



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ingeniería
Escuela de Ingeniería Química

ASPECTOS TEÓRICOS Y METODOLÓGICOS PARA LA VALIDACIÓN DE PROCESOS DE MANUFACTURA

Manuela Etelvina Tzep Miranda
Asesorado por: Inga. Qca. Lisely de León Arana

Guatemala, marzo de 2007

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

**ASPECTOS TEÓRICOS Y METODOLÓGICOS PARA LA
VALIDACIÓN DE PROCESOS DE MANUFACTURA**

TRABAJO DE GRADUACIÓN

PRESENTADO A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE INGENIERÍA
POR

MANUELA ETELVINA TZEP MIRANDA

ASESORADO POR: INGA. QCA. LISELY DE LEÓN ARANA

AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE
INGENIERA QUÍMICA

GUATEMALA, MARZO DE 2007

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

NÓMINA DE JUNTA DIRECTIVA

DECANO	Ing. Murphy Olympo Paiz Recinos
VOCAL I	Inga. Glenda Patricia García Soria
VOCAL II	Inga. Alba Maritza Guerrero de López
VOCAL III	Ing. Miguel Ángel Dávila Calderón
VOCAL IV	Br. Kenneth Issur Estrada Ruiz
VOCAL V	Br. Elisa Yazminda Vides Leiva
SECRETARIA	Inga. Marcia Ivonne Véliz Vargas

TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PRIVADO

DECANO	Ing. Murphy Olympo Paiz Recinos
EXAMINADOR	Ing. Williams Guillermo Álvarez Mejía
EXAMINADOR	Ing. Jorge Rodolfo García Cabrera
EXAMINADOR	Ing. Jaime Domino Carranza González
SECRETARIA	Inga. Marcia Ivonne Véliz Vargas

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

Cumpliendo con los preceptos que establece la ley de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a su consideración mi trabajo de graduación titulado:

ASPECTOS TEÓRICOS Y METODOLÓGICOS PARA LA VALIDACIÓN DE PROCESOS DE MANUFACTURA,

tema que me fuera asignado por la Dirección de la Escuela de Ingeniería Química, el 21 de julio de 2006.



Manuela Etelvina Tzep Miranda



Guatemala, 06 de febrero de 2007

Ingeniero
Williams Álvarez Mejía
Director Escuela de Ingeniería Química
Facultad de Ingeniería
Presente

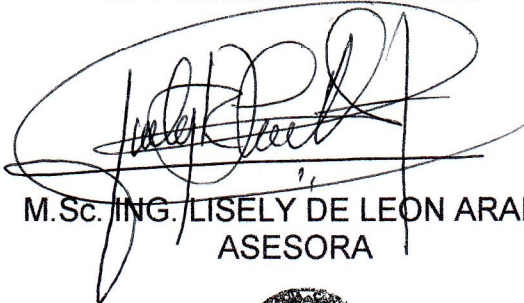
Estimado Ing. Álvarez:

El motivo de la presente es para darle a conocer que he revisado el Informe Final de Trabajo de Graduación de la estudiante **Manuela Etelvina Tzep Miranda**, con No. De carne 2001-13532, titulado: "ASPECTOS TEÓRICOS Y METODOLÓGICOS PARA LA VALIDACIÓN DE PROCESOS DE MANUFACTURA".

Habiendo encontrado el Informe Final de Trabajo de Graduación, completamente satisfactorio, lo remito a su consideración para proceder a la revisión y aprobación del mismo.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



M.Sc. ING. LISELY DE LEON ARANA
ASESORA



ESCUELA DE
INGENIERIA QUIMICA



Guatemala, 8 de marzo de 2,007.

FACULTAD DE INGENIERIA

Ingeniero
Williams Guillermo Álvarez Mejía
Director Escuela Ingeniería Química
Facultad de Ingeniería
Presente.

Estimado Ingeniero Álvarez.

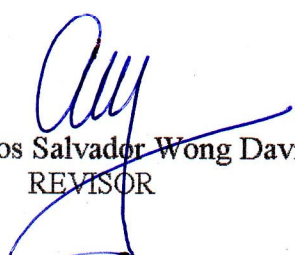
Informo a usted que he revisado el Informe final del trabajo de Graduación titulado:
**“ASPECTOS TEÓRICOS Y METODOLÓGICOS PARA LA VALIDACIÓN DE
PROCESOS DE MANUFACTURA”** de la estudiante universitaria Manuel Etelvina
Tzep Miranda, carné No. 2001-13532.

Luego de la revisión efectuada el suscrito considera que la propuesta llena los
requisitos para su aprobación.

Sin otro particular me suscribo de usted.

Atentamente,

ID Y ENSEÑAD A TODOS


Ing. Carlos Salvador Wong Davi
REVISOR

c.c archivo



FACULTAD DE INGENIERIA

El Director de la Escuela de Ingeniería Química Ing. Williams Guillermo Álvarez Mejía M. Sc. Después de conocer el dictamen del Asesor con el Visto Bueno del Jefe del Departamento al trabajo de Graduación de la estudiante MANUELA ETELVINA TZEP MIRANDA titulado: "ASPECTOS TEÓRICOS Y METODOLÓGICOS PARA LA VALIDACIÓN DE PROCESOS DE MANUFACTURA", procede a la autorización del mismo.

Ing. Williams Guillermo Álvarez Mejía
DIRECTOR ESCUELA INGENIERÍA QUÍMICA



Guatemala, marzo de 2,007



El Decano de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer la aprobación por parte del Director de la Escuela de Ingeniería Química, al trabajo de graduación titulado: **ASPECTOS TEÓRICOS Y METODOLÓGICOS PARA LA VALIDACIÓN DE PROCESOS DE MANUFACTURA**, presentado por la estudiante universitaria **Manuela Etelvina Tzep Miranda**, procede a la autorización para la impresión del mismo.

IMPRÍMASE.

Ing. Murphy Olympo Paiz Redinos
DECANO



Guatemala, marzo de 2007

AGRADECIMIENTOS A:

MI PADRE CELESTIAL

Por haberme dado la oportunidad de venir a este maravilloso mundo, y disfrutar de la vida, salud, oportunidades y pruebas necesarias para mi desarrollo personal, espiritual, y terrenal, y por los dones que me han hecho llegar hasta este punto.

MI PADRE

P.E.M , Cristóbal Tzep Carac, infinitas gracias, por el amor, educación religiosa y secular, que me brinda, por su apoyo y por su indescriptible ejemplo.

MI MADRE

Teresa Miranda Ramirez, un ángel enviado a esta tierra, para cuidarme y protegerme, gracias por el apoyo, amor, protección y paciencia que me brinda.

MIS HERMANOS

Vilma, Carol, Lidia, Haroldo, Moisés, Ingrid y Teresa, por su amistad, amor, paciencia y apoyo durante el desarrollo de mi vida.

MIS AMIGOS

Fernando, Magda, Aníbal, Nora, Erickson, Mario, Karina, Jorge Mario, Gustavo, Leonel, Claudia, Danilo, Susana y Walter, Por su amistad, y momentos inolvidables compartidos, que Dios los acompañe, que logren mas éxitos para que tengan siempre felicidad.

