calificación de Funcionamiento.

8.0 PROCESOS

La validación de procesos, de acuerdo con lo especificado en la respectiva guía de la FDA, involucra una serie de actividades que se dan en el ciclo de vida del producto y del proceso. (22)

Se recomienda que exista un equipo multidisciplinario para abordar la validación de procesos, así mismo, elaborar estudios previos para obtener más información y conocimiento del proceso. (22)

La validación del proceso se describe en tres etapas:

- Etapa 1. Diseño del proceso. Define el proceso de fabricación, basado en el conocimiento obtenido a través del desarrollo y escalamiento del proceso.
- Etapa 2. Calificación del proceso. Evalúa el diseño del proceso, determinando si es reproducible.
- Etapa 3. Verificación continua del proceso. En esta etapa se da seguimiento al proceso para asegurar que sigue en estado de control durante la producción de rutina. (22)

DISEÑO DEL PROCESO

Define el proceso de manufactura que plasmará en la orden de producción maestra y registros de control. Se pretende diseñar un proceso que pueda proporcionar un producto que cumpla consistentemente con los atributos de calidad establecidos (22)

- **Construcción y registro del conocimiento sobre el proceso.** Generalmente en esta etapa no es necesario llevarla a cabo bajo los lineamientos de las BPF's, sin embargo, las actividades de desarrollo del producto deben llevarse a cabo bajo métodos científicos e incluir la aplicación de las Buenas Prácticas de Documentación. (22)

Las actividades de desarrollo del producto proporciona datos clave sobre el diseño del proceso, tales como los atributos de calidad y la ruta de fabricación, y debe permitir predecir la variabilidad debida a componentes diferentes entre lotes, operadores, condiciones ambientales: Sin embargo, en esta fase no se puede obtener toda la información. (22)

El diseño de experimentos apoya un buen diseño del proceso y permite establecer buenos controles. (22)

Es importante documentar todas las actividades realizadas en esta fase, ya que representa la base para la toma de decisiones en cuanto al proceso se refiere. (22)

- **Establecimiento de la estrategia para el Control del Proceso.** Esta estrategia puede diseñarse para reducir la variabilidad de las entradas al inicio del proceso o durante la manufactura. Los controles deben asegurar la calidad del producto. Dichos controles pueden consistir en análisis de materiales y monitoreo de equipos en los puntos determinados como críticos del proceso. (22)

Como ya se ha mencionado anteriormente, es necesario preparar un protocolo de validación en donde se especifiquen las pruebas que se llevarán a cabo y los datos que se colectarán. Se deben especificar los pasos determinados como críticos, de

acuerdo al análisis de riesgos elaborado, así como los criterios de aceptación, el tipo de validación que se llevará a cabo, el número de réplicas para demostrar reproducibilidad y medir la variabilidad entre corridas sucesivas, además de probarse en condiciones del peor caso. La documentación debe incluir evidencia de que los materiales utilizados han sido aprobados y que los equipos y sistemas cuentan con calificación satisfactoria. (23)

CALIFICACIÓN DEL PROCESO

Durante la fase de calificación del proceso, el diseño del proceso es evaluado para determinar si es reproducible, se debe cuidar que los procedimientos de lleven a cabo conforme las BPF's, esta fase tiene dos elementos:

- **Diseño de Instalaciones y Calificación de Servicios y Equipos.** Aquí el término calificación se refiere a todas las actividades que se llevaran a cabo para demostrar que los servicios y los equipos son adecuados para su uso y que se desempeñan de manera apropiada. Esta actividad debe realizarse antes de que el producto sea comercializado. La calificación de los servicios y los equipos incluye las siguientes actividades. (22)
 - Selección de servicios y materiales de construcción de los equipos, principios de operación y características de desempeño basadas en si son apropiadas para su uso específico. (22)
 - Verificación de que los servicios y los equipos son construidos e instalados de acuerdo con las especificaciones de diseño. (22)
 - Verificación de que los servicios y los equipos operan de acuerdo con los requerimientos del proceso en todos los intervalos de operación que debe incluir retos a condiciones similares a las que serán empleadas en condiciones de rutina. (22) Como ya hemos mencionado anteriormente, los estudios deben llevarse a cabo de acuerdo a un plan establecido.
- **Calificación de Funcionamiento del Proceso.** Combina las instalaciones, servicios, equipos, los cuales ya se encuentran calificados, y personal capacitado con el proceso de fabricación, los procedimientos de control para la elaboración del producto. Debe elaborarse un protocolo de calificación de funcionamiento del proceso y por ende, un reporte de calificación. (22)