MIS COMPAÑEROS DE TRABAJO

Ana Lli, Karen, Ruth, Carol, Areli, Verónica, Meisser ,César, Karina, Leslie, Julia y Ligia. Gracias infinitamente por su paciencia y cariño durante mi inicio laboral. Por su amistad, apoyo a mi desarrollo profesional, y personal.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	VII
LISTA DE SÍMBOLOS	IX
GLOSARIO	XI
RESUMEN	XIII
OBJETIVOS	XV
INTRODUCCIÓN	XVII
1. ESTUDIO DE VALIDACIÓN	1
1.1 Historia de la validación	1
1.2 Validación	2
1.2.1 Evidencia documentada	3
1.2.2 Reproducibilidad	4
1.2.3 Especificaciones y atributos de calidad predeterminados	5
1.3 Calificación y validación	6
1.3.1 Calificación de equipo	6
1.3.2 Validación	6
1.4 Principios básicos de la validación	7
1.5 Consideraciones preliminares de validación	8
1.6 Métodos estadísticos y herramientas para validación	10
1.6.1 Diseño de experimentos	10
1.6.2 Pruebas de hipótesis	10

1.6.3 Estudio de capacidad	10
1.7 Organización	11
1.7.1 Elementos básicos para organizar con éxito un programa de validación	11
1.7.1.1 Implicación de la dirección	11
1.7.1.2 Creación de un comité de validación	11
1.7.1.3 Formación de un equipo multidisciplinar	12
2. METODOLOGÍA DE LA VALIDACIÓN	17
2.1 Métodos de Validación	17
2.1.1 Prospectiva	17
2.1.2 Concurrente	22
2.1.3 Revalidación	23
2.1.3.1 Revalidación por cambios	23
2.1.3.2 Revalidación periódica	24
2.1.4 Retrospectiva	25
2.2 Protocolo de validación	25
2.3 Planificación de estudios de validación	28
2.4 Prioridad de los productos y/o sistemas de validación	29
2.4.1 Nuevos productos que han de salir al mercado	29
2.4.2 Productos o sistemas que no han sido validados	29
2.4.3 Productos o sistemas validados	30
2.4.3.1 Revalidación	30
2.4.3.2 Revalidación periódica	30
2.5 Capacidad de Personal	31
2.6 Estudios económicos pormenorizados de cada proyecto	32
2.7 Tiempo	33

3. VALIDACIÓN DE PROCESOS DE MANUFACTURA	35
3.1 Fases a desarrollar en la validación industrial	35
3.2 Plan maestro de validación	36
3.3 Calificación	40
3.3.1 Calificación del diseño	40
3.3.2 Calificación de la instalación	42
3.3.2.1 Información general del equipo	45
3.3.2.2 Conexiones necesarias: fluidos y energías	45
3.3.2.3 Documentación	46
3.3.2.4 Controles Específicos	46
3.3.2.4.1 Controles de calibración o de contrastación	46
3.3.2.4.2 Controles de conformidad	47
3.3.2.4.3 Certificado de aceptación de la instalación	47
3.3.3 Calificación operacional	48
3.3.4 Calificación funcional	49
3.4 Informe y certificado de la validación	51
3.5 Documentación básica de cada una de las fases	52
3.6 Programa de validación de un nuevo producto	53
4. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS	55
4.1 Responsabilidades	55
4.1.1 Directorio de laboratorio	55
4.1.2 Métodos reproducibles y validados	55
4.1.3 Equipos y aparatos de medida debidamente	

calificados y calibrados	55
4.1.4 El técnico especialista	56
4.1.5 El Analista	57
4.2 Desarrollo de Métodos	57
4.2.1 Criterios científicos básicos: para asegurar su robustez	58
4.3 Calificación de instrumentos de medida y calibración periódica	61
4.3.1 Calificación operativa y de eficiencia	61
4.3.2 Calibración	62
4.3.3 Ensayo de adecuación	63
4.4 Establecimiento de sustancias patrón	64
4.4.1 Sustancias patrón	65
4.4.2 Patrones físicos	66
4.5 Esquema de una validación	69
4.6 Resultados fuera de especificaciones	69
4.6.1 Investigación de las causas	70
4.6.2 No se detectan fallos	71
4.7 Estadística aplicada	72
4.7.1 Herramientas estadísticas útiles para validación y la optimización de proceso	72
4.7.2 Análisis de la varianza ANOVA	76
4.7.3 Métodos alternativos para validar un proceso de manufactura	76
4.7.3.1 Seis Sigma	76
4.7.3.2 Programas de software comercial	78

5. ALCANCE DE LA VALIDACIÓN DE PROCESOS DE MANUFACTURA	79
5.1 Puntos de mejora	79
5.1.1 Puntos críticos	79
5.1.2 Puntos no críticos	79
5.2 Validación y capacidad de procesos	80
5.2.1 Intervalo de tolerancia estadística	85
5.2.2 Índice de capacidad del proceso	85
5.3 Alcance de los trabajos de validación	86
CONCLUSIONES	91
RECOMENDACIONES	93
BIBLIOGRAFÍA	95
APÉNDICE	97

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

FIGURAS

1. Validación prospectiva	21
2. Categorías de revalidación	24
3. El Tiempo	34
4. Programa de validación para un nuevo producto	54
5. Capacidad del proceso	81
6. Diagrama de flujo	103

TABLAS

I. Responsabilidades Específicas de cada departamento dentro del ámbito de validación	14
II. Patrones usuales	67
III. Actividades propias de la validación	89
IV. Composición	101
V. Análisis de puntos críticos	104
VI. Valores que se deben prefijar	105
VII. Datos de lotes a validar	108
VIII. Controles y plan de muestreo	109
IX. Criterios de aceptación	112
X. modificaciones del protocolo de validación	115
XI. Calificación del diseño	116
XII. Calificación de la instalación	117
XIII. Calificación operacional	118
XIV. Calificación del funcionamiento	120

LISTA DE SÍMBOLOS

Cp Y Cpk	Índices de capacidad
σ	La medida de la desviación estándar del universo.
CPU	Límite de confiabilidad superior
CPL	Límite de confiabilidad inferior
USL	Límite de especificación superior
LSL	Límite de especificación inferior
x	valor medio de la muestra
s	Desviación estándar de la muestra.
μm	Micrómetro
Bar	Medida de presión
ufc/placa/4h	Unidades formadores de colonias, por placa en 4 horas
ufc/m³	Unidades formadoras de colonias por centímetro cúbico.

GLOSARIO

BMP	Buenas Prácticas de Manufactura, o normas de correcta fabricación.
FDA	Food and Drog Administration, institución encargada de velar por que se cumplan las normas establecidas.
CALIFICACIÓN	Se refiere, esencialmente, al funcionamiento de la maquinaria, equipos y aparatos de laboratorio, en los cuales se ha de demostrar, experimentalmente y documentalmente que funcionan de acuerdo con el uso previsto.
VALIDACIÓN	Se refiere a procesos, sistemas y métodos.
ANOVA	En estadística , análisis de varianza -ANOVA, según terminología inglesa- es una colección de modelos estadísticos y sus procedimientos asociados. El análisis de varianza sirve para comparar si los valores de un conjunto de datos numéricos son significativamente distintos a los valores de otro o más conjuntos de datos.

SEIS SIGMA	Es implementación de calidad y estrategia de negocios que comenzó en 1980 en Motorota. Enfatizándose en reducir defectos, tiempo de ciclo con técnicas agresivas de trabajo.
CHAMPIONS:	Director de alto nivel, gerente que actúa como mentor y ayuda a los Black Belts.
<i>BLACK BELT</i>	Persona entrenada para ejecutar proyectos críticos, siempre conocido como un experto, agente de cambio
<i>GREEN BELT</i>	Persona entrenada para proveer asistencia técnica a la Black belt y/o tomar proyectos de menor impacto que los de un Black Belt, siempre conocido como un especialista o asociado,
ISHIKAWA	Diagrama pictórico que en la línea principal muestra las posibles variables que pueden afectar el proceso y dan una medida de salida.
PUNTOS CRÍTICOS	Parte de un elemento -de un equipo, máquina, sistema, proceso etc...- cuyo funcionamiento es crítico para obtener calidad

RESUMEN

El presente trabajo de graduación, contiene una investigación de los aspectos teóricos y metodológicos de la validación de procesos de manufactura, en el cual se plantean los principios de normas de calidad, diagramas, gráficas y ejemplos de la calificación de instalación, funcionamiento, equipo y operación del proceso. Esto se realizó con información bibliográfica.

Se hizo con el fin de poder generar un documento de importancia en la validación de procesos de manufactura. Realizar un procedimiento sencillo y eficaz que proporcione resultados adecuados al validar un proceso, ayudando al Ingeniero Químico a tener acceso a información actual, resumida y enfocada a un proceso de manufactura y poder detectar puntos de mejora.

Se incluye, además, un capítulo acerca de la validación de métodos, en el cual se describe la implementación de programas comerciales, para el cálculo del número de lotes aceptables para validar, dependiendo de la escala de producción de la industria, asimismo, es utilizable para la validación de procesos de manufactura.

OBJETIVOS

General

Proponer una metodología de la validación de procesos de manufactura.

Específicos

1. Que el ingeniero químico conozca la importancia de la validación en procesos de manufactura.
2. Realizar un procedimiento sencillo y eficaz que proporcione resultados adecuados al validar un proceso.
3. Definir puntos de mejora en la aplicación de esta metodología.

INTRODUCCIÓN

La validación es la demostración de que un proceso cumple con los requisitos de calidad establecidos, la cual incluye pasos generales, métodos y herramientas para la correcta fabricación de los productos, utilizando normas de calidad internacionales y comprobando que se aplican, correctamente, ya que, son la parte esencial de la validación.

Entre las herramientas utilizadas están las Buenas prácticas de manufactura (BPM) que son aspectos fundamentales de esta metodología, las cuales establecen que la calidad se crea durante el proceso de fabricación y no se controla. Existen cuatro tipos de validación, dependiendo el tiempo que se realice en relación con la producción, pueden ser prospectiva, concurrente, repetitiva - revalidación - y retrospectiva.

Durante la fase de desarrollo se lleva a cabo la validación prospectiva y es el resultado de un análisis del riesgo en el proceso de producción, está basada en un plan maestro, en donde se detallan y estudian, todos los pasos a realizar desde los lotes de producción a escala piloto hasta el primer lote de fabricación industrial, en esta fase se busca que lo desarrollado cumplan con las normativas BPM, este tipo de validación es esencial para asegurar la minimización de los riesgos de errores a nivel de producción industrial y por tanto aumentar la calidad y disminuir el costo de los procesos.

Existen, también, procesos de revalidación los cuales son necesarios en un proceso habitual de fabricación, cuando existen cambios debidos a componentes críticos - usualmente materias primas -, sustituciones de piezas críticas del equipo, cambio de instalaciones o en planta - usualmente locales o áreas de trabajo -, cambios en la escala de producción y tamaño del lote.

En Guatemala, hay áreas donde no es de exigencia legal la aplicación de normas de correcta fabricación, sin embargo, en empresas que si las utilizan ha quedado demostrado que es el mejor camino para alcanzar calidad y productividad.

Al empezar a desarrollar un proyecto, la validación es una fase esencial y, por lo tanto, se ha de estructurar un plan de validación, el cual es un documento básico de trabajo que debe prepararse en una primera etapa para llevar a cabo la validación y deberán incluirse los documentos necesarios para el desarrollo de las etapas de diseño, construcción, instalación, funcionamiento del equipo.

Como complemento de la presente guía se desarrolla un capítulo de validación de métodos, en el que se menciona la utilización de programas comerciales para facilitar el cálculo de la cantidad de lotes aceptables para poder validar un método, el cual es, también, aplicable a un proceso de manufactura.

1. ESTUDIO DE LA VALIDACIÓN

1.1 Historia de la validación

Estados Unidos fue el primer país donde la FDA (administración de alimentos y medicamentos) editó por primera vez una guía de fabricación de medicamentos y alimentos, las BPM (Buenas Prácticas de Manufactura) en el año 1963. Los antecedentes históricos se remontan a 1906, en que el Gobierno Americano confirma suposiciones que tenía, sobre alteraciones en el envasado de carnes y crea la FDA cuyo objetivo primordial es el control de los alimentos y los medicamentos.

Las intoxicaciones mortales por ingestión de un exilir de sulfanilamida con etilenglicol como excipiente determinan que en 1938 la FDA exija, en el acta correspondiente, el acondicionamiento de la seguridad del producto.

Se dictaminó acerca de la calidad pero no se investigó acerca de las razones que podían influir en la misma.

El impacto que tuvo la talidomida y las intoxicaciones provocadas por contaminación cruzada durante la fase de fabricación y acondicionamiento de penicilina y dietilestibestrol determinó que en 1962 el Congreso Americano

aprobara la enmienda KEFAUVER-HARRIS al acta de drogas y cosméticos de la FDA y se promovió las bases de las BMP.

Dado el interés e importancia la FDA, estableció en 1983 unas directrices de tipo informativo, más flexibles que una normativa legal, que orientan acerca de la validación de procesos en sentido general.

Se hizo inspecciones, a varias industrias confirmando que entre ellas no se cumplían con los requisitos mínimos de calidad.

Durante estas inspecciones, nació un nuevo vocabulario por personal de la FDA. Los términos protocolo, calificación y validación, se empezó a utilizar.

El concepto de validación se ha ido ampliando a lo largo de los últimos 22 años, y se ha convertido en un concepto a aplicar obligatoriamente en la fabricación de productos de calidad.

1.2 Validación

Es la obtención de pruebas con arreglo a las Normas de Correcta Fabricación, de que cualquier procedimiento, proceso, equipo, actividad o sistema, produce en realidad el resultado previsto. Se dice entonces que para

garantizar la calidad de un producto, es imprescindible seguir el cumplimiento de las BMP en todo el proceso.

Es establecer evidencia documentada que proporciona un alto grado de aseguramiento de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumpla con sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados.

Los tres componentes de ésta definición incluyen:

- Evidencia documentada
- Reproducibilidad
- Especificaciones y atributos de calidad predeterminados

1.2.1 Evidencia documentada

Incluye los experimentos, datos y resultados analíticos que apoyan la fórmula maestra, las especificaciones de producto en-proceso y terminado, y el proceso de fabricación aprobado.

1.2.2 Reproducibilidad

Se deben fabricar múltiples lotes (por lo menos tres, después de la normalización del proceso) de tamaño comercial para demostrar que el proceso es reproducible. En algunos casos se pueden necesitar corridas de proceso adicionales (por ejemplo, procesos complejos o extensos).

Los lotes realizados para la validación del proceso debe ser del mismo tamaño que los lotes previstos a escala industrial.

Si los lotes empleados para la validación están destinados a su venta o suministro, las condiciones de producción deben de cumplir plenamente las exigencias de las Normas de Correcta Fabricación, incluido el resultado satisfactorio del ejercicio de validación, y las de autorización de comercialización.