VERIFICACIÓN CONTINUA DEL PROCESO

La finalidad de esta fase es asegurar que el proceso continúa en estado de control, es decir, validado, para

lo cual se sugiere establecer un sistema de muestreo y análisis de producto y datos del proceso. Los datos obtenidos deben incluir tendencias del proceso y calidad de materiales o componentes, material en proceso y producto final. La información debe ser tratada estadísticamente para así verificar que se cumplan los parámetros de calidad establecidos (22)

8.1 LIMPIEZA

La validación de limpieza se divide en dos grande rubros, limpieza de equipos de producción y limpieza de áreas de fabricación.

En ambos casos se debe contar con Procedimientos Normalizados de Operación donde se describa lo siguiente: (20)

- Asignación de responsabilidades para la limpieza del equipo/área
- Calendario de limpieza incluyendo, si aplica, la sanitización
- Descripción completa de los métodos y materiales utilizados, incluyendo la dilución del agente de limpieza que se utiliza
- En el caso de equipos, describir de manera detallada el desensamble y ensamble de piezas para su correcta limpieza.
- Instrucciones para la protección del equipo/área limpio antes de la producción
- Indicar tiempo máximo entre uso-no uso-uso, el cual se determina durante la validación de limpieza.

La validación de limpieza debe llevarse a cabo en donde exista un riesgo de contaminación del producto. Es necesario validar la limpieza en el caso de que los residuos sean removidos por pasos subsecuentes de purificación. (20)

Al comienzo del artículo que la planta no es dedicada, es decir, manufactura varios productos, por tanto, los equipos no son dedicados, siendo necesaria la limpieza por lotes de producción.

Para la validación del proceso de limpieza se debe seleccionar un producto a limpiar, debe representar el peor caso, esta elección puede hacerse en base a:

- Solubilidad
- Dificultad para limpiar
- Toxicidad

La selección de los límites de residuos de producto, agentes de limpieza y contaminación microbiana, deberá estar justificada según los materiales empleados. (20)



Diagrama 5. Flujo en la Validación de Procesos. (22)

Se utilizarán métodos analíticos validados cuyo límite de detección debe tener la sensibilidad suficiente para detectar el nivel aceptable de residuo establecido.

Solo se valida la limpieza de las áreas en donde se encuentra el producto expuesto y las partes de los equipos que entran en contacto directo con el producto, sin embargo, se deben considerar las partes que no entran en contacto directo pero que representan un riesgo de contaminación del mismo.

Se validarán los intervalos entre el uso del equipo y su limpieza, se podrá realizar un único estudio de validación que siga el método del peor caso y que tenga en cuenta los aspectos críticos. Se deberán efectuar tres aplicaciones consecutivas del procedimiento de limpieza con resultados satisfactorios para demostrar que el método está validado. (24)

El protocolo de validación de limpieza debe incluir (20):

- Descripción del equipo/área a ser limpiado
- Procedimiento de limpieza
- Materiales a emplear
- Niveles de limpieza aceptables
- Parámetros a ser monitoreados y controlados para el producto a granel
- Métodos analíticos
- Tipo de muestra a obtener
- Método de muestreo, el cual puede incluir hisopado o enjuague
- Método de manipulación de muestras

La limpieza debe ser monitoreada por pruebas analíticas e inspección visual. La validación del proceso de limpieza debe verificarse a cierto intervalo de tiempo, el cual lo establece la empresa, para garantizar que el proceso utilizado en la rutina es confiable. (20)

Los métodos analíticos deben estar validados, además deben ser lo suficientemente sensibles para detectar los residuos o contaminantes, a los niveles establecidos como límites aceptables, dichos límites deben ser prácticos, alcanzables y verificables, y pueden establecerse con base en varios métodos, entre los cuales podemos mencionar los siguientes: (25)

- Actividad fisiológica
- Toxicidad

9.0 SISTEMAS COMPUTARIZADOS

De acuerdo con las BPF's los sistemas computarizados relacionados con las actividades de producción deben validarse. La profundidad y el

alcance dependerán de la complejidad, la diversidad y criticidad de la aplicación.