Los lotes seleccionados para la validación retrospectiva deben ser representativos de todos los lotes fabricados durante el periodo de revisión, incluidos los que no cumplan las especificaciones, y su número será suficiente para demostrar la regularidad del proceso. Quizá sea preciso efectuar ensayos adicionales en muestras conservadas para obtener la cantidad o el tipo de datos necesarios para validar el proceso retrospectivamente.

A efectos de validación retrospectiva, generalmente se examinan datos de entre 10 y 30 lotes consecutivos para evaluar la regularidad del proceso, pero en casos justificados se podrán examinar menos lotes.

Se demuestra reproducibilidad solamente demostrando que los lotes de validación cumplen con las especificaciones del producto

1.2.3 Especificaciones y atributos de calidad predeterminados

Los controles para producto en proceso y las especificaciones para el producto deben establecerse durante el desarrollo del proceso y producto.

Especificaciones, tales como dureza y tamaño de partícula etc., debe establecerse previo a la validación del proceso y debe incluirse en el protocolo de validación. El uso de corridas de desarrollo para establecer especificaciones y validar el proceso a menudo causa problemas.

1.3 Calificación y validación

1.3.1 Calificación de equipo

Se refiere esencialmente al funcionamiento de la maquinaria, equipos y aparatos de laboratorio, en los cuales se ha de demostrar experimental y documentalmente que funcionan de acuerdo con el uso previsto de diseño.

Para calificar un aparato, maquina o equipo, previamente se tiene que haber calibrado los instrumentos de medida.

1.3.2 Validación

Se refiere a procesos sistemas y métodos. Cuando se inicia un proceso es necesario, verificar que cumple con los requisitos de diseño y funcionamiento (procesos de esterilización, fabricación, de limpieza, métodos analíticos, sistemas de obtención de agua, tratamientos de aire etc.)

Se debe de considerar que todos los equipos, máquinas y aparatos de diversa índole, tiene incorporados elementos de medición, que controla su funcionalidad; balanzas, termómetros manómetros, rotámetros, vacunómetros etc.

1.4 Principios básicos de la validación

Los principios básicos de Garantía de Calidad, tienen como objetivo la obtención de un producto que cumpla con el uso previsto; que son los siguientes:

- Calidad, seguridad y eficacia, se debe diseñar y construir en el producto.
- La calidad no debe ser inspeccionada o ensayada solo en el producto final.
- Cada paso del proceso de manufactura se debe de controlar, para maximizar la probabilidad de que el producto acabado cumpla con las especificaciones de calidad y diseño.

Por lo tanto el proceso de validación es un elemento clave para asegurar que se cumpla los objetivos de Garantía de Calidad.

Por ello la validación debe servir como una garantía de calidad del equipo, procedimiento, procesos, material, actividad o sistema que intervenga en la fabricación del producto, que por lo tanto influye de forma muy directa en la calidad del mismo.

Debe demostrarse que el equipo, proceso, material, actividad o sistema es homogéneo, fiable y reproducible para conseguir que el producto cumpla las especificaciones establecidas dentro de unos intervalos definidos.

Esta demostración debe documentarse adecuadamente con las pruebas que se haya realizado y los datos que haya obtenido, según el protocolo de validación definido.

1.5 Consideraciones preliminares de la validación

La organización debe evaluar todos los factores que afectan la calidad del producto cuando se realiza el diseño y se estudia la validación del proceso.

Estos factores pueden variar considerablemente entre diferentes productos y tecnologías y pueden incluir, por ejemplo: especificaciones de los componentes, tratamiento de los equipos y control de proceso. No existe un método sencillo o general para la validación del proceso que sea apto para todos los casos. No obstante las actividades que se citan deben tomarse en cuenta en la mayor parte de los estudios de validación.

Durante los estudios de investigación y desarrollo, el producto debe definirse cuidadosamente en relación a sus características físicas, químicas y tecnológicas: Es importante trasladar las características del producto a las especificaciones como base para la descripción y control del producto.

La documentación de los cambios realizados durante el desarrollo, provee adecuada rastreabilidad, la cual puede ser utilizada para futuros problemas.

Debe considerarse todos los aspectos pertinentes del producto los cuales influyen sobre seguridad y eficacia tales como estabilidad, biodisponibilidad y fiabilidad de los procesos. Se han de establecer rangos o límites para cada característica. Estos rangos se han de expresar en términos fácilmente medibles.

La validez y aceptación de las especificaciones debe verificarse a través de los ensayos del producto y sobre bases científicas, durante las fases iniciales del desarrollo y producción.

Al haberse demostrado que las especificaciones son aceptables, es importante que cualquier cambio de ellas, este de acuerdo con los procedimientos de control de cambios.

1.6 Métodos estadísticos y herramientas para validación

1.6.1 Diseño de experimentos

Un experimento diseñado involucra cambiar a propósito una o más entradas y medir el efecto resultante en una o más salidas. Se pueden usar para obtener un entendimiento de los parámetros críticos de control.

1.6.2 Pruebas de hipótesis

Se puede utilizar para determinar si hay diferencias significativas en los atributos críticos de calidad (por ejemplo, potencia) entre múltiples lotes de producto (por ejemplo, los lotes de validación) por medio de comparar estadísticamente los promedios y las desviaciones estándar del (los) atributo(s) bajo evaluación

1.6.3 Estudio de capacidad

Mide la habilidad del proceso para cumplir consistentemente con las especificaciones. Es apropiado para características medibles en donde los fallos se deben a las variaciones y a condiciones fuera de objetivo

1.7 Organización

1.7.1 Elementos básicos para organizar con éxito un programa de validación.

1.7.1.1 Implicación de la dirección

La validación de instalaciones, equipos y procesos, tiene innumerables ventajas, es una tarea larga, laboriosa y tiene un coste evidente. Esto se debe comprender y asumir por la dirección, que debe brindar los medios y el apoyo necesarios para llevarla a cabo.

Así también se debe comprometer a todo el equipo de personas de los distintos departamentos para implicarlos y motivarlos en la realización de los trabajos de validación.

1.7.1.2 Creación de un comité de validación

Este puede ser integrado por los directivos siguientes:

- Director de Calidad
- Dirección de Ingeniería

- Dirección de la planta de producción
- Director técnico

Funciones principales del comité:

1. Planificar anualmente el programa de validación, con estimación aproximado de presupuesto y tiempo.
2. Lista de prioridades para la realización del programa
3. Aprobación de los miembros del equipo de validación de un proyecto de validación determinado.
4. Aprobación de cada uno de los proyectos de validación que presenta el equipo, con estimación de medios personales, económico y tiempo previsto.
5. Aprobación de los protocolos de un proceso de validación
6. Aprobación de cada una de las fases realizadas de un proyecto de validación que presentan los miembros del comité.
7. Aprobación del proyecto una vez terminado
8. Certificación de los procesos de validación por el responsable de calidad.

1.7.1.2 Formación de un equipo de trabajo multidisciplinar

Se debe formar un equipo de trabajo multidisciplinar, en el que cada uno aporte sus conocimientos e ideas y realice el trabajo según su especialidad.

La validación es un trabajo que debe realizarse en equipo, en él están implicados los departamentos de Ingeniería, Producción, Investigación y Desarrollo, Control de Calidad y Garantía de Calidad. El comité de validación aprobará a los miembros del equipo de validación que formará parte de un proyecto determinado; siendo los directores responsables de cada departamento, los que harán la propuesta correspondiente de los técnicos de su departamento.

Garantía de calidad, debe ser el líder y el responsable de coordinar el equipo de validación, Puede existir dentro de Garantía de Calidad o de Producción una sección responsable de Normativas y Validaciones que se realizarán en la Planta.

La organización general es responsabilidad de Garantía de Calidad, el conocimiento a fondo de equipos e instalaciones es de Ingeniería, el de los procesos es de producción, el de los controles es de control de Calidad, etc.

La validación es un trabajo de todos porque necesita del conocimiento de todos y es un beneficio para todos. En la tabla I, se detallan las responsabilidades específicas de cada departamento en relación al proceso de validación. Cada uno de los miembros del equipo de validación debe responsabilizarse directamente dentro del grupo de las tareas específicas que corresponden a su departamento.

Tabla I. Responsabilidades específicas de cada departamento dentro del ámbito de validación

INGENIERÍA	Instalaciones, calificaciones, equipos y sistemas de soporte, mantenimiento y certificación de la Planta.
INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO	Diseño, optimización y calificación del proceso de fabricación. Establecimiento de los límites y especificaciones e información sobre la fiabilidad del proceso.
PRODUCCIÓN	Funcionamiento y mantenimiento de la planta. Instalaciones, equipos y sistemas de soporte. Cumplimiento que los procesos de fabricación estén dentro de los límites diseñados y/o los requerimientos.
GARANTÍA DE CALIDAD	Aprobación de los protocolos de validación y dirección de la monitorización de los muestreos, ensayos y desafíos. Auditar los resultados del proceso de validación, que cumplan con los límites diseñados, especificaciones y/o requerimientos.

Debe de funcionar como un equipo y deben de estudiar los problemas que puedan aparecer conjuntamente, el especialista en el tema, debe solucionar el problema y por consiguiente optimizar el proceso de la validación,

se responsabilizará de implementarlo lo más pronto posible. El principal trabajo debe ser el proyecto de validación que se está realizando.

Los directores Generales o en su caso los Directores de la Planta, tienen un sentido práctico extraordinario. Su función es realizar proyectos rentables y en un mínimo tiempo, ya que estos pueden afectar al desarrollo de la compañía.

Desde el punto de vista de los autores, algunos Directores Generales, consideran la validación como un “diablo necesario” o como “un enemigo de la causa”. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el Director Técnico o el responsable de la Planta tiene la responsabilidad de la calidad. Por otra parte los técnicos que normalmente trabajan en el equipo de validación, Ingeniería, Investigación y Desarrollo, Garantía de calidad, tienen en general intereses individuales que no son los de la validación y no pueden dedicar muchas horas al proyecto de validación. Sin embargo los representantes de Garantía de calidad, al tener asumida su función como responsable de la calidad e integridad de todos los productos que se fabrican y salen al mercado, a menudo cuestionan lo que se está haciendo normalmente en la compañía, en los procesos de validación y dicen que lo que se ha realizado no es suficiente, precisamente lo opuesto a lo que puede haber dicho el responsable de la planta o algún otro miembro del equipo de validación.

Garantía de calidad ha de realizar su función y por ello aprobará todos los protocolos, así como el informe final de la validación e incluso se responsabiliza del certificado de la validación, se ha de resaltar también, que el responsable de garantía de calidad, dentro del equipo de validación estudia y

discutirá cada uno de los pasos del proceso con los demás miembros del grupo, de tal manera, que los acuerdos que se tomen durante del desarrollo de la validación tendrán que ser por unanimidad. Se debe de Recordar que de acuerdo con las BMP. "La calidad se crea durante el proceso de fabricación y no se controla". Resumiendo, el responsable de garantía de calidad, en el equipo de validación tiene dos funciones: colaborar con los otros miembros del equipo al estudio y realización del proceso de validación, responsabilizándose al mismo tiempo de las tareas específicas de garantía de calidad también actuar como gerente de que se cumplan la normativas de correcta fabricación, por lo que propondrá oficialmente que se firme por el responsable de calidad los informes pertinentes y el certificado final de la validación.

La validación dentro de la industria es un trabajo muy complejo y de gran responsabilidad y que es necesario, la creación de un equipo con personal técnico pluridisciplinar, en donde se sumen las capacidades intelectuales y profesionales de cada uno de los miembros con objeto de realizar un buen trabajo en el cual se considera una optimización.

2. METODOLOGÍA DE VALIDACIÓN

2.1 Métodos de validación

Actualmente se aceptan cuatro tipos de validación. Dependiendo del tiempo en el que se realiza en relación a la producción industrial, esta puede ser: prospectiva, concurrente, repetitiva (revalidación) y retrospectiva.

2.1.1 Prospectiva

La validación prospectiva se lleva a cabo durante la fase de desarrollo y es el resultado de un análisis del riesgo en el proceso de producción. Se basa en una planificación o Plan Maestro, en donde se detalla y estudia todos los pasos a realizar desde los lotes de producción a escala piloto, hasta el primer lote de fabricación industrial, se aplica por tanto a procesos nuevos.

La validación prospectiva de un proceso, conlleva, previamente a asegurar formalmente que las siguientes operaciones y procedimientos han sido terminados satisfactoriamente.

1. Las instalaciones y el equipo en el cual se realizará el proceso de validación cumple con los requerimientos de las Buenas Prácticas de Manufactura. A este estudio se denomina, calificación del diseño, calificación de la instalación y calificación funcional de la maquinaria.
2. Los operadores y supervisores, los cuales efectuarán y controlarán el proceso, deben de tener buena formación y entrenamiento adecuado.
3. El diseño, selección y optimización de la formula deben haber sido completadas.
4. Se tuvo que haber realizado satisfactoriamente la validación del proceso a nivel de Planta Piloto, identificándose los pasos críticos del proceso y se definiendo los límites de control de cada parámetro crítico.
5. Información técnica detallada del producto y del proceso de manufactura, incluyendo evidencia documentada de la estabilidad del producto.
6. Finalmente, como mínimo, haber realizado un ensayo de producción industrial (cambio de escala), demostrando que no hay desviaciones significativas en relación a las previstas, tanto al funcionamiento del proceso, como a las especificaciones del producto.

Se sugiere que en el primer lote de cambio de escala, se realice bajo la dirección de un responsable de Investigación y Desarrollo, el cual tuvo que haber realizado y estudiado en la Planta Piloto, los tres lotes que normalmente se preparan, para la documentación de Registro.

Asimismo en la validación prospectiva es de gran interés considerar los siguientes puntos.

1. Utilizar en cada uno de los lotes validados de planta piloto, diferentes lotes de principio activo y excipientes.
2. Utilizar el equipo e instalaciones definitivas, diseñadas y estudiadas para la fabricación del producto a escala industrial y que cumplan con las normativas de FDA y BMP.

En la práctica de validación prospectiva es conveniente realizarla con 2 lotes de producción industrial, mejor consecutivos, que demuestren por los resultados obtenidos que el proceso está dentro de los límites preestablecidos. Por ello en estos lotes industriales, se estudiarán en cada una de las fases del proceso de elaboración y acondicionamiento, las variables que puedan afectar a los parámetros críticos del proceso, por ejemplo; temperatura, tiempo de mezclado, granulación, velocidad, fuerza de compresión, etc. de acuerdo con el tipo de maquinaria y el producto que se fabrique.