La especificación del sistema computarizado debe reflejar la complejidad del mismo:

- Pruebas al modulo del software
- Pruebas a la integración del software
- Pruebas de aceptación del hardware
- Pruebas de aceptación del sistema

En el diagrama 6 se muestra un ejemplo de ciclo de vida de un sistema computarizado, el cual debe incluir las fases de planeación, especificaciones, diseño, construcción, pruebas, instalación y operación. (26)

La calificación de instalación y de operación deben demostrar la disponibilidad del hardware y del software con el fin de realizar las actividades para las que fue concebido. (20)

En la calificación de instalación se verifica que el software haya sido cargado correctamente, que los componentes del hardware estén correctamente instalados en un espacio adecuado, que las conexiones a tierra, la fuente de poder estén disponibles para suministrar energía al sistema. (26)

En la calificación de operación se verifica que los componentes del hardware y el software operen de la manera esperada. (26)

En la calificación de funcionamiento, se verifica que el sistema pueda controlar y llevar a cabo actividades para las que fue pensado, de acuerdo con las especificaciones pre-establecidas. (26)

Existen software que ya cuentan con calificación, por lo que las pruebas que se van a realizar en sitio no requieren de la misma profundidad. Si por alguna circunstancia, no se validó un sistema que ya está instalado, puede realizarse la validación retrospectiva si se cuenta con la documentación necesaria. (20)

Los sistemas computarizados deben impedir la entrada a personas ajenas al sistema, conocido como niveles de acceso, asimismo registrar cambios realizados, quién los realizó y cuándo fueron hechos, también debe prevenir la omisión de datos, esto es conocido como "audit trail".

Se debe contar con procedimientos escritos para la operación y mantenimiento de los sistemas, además de un respaldo que recupere la información en caso de falla del sistema. (20).

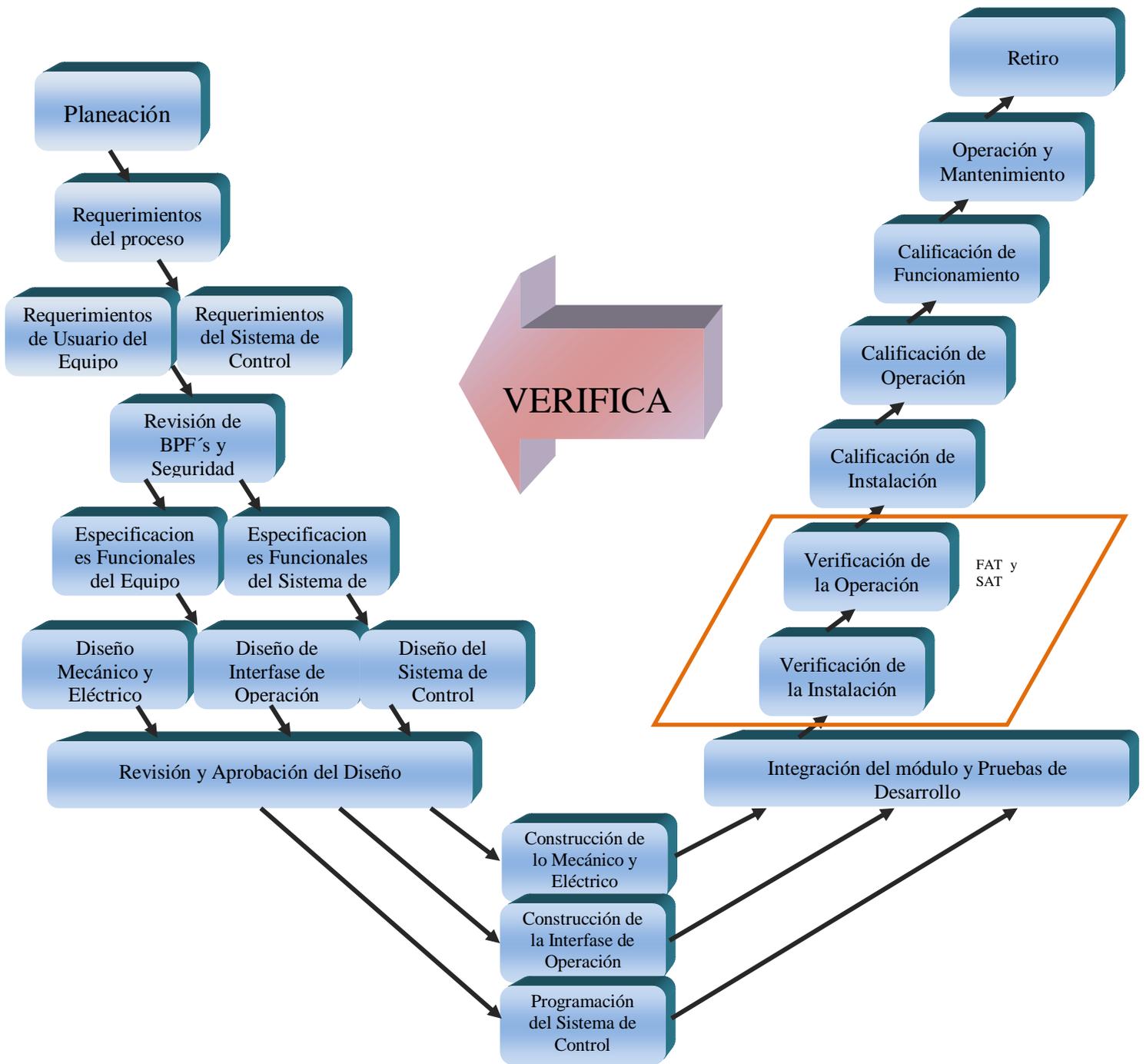


Diagrama 6. Ciclo de vida de un sistema computarizado de control (26)

10.0 MÉTODOS ANALÍTICOS

Los productos deben reunir atributos de identidad, pureza, concentración, potencia, inocuidad y disponibilidad para cumplir con los aspectos normativos oficiales e internos, por lo que un método analítico, mide las características de calidad de un producto, determinando confiabilidad y riesgo de afectación al usuario final. (27)

Los métodos analíticos pueden clasificarse de diferentes maneras, por ejemplo:

- En función de su estado regulatorio
 - Métodos farmacopéicos
 - Métodos no farmacopéicos
- En función de su aplicación
 - Métodos para producto a granel
 - Métodos para producto terminado
 - Métodos para materia prima
 - Métodos indicadores de estabilidad
- En función de la respuesta analítica
 - Métodos fisicoquímicos
 - Métodos biológicos
- En función de su propósito analítico
 - Métodos para cuantificar el analito
 - Métodos para establecer la presencia del analito a un límite
 - Métodos para identificar al analito
- En función de la naturaleza del sistema de medición
 - Métodos en los cuales el instrumento de medición de la respuesta analítica permite medir la señal de ruido.
 - Métodos en los cuales el instrumento de medición no permite medir una señal de ruido

Nos enfocaremos en la clasificación en función de su estado regulatorio.

Para los métodos farmacopéicos, no es necesario realizar la validación del método, lo único que se requiere es realizar pruebas en donde se demuestre la aplicabilidad del método descrito al producto que se está analizando. (27)

Los métodos no farmacopéicos deben validarse y ésta debe reflejar el propósito del análisis y la fase de fabricación del producto. Los equipos analíticos deben encontrarse debidamente calificados para iniciar con las actividades de validación de los métodos.

Deben mantenerse los registros completos del método, incluyendo cambios que haya sufrido, los cuales deben incluir una justificación de la modificación y verificar que esta produce resultados confiables. (20)

En función de la aplicación analítica, existen varios parámetros a estudiar, los cuales se describen a continuación:

- **Adecuabilidad del sistema.** Se recomienda para todos los métodos analíticos, pues es indicativo de la función adecuada del sistema de medición. Antes de llevarse a cabo la validación, deben establecerse criterios apropiados para la operación del sistema de medición, para que sean evaluados en la validación y verificados de manera rutinaria en la aplicación del método analítico. (27).
- **Precisión del sistema.** Se debe medir la respuesta analítica por lo menos seis veces y bajo las mismas condiciones. (27)
- **Linealidad del sistema.** Se deben hacer mediciones por triplicado de por lo menos cinco concentraciones diferentes de analito a determinar. (27)
- **Especificidad del sistema.** Se deben establecer sustancias que pueden interferir y, por lo tanto, se deben introducir cantidades conocidas de dichas sustancias a la muestra y evaluar la respuesta del método, bajo las mismas condiciones de análisis. En este caso la respuesta del método debe ser debida únicamente al analito. (27)
- **Exactitud y repetibilidad del método.** Se deben preparar soluciones a la que se les añade una cantidad conocida de analito y debe determinarse el porcentaje que se cuantifica al final de la evaluación. En este caso, se debe calcular el porcentaje de recobro de analito recuperado al obtener el cociente de la cantidad recuperada respecto a la cantidad adicionada, expresado en porcentaje. (27)
- **Linealidad del método.** Se deben preparar por triplicado soluciones que contengan tanto la concentración esperada como concentraciones inferior y superior, se deben preparar por triplicado. Determinar la cantidad recuperada del analito. Reportar la relación de la cantidad adicionada contra cantidad recuperada. (27)
- **Precisión del método.** Se debe analizar por triplicado una muestra en dos días diferentes. Reportar contenido, potencia o valoración del método analítico. (27)
- **Estabilidad analítica de la muestra.** El analista debe establecer la etapa de análisis en la cual se