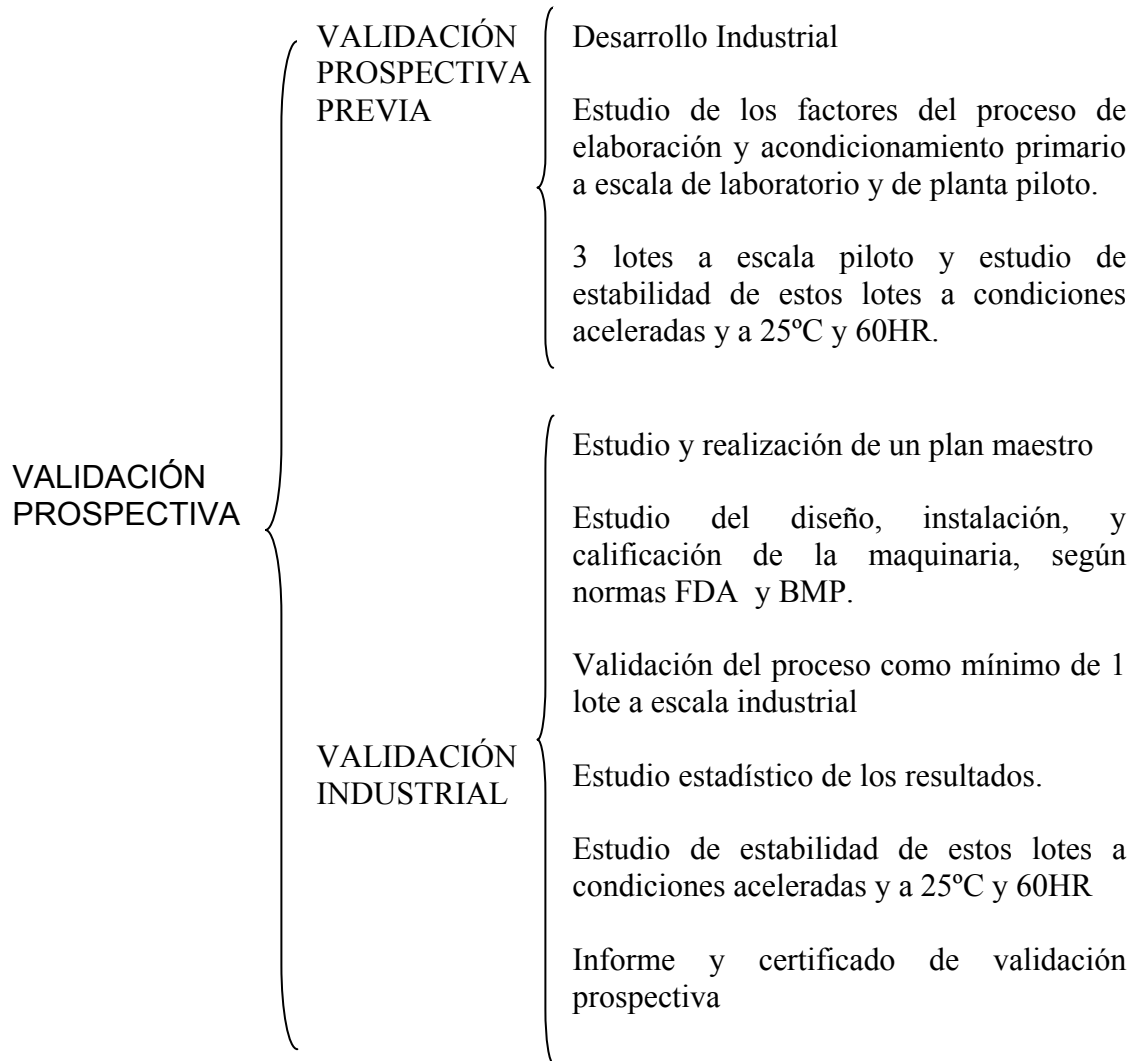
De esta manera se estudiará “el rango” de las variables críticas del proceso comprobando por ejemplo que los resultados obtenidos por la parte superior, media e inferior están dentro de los límites aceptados.

Si se detectan fallos durante alguno de los lotes de la validación prospectiva del proceso tanto a escala piloto como industrial, que no cumplan

con los requerimientos exigidos, se estudiarán por el equipo de validación y no se podrá continuar la validación, hasta que no estén solucionadas las causas. Si estos fallos, se producen en lotes posteriores a la validación prospectiva se tendrá que realizar una recalificación del proceso y subsiguiente revalidación, previo al estudio de estos fallos por el equipo de validación, mediante un análisis detallado de las variables críticas del proceso.

Realizada la validación prospectiva industrial, se hará al estudio estadístico de los resultados y suponiendo que son correctos, se emitirá por Garantía de Calidad el certificado de validación prospectiva. De esta forma, la validación es esencial para asegurar al máximo los riesgos de errores a nivel de producción industrial, y por tanto aumentar la calidad y disminuir el costo de los procesos. Esto se resume en la figura 1;

Figura 1. Validación prospectiva.



2.1.2 Concurrente

Se realiza cuando un producto se fabrica industrialmente para su salida comercial.

A partir de la validación prospectiva, se utiliza la información que se generó, al implementar el proceso a nivel industrial, para escribir la Documentación Maestra del protocolo de elaboración y acondicionamiento definitivos y por tanto, se preparara la salida comercial, realizando en los tres primeros lotes de fabricación industrial la validación concurrente, en la cual se realiza en cada uno de los pasos de la validación del proceso un estudio estadístico de los resultados de los parámetros críticos, en donde se ha de demostrar, la robustez, fiabilidad y consistencia del proceso de producción. Es decir, se ha de demostrar evidencia documentada que el proceso continúa estando controlado con los 3 primeros lotes de salida al mercado. Se resume de la siguiente manera:

1. Se realiza en los 3 primeros lotes de fabricación industrial que se comercializa.
2. Se estudia estadísticamente los resultados de los parámetros críticos del proceso de fabricación.
3. Se emite el informe y certificación de validación concurrente.

4. Se hace un estudio de estabilidad de los 3 lotes a condiciones aceleradas y condiciones normales según normas vigentes.
5. Se adjunta los resultados de los estudios de estabilidad al informe de validación
6. Se empezara el estudio de estabilidad de estos lotes, a condiciones aceleradas y normales (según normas vigentes), y servirán estos resultados, además de asegurar la calidad del producto con el tiempo, para complementar los exigencias del las autoridades sanitarias.

2.1.3 Revalidación

2.1.3.1 Revalidación por cambios

Es necesaria cuando en un proceso habitual de fabricación, existen cambios debidos a:

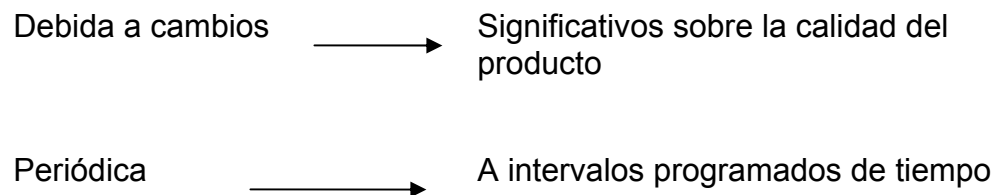
- Componentes críticos (usualmente materias primas)
- Sustituciones de piezas criticas del equipo
- Material de acondicionamiento primario que puede afectar la estabilidad del producto
- Las instalaciones y/o en la Planta (usualmente locales o lugar de desplazamiento)

- En el tamaño del lote (cambio de escala)
- Cambios en el proceso que pueden afectar la calidad del producto tiempo de mezcla, temperatura, tiempo de enfriamiento, etc.
- A desviaciones detectadas a nivel de resultados anómalos, de diversos lotes que no cumplen las especificaciones (incidencias, rechazos, reclamos del mercado, seguimiento de estabilidad etc.)