requiere evaluar la estabilidad de la muestra, además de determinar si en esa etapa es posible fraccionar o no la muestra y las condiciones de almacenaje. (27)

- **Límite de detección.** Para su determinación se sugieren los siguientes procedimientos (27):
 - Métodos instrumentales
 - Con base en señal de ruido y que presenten señal de ruido basal.
 - Métodos instrumentales y no instrumentales, cuyo valor obtenido debe ser verificado con el procedimiento de la señal de ruido.
 - Con base a una curva de calibración y desviación estándar de los blancos.
 - Con base a una curva de calibración y la desviación estándar de regresión.
 - Con base a la curva de calibración y la desviación estándar de la ordenada al origen.
- **Límite de cuantificación.** Para su determinación se sugieren los siguientes procedimientos (27):
 - Métodos instrumentales
 - Con base en señal de ruido y que presenten señal de ruido basal, en este caso se debe determinar la cantidad de analito que genere una respuesta similar o mayor a la de la muestra blanco en una proporción de 10 a 1. Se debe verificar que la cantidad corresponda al límite de cuantificación, evaluando la exactitud y repetibilidad del valor estimado. El criterio de aceptación establece que, el límite de cuantificación debe ser menor a la especificación del contenido/valoración de la prueba de impurezas. (27)
 - Métodos instrumentales y no instrumentales.
 - Con base a curva de calibración y desviación estándar de los blancos. Evaluar la exactitud y repetibilidad del valor estimado como límite de cuantificación.
 - Con base a una curva de calibración y la desviación estándar de la regresión. El límite de cuantificación debe ser menor a la especificación de contenido/valoración de la prueba de impurezas.
 - Con base a una curva de calibración y la desviación estándar de la ordenada al origen. Evaluar la exactitud y repetibilidad del valor estimado como límite de cuantificación

- **Robustez.** Se deben establecer los factores instrumentales y no instrumentales que se consideren críticos para el método. Evaluar las muestras en condiciones normales de operación y en condiciones distintas, tres veces por lo menos. Reportar el contenido/potencia/valoración del analito para muestras analizadas en condiciones de operación normal y para muestras en condiciones distintas y reportarlas en porcentaje. (27)
- **Tolerancia.** Establecer los factores ajenos al método, por ejemplo, distintos reactivos, diferentes equipos, distintas columnas, etc. Que pueden presentarse al reproducir el método en diferentes condiciones de uso. Se deben fijar por lo menos dos condiciones y analizar las muestras por lo menos tres veces. Reportar contenido/potencia/valoración del analito en las muestras. (27)

Los parámetros mencionados se resumen en la tabla 3.

CONCLUSIONES

En este artículo se han desarrollado los tópicos de mayor relevancia en lo correspondiente a las actividades para el arranque de una planta de producción.

Hemos observado que la planeación es parte fundamental en el seguimiento de una secuencia que nos permita alcanzar los objetivos planteados, así mismo, nos es de utilidad como indicador de los avances a determinado tiempo y de éste modo, continuar con la estrategia planteada o, en su defecto, realizar ajustes de modo que puedan irse alcanzando los objetivos planteados.

Las actividades de ingeniería, calificación y validación sobre los elementos de una planta son primordiales, ya que de esta manera podemos garantizar documentalmente, que los productos que se elaboran en la planta de producción cumplen con especificaciones de calidad establecidas.

Cabe resaltar, que la documentación de las actividades realizadas es fundamental, ya que de lo contrario no podemos demostrar que dichas actividades fueron realizadas y resultarían inútiles todos los esfuerzos realizados en las actividades.