2.1.3.2 Revalidación periódica

Se realiza periódicamente si no ha habido cambios previamente, para asegurar la fiabilidad del proceso.

Figura 2. Categorías de revalidación



2.1.4 Retrospectiva

Es la validación que se realiza para un producto que ya se ha fabricando habitualmente, cuyo proceso no ha sufrido cambios que obliguen a su revalidación y que se efectúa a través del estudio y análisis de datos históricos del producto y de su proceso.

Este concepto es reconocido en las normas de la FDA, sobre Los principios generales de procesos de validación. Actualmente se esta introduciendo la “revalidación periódica” la cual es completa y fiable que la validación retrospectiva, ya que los datos históricos acumulados en un documento, servirán para el futuro y en tal caso, para mostrarlos en una inspección. En la revalidación periódica se conoce el presente del proceso y asegura el futuro.

Si se tiene actualizado el control de incidencias de un producto, de un proceso o de un sistema, se sabrá perfectamente la robustez y fiabilidad respectivas, y en este caso se actuará directamente sobre las incidencias detectadas.

2.2 Protocolo de validación

En el contexto de la validación, protocolo significa: un documento que da detalles de las partes críticas del proceso de fabricación o del funcionamiento

del equipo o sistema, de los parámetros que deben medirse, y sus límites permitidos de variabilidad y de la manera en la cual el sistema debe ser probado.

En cada una de las fases de la validación, que son; calificación del diseño, Calificación de la instalación; calificación operacional y calificación del proceso, se deben estudiar las actividades fundamentales que regulan el desarrollo de cada fase.

En los protocolos de validación del proceso, se debe de introducir la certificación de la calificación del equipo y calificación de la instalación. Los protocolos deben cubrir por ejemplo límites aceptables para los factores operacionales del equipo (Ej: Número de revoluciones por minuto de un mezclador, velocidad de alimentación de molino) u los procedimientos de muestreo de las mezclas y de los granulados, graneles etc. Asimismo, se deben describir las especificaciones y métodos de ensayo de los principios activos, tamaño de partículas y densidad aparente.

Se deben exponer los criterios de aceptación de resultados basándose en los ensayos e información facilitada por la validación del proceso en Planta Piloto y en los ensayos de cambio de escala.

Si fuera necesario, después de los resultados hallados en el proceso de validación, el equipo, el proceso de fabricación, los tiempos de mezcla, etc., pueden cambiarse con el fin de conseguir que los parámetros estén dentro de

los límites preestablecidos. Debe existir un documento donde se haga un razonamiento de los cambios realizados durante la validación.

A continuación se resume el contenido de un protocolo de validación del proceso de fabricación. En el APÉNDICE 1 se ejemplifica un protocolo de validación.

Contenido de un protocolo de validación del proceso de fabricación

- Título y número
- Introducción y objetivos
- Descripción del proceso y de los equipos
- Certificados de la calificación de la instalación y de la calificación del sistema o equipo
- Actividades de la realización (ejemplo: procedimiento de control de proceso/incidencias, procedimiento de muestreo, métodos de ensayo, tiempos de mezcla, etc.)
- Fechas de realización
- Personal y responsabilidades
- Datos estadísticos
- Límites de aceptación
- Resultado e informes
- Archivo y retención de datos
- Anexos y apéndices

2.3 Planificación de los estudios de validación

La empresa, debe hacer que se cumplan las Normas de Correcta Fabricación, ya que es exigencia legal y porque se ha demostrado que es el mejor camino par alcanzar la Calidad-Productividad.

Por ello, la aplicación de la validación, como parte de las Buenas prácticas de manufactura, debe ser preocupación fundamental en la planificación anual del Área de Fabricación ya que la validación/revalidación, ha de ser/es un camino constante para mejorar la calidad y productividad de cada una de las especialidades que se fabrican en la Planta Industrial.

Planificar quiere decir, que se ha de realizar un estudio que abarcará diversos aspectos, por ejemplo:

- Prioridad de los productos y/o sistemas a validar/revalidar.
- Capacidad de personal
- Estudio económico pormenorizado de cada proyecto
- Tiempo
- Fases a desarrollar en la validación industrial
- Puntos de mejora
- Documentación básica de cada una de las fases
- Programa de validación de un nuevo producto.

El Comité de validación, responsabilizara al equipo de validación a través del coordinador, la planificación anual de la validación de los nuevos proyectos de proceso, productos y sistemas de Área de Fabricación.

2.4 Prioridad De los productos y/o sistemas a validar

2.4.1 Nuevos productos que han de salir al mercado

Tendrán una prioridad absoluta. Además esta prioridad viene determinada por un impositivo legal. Se hará una validación prospectiva.

2.4.2 Productos o sistemas que no han sido validados

Se tendrá en cuenta para la clasificación: La complejidad del proceso de fabricación, así como la posible toxicidad que pudiera existir en caso de incidencias.

Los sistemas, serán prioritarios, por delante de cualquier otra consideración. La validación del sistema de producción, de agua purificada, y productos que presentan a menudo incidencias.

2.4.3 Productos y/o sistemas validados

2.4.3.1 Revalidación

Cuando existen cambios, por componentes críticos, instalaciones, piezas críticas del equipo, tamaño de lote y desviaciones de lotes que no cumplen especificaciones.

Se tendrá que ponderar la importancia, sin embargo si existe el peligro de que no se cumplan las especificaciones, la Revalidación ha de ser prioritaria, igual que los nuevos productos que han de salir al mercado, sin embargo atendiendo a la causa que obliga a efectuar la Revalidación, la validación será mecho más sencilla, pudiéndonos ahorrar en su desarrollo algunas fases de la validación.

2.4.3.2 Revalidación periódica

Se aconseja que los productos y/o sistemas validados, aunque no presenten variaciones de sus límites específicos o cambios con el tiempo, si se debe de revalidar. En este caso se le llamará Revalidación periódica, la cual en general podrá ser más sencilla que una validación prospectiva. La periodicidad de esta revalidación, vendrá determinada por la experiencia de cada proceso o sistema.

Se podría aceptar como máximo un periodo de 5 años para cada revalidación periódica, el cual debe coincidir con las exigencias de las autoridades sanitarias, para la “validación de la documentación de Registro”, en donde de acuerdo con la legislación vigente, se presenta nueva documentación de Registro, actualizada de acuerdo con los cambios realizados, mejoras y con los últimos adelantos tecnológicos incorporados.

De tal manera que en esta tipo de validación se aplicará una optimización de los procesos y la reingeniería, con el objetivo, de mejorar el proceso no sólo desde un punto de vista de Calidad-Productividad, sino de cumplimiento con las exigencias de calidad que hayan podido aparecer en las especificaciones vigentes o en nuevos suplementos, así como con las exigencias de las autoridades sanitarias.

2.5 Capacidad del personal

En este apartado, se tendrá que estudiar y ponderar minuciosamente las horas del personal debido a cada proyecto de validación, con objeto de no llegar a una sobresaturación del proyectos, con el perjuicio, que esto podría ocasionar, no solo en el tiempo previsto para cada proyecto, sino en la calidad de la motivación del personal.

Por ello el equipo de validación, en su caso propondrá al Comité de validación, ayudas externas que pueden ser consultores, técnicos, mecánicos,

etc. Para un proyecto determinado, se aconseja que las ayudas externas, trabajen conjuntamente con el equipo de validación formado para cada proyecto.

Otro factor a tener en cuenta dentro del estudio de la capacidad del personal, será no sólo en relación al número de personas del Área de Fabricación que se necesitan para cada proyecto, sino también la calificación de su formación.

2.6 Estudios económicos pormenorizados de cada proyecto

A partir de las horas necesarias de personal para cada proyecto, y estimadas por cada una de las fases del proceso/sistema de validación, se le sumarán si es necesario el precio de las ayudas externas.

Si se trata de una validación concurrente, revalidación o revalidación periódica se debe tener en cuenta que en este estudio ha de haber un apartado para posibles cambios, de elementos y/o cambios que puedan realizarse dentro de la validación. En verdad es muy difícil, saber a priori con exactitud estos gastos. Sin embargo, si ha de hacer una valoración aproximada, de acuerdo con la experiencia acumulada por el grupo de validación.

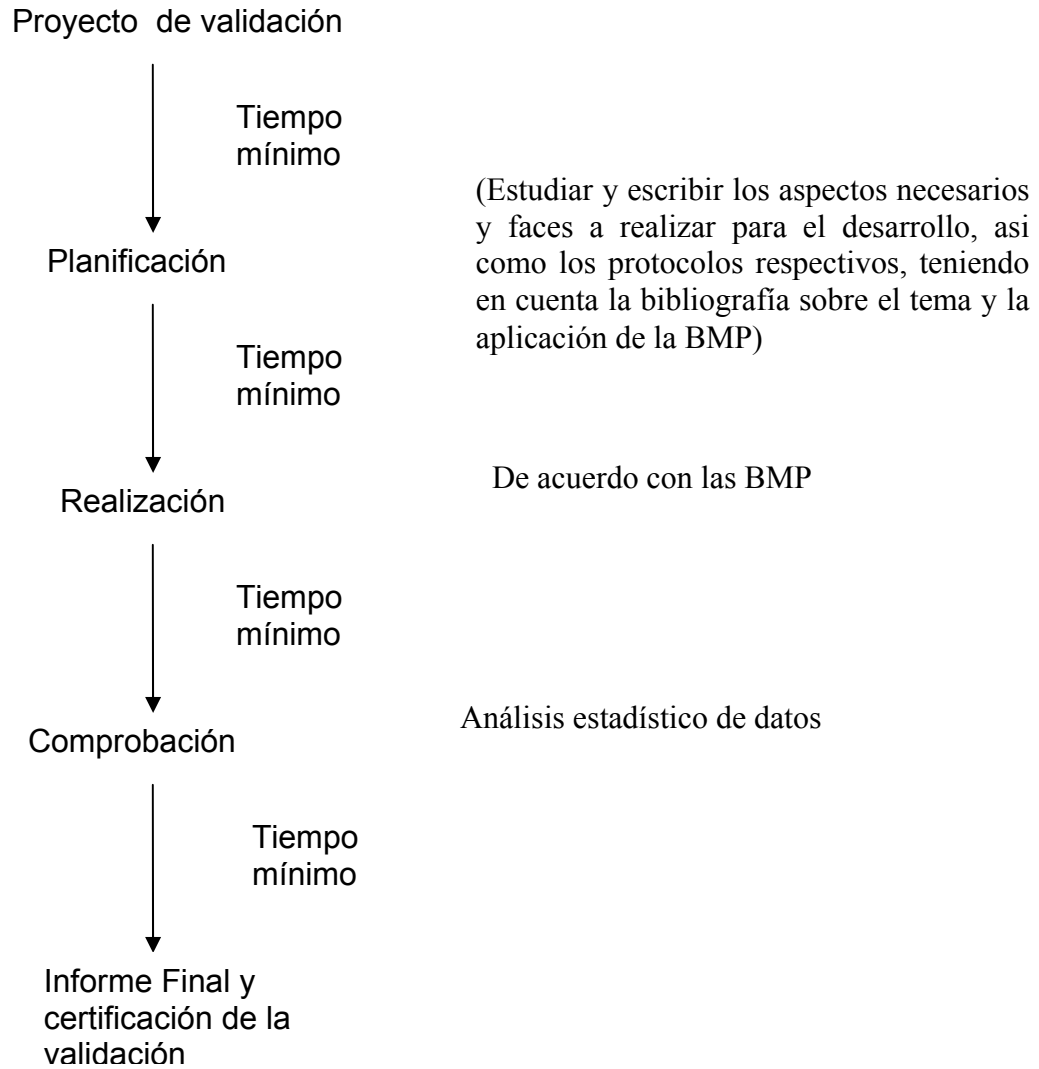
En el caso de una validación prospectiva, es decir, por ejemplo: con nuevos productos que han de salir al mercado, el estudio económico debe ser

más fácil, sin dejar de ser complejo ya que se conoce exactamente el coste de cada una de las fases de la validación, en el caso, que se trate de nueva sustancia y nuevo equipo.

2.7 Tiempo

Es un factor de calidad y competitividad esencial. La duración de un proyecto, puede o no llevar al éxito a la empresa. Aunque el proyecto se hiciera correctamente en cada una de sus fases fracasará, si el tiempo no estuviera dentro de los límites aceptados por el comité de dirección. Como se muestra en la Figura 3.

Figura 3. El tiempo



Tiempo mínimo: Estudio de la optimización de los recursos aplicados a cada una de las etapas.

3. VALIDACIÓN DE PROCESOS DE MANUFACTURA

3.1 Fases a desarrollar en la validación industrial

A continuación se resume de acuerdo con la FDA las fases a desarrollar en una validación de un nuevo producto o bien en una validación concurrente de un producto que no haya sido validado previamente.

1. Plan maestro de validación
2. Calificación del diseño
3. Calificación de la instalación
4. Calificación operacional
5. Calificación funcional
6. Informe y certificado final de la validación.

El concepto Calificación del Mantenimiento como una fase de la validación, la cual vendrá después de la fase de calificación funcional, e incluso después de emitido el informe y certificado de validación, se considera que la calificación del mantenimiento, es inherente a una actividad dinámica, desde el momento en que el proceso está plenamente implantado y validado y durante su periodo de utilización. De esta manera se tendrá la trazabilidad del proceso en cualquier momento mediante una evidencia documentada que el proceso ha estado y está operando dentro de sus

límites aprobados y que el producto que se obtiene cumple constantemente con las especificaciones de diseño.

Para ello, en general se debe tener documentada, la trazabilidad del equipo utilizado, los operarios implicados y la función que realizan, la versión exacta del proceso utilizado, los lotes producidos y los resultados que demuestren que el proceso funciona bajo control. Además la documentación de la Calificación del Mantenimiento, debe contener los cambios que han ocurrido tanto en la metódica del proceso, así como en los programas de mantenimiento, las modificaciones de pequeños cambios en maquinaria, etc. También las incidencias que han ocurrido y el estudio realizado para solucionarlas. De tal manera que es una documentación que permite tener al día la confiabilidad o capacidad del proceso.

Por ello, se podrá considerar, que las empresas que tengan implantada esta fase de Calificación de Mantenimiento, no será necesario hacer ninguna revalidación, ya que el proceso está constantemente validado.

3.2. Plan maestro de validación

Al empezar a desarrollar un proyecto, la validación es una fase esencial y por lo tanto se ha de estructurar el plan de validación, llamado a menudo “PLAN MAESTRO DE LA VALIDACIÓN”, en donde se incluyen todas las fases del diseño, construcción, instalación, operación y funcionamiento. Este plan maestro de validación, también se llevara a término cuando se haya de validar

un sistema o proceso en funcionamiento, si bien