En el campo de la calificación y validación, continuamente surgen guías que nos señalan un posible camino para evaluar alguno de los aspectos aquí mencionados.

Tabla 3. Parámetros de Desempeño a Evaluar en Métodos Analíticos (27)

Parámetro de Desempeño	Contenido/ Potencia/ Valoración	Pruebas de Impureza		Identificación
		Contenido/ Valoración	Límite	
Precisión/ Adecuabilidad del Sistema	Sí	Sí	Sí	Depende de la naturaleza del método
Linealidad del Sistema	Sí	Sí	No	No
Especificidad	Sí	Sí	Sí	Sí
Exactitud y Repetibilidad	Sí	Sí	No	No
Linealidad del Método	Sí	Sí	No	No
Precisión del Método o Precisión Intermedia	Sí	Sí	No	No
Estabilidad Analítica de la Muestra	Depende de la naturaleza del método	Depende de la naturaleza del método	No	No
Límite de Detección	No	No	Sí	No
Límite de Cuantificación	No	Sí	No	No
Robustez	Depende de la naturaleza del método	Depende de la naturaleza del método	Depende de la naturaleza del método	No
Tolerancia	Depende de la naturaleza del método	Depende de la naturaleza del método	Depende de la naturaleza del método	No

REFERENCIAS

- (1) Organización Mundial de la Salud. Guía de la OMS sobre requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF) Segunda parte: Validación. Ginebra 1998.
- (2) Berdasqueda, C. Cruz, G. Suárez, C. La vacunación. Antecedentes Históricos en el Mundo. Revista Cubana de Medicina General e Integral 2000;16(4)
- (3) Sigala, C. Nelle, H. Halabe, J. El Resurgimiento de la Talidomida. Revista Facultad de Medicina UNAM 2011; 44(5)
- (4) Secretaría de Salud. Diario oficial. NOM-059-SSA1-2006-Buenas prácticas de fabricación para establecimientos farmacéuticos dedicados a la elaboración de medicamentos” 2008: 4-46.
- (5) International Society for Pharmaceutical Engineering. Baseline pharmaceutical guide. pharmaceutical engineering guides for new and renovated facilities. Commissioning and Qualification.1. United States: 2001; vol.5:1-137
- (6) U.S Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, Center for Veterinary Medicine. Guidance for industry process validation general principles and practices. United States: 2011.
- (7) International Society for Pharmaceutical Engineering. Baseline pharmaceutical guide. pharmaceutical engineering guides for new and renovated facilities. Bulk pharmaceutical chemicals.1. United States: 1996; vol.1:1-99
- (8) International Society for Pharmaceutical Engineering. Baseline pharmaceutical guide. pharmaceutical engineering guides for new and renovated facilities. Oral Solid Dosage Forms.1. United States: 1998; vol.2:1-87
- (9) International Conference on Harmonisation on Technical Requirements on Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Harmonised Tripartite Guide. Quality Risk Management Q9. European Union: 2005
- (10) Arjona L. Impacto de la Globalización en el Análisis de Riegos en los Medicamentos. enFarma. Especial de Manufactura y Control de Calidad 2010:10-13
- (11) Allan, W. Skibo, A. A Practical Guide to Construction, Commissioning and Qualification- and its Critical Role in Achieving Compliance. The Official Journal of ISPE 2005; 25(4)
- (12) J.Agalloco, F.Carleton. Validation of pharmaceutical processes. Ed. 3. Nueva York: Informa healthcare USA inc, 2008.
- (13) Health Sciences Authority. Manufacturing and Quality Audit Division. Centre for Drug Administration. Guidance notes on preparation of Validation Master Plan. United States, 2004.
- (14) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Harmonised Tripartite Guideline. Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7. Current step 4. European Union, 2000.
- (15) Santiago L, Hernández R. Plan Maestro de Validación y Liberación en Tiempo Real. Enfoque Predictivo y en Criticidad (Criticality) Curso impartido en 2006 TerraFarma.
- (16) International Society for Pharmaceutical Engineering. Baseline pharmaceutical guide. pharmaceutical engineering guides for new and renovated facilities. Water and steam Systems.1. United States: 2009; vol. 4:1-144
- (17) Food and Drug Administration. “Guide to Inspection of High Purity Water Systems. United States: 2001.
- (18) Internacional Society for Pharmaceutical Engineering. Baseline pharmaceutical guide. pharmaceutical engineering guides for new and renovated facilities. HVAC.1. United States: 2009; vol. 3:1-162
- (19) Reyes, O. Luis, L. Pérez, R. Limia, G. Calificación del Sistema de HVAC en una planta de producción de IFA. VaccMonitor. 2006; 3:5-8.
- (20) European Commission, Enterprise and Industry Directorate General, Consumer Goods Pharmaceuticals. eudraL.ex. The rules governing medicinal products for human and veterinary use. European Union: vol.4.
- (21) Signore A, Jacobs T. Good Design Practices for GMP Pharmaceutical Facilities. Boca Raton. Taylos and Francis Group, 2005.
- (22) Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and

Research, Center for Veterinary Medicine. Guidance for industry process validation General Principles and Practices. United States, 2011.

(23) Center for Drugs and Biologics and Center for Devices and Radiological Health, Food and Drug Administration. Guideline on general principles of process validation. United States, 1987.

(24) Comisión Europea, Dirección General de Empresa, Grupo de trabajo sobre inspección y control de medicamentos. Guía comunitaria de normas de correcta fabricación. Calificación y validación versión final del anexo 15. Unión Europea, 2001

(25) Pharmaceutical Inspection Convention. Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme. PIC/S Guide for Active Pharmaceutical Ingredients. Geneva, 2001.

(26) International Society for Pharmaceutical Engineering. Good automated manufacturing practice, guide for validation of automated systems 4. United States, 2001.

(27) Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos. Guía de Validación de Métodos Analíticos. México, 2002.

(28) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for Proprietary Medicinal Products, Committee for Veterinary Medicinal Products. Annex II to note for guidance on process validation. London, 2003.

(29) J. Aguilar, R. Torres y D. Magaña. Análisis de falla, efectos y criticidad (AMEFC) para la planeación del mantenimiento empleando criterios de riesgo y confiabilidad. Tecnol.ciencia ed. (IMIQ) 2010;25(1):15-26.

(30) C. González. Validación retrospectiva y control estadístico de procesos en la industria farmacéutica. Universidad de Chile. Santiago de Chile, 2005.

(31) European Committee for Standardization. European Standard EN285. Sterilization, steam sterilizers, large sterilizer. Brussels, 2006

(32) U.S Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, Center for Devices and Radiological Health, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Center for Veterinary Medicine, Office of Regulatory Affairs. Guidance for industry part 11 electronic records, electronic signatures, scope and application. United States, 2008.

(33) European Commission. Commission staff working paper executive summary of the impact assessment. Brussels, 2011.

(34) International Society for Pharmaceutical Engineering. Good automated manufacturing practice, guide for validation of automated systems 4. European Union, 2001.

(35) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Harmonised Tripartite Guideline. Validation for analytical procedures, text and methodology. Q2(R1) Current step 4, European Union, 2005.

(36) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical quality systems. Q10 Current step 4, European Union, 2008.

(37) Arjona L. Elaboración de un plan HAZOP para análisis de riesgo. enFarma Especial de Manufactura y Control de Calidad 2011:18-25.

(38) Ingeniería Aplicada en Construcciones Industriales S.A. de C.V. (IACI). Ingeniería Aplicada en Construcciones Industriales. Estudio para la definición de la localización de una planta farmacéutica. enFarma 2010;11(4):12-15.

(39) Foster-Gervacio K. Sistemas de generación de agua para aplicaciones farmacéuticas, parte 1, evaluación de los requerimientos del sistema de generación de agua. enFarma 2010;11(4):16-19.

(40) Arjona L. Herramientas para administrar el riesgo. enFarma 2010;11(5):24-26.

(41) Foster-Gervacio K.. Sistemas de generación de agua para aplicaciones farmacéuticas, parte 2, tecnologías para purificación de agua. enFarma 2011;11(5):34-38.

(42) Arjona L. Uso de las herramientas para la gestión del análisis de riesgos o peligros. Parte 1. enFarma 2011;12(1):28-32.

(43) Ingeniería Aplicada en Construcciones Industriales. Documentación entregable para sistemas sanitarios validables. enFarma 2011;12(1):38-40.

(44) Arjona L. Uso de las herramientas para la gestión del análisis de riesgos o peligros. Parte 2. enFarma 2011;12(2):22-27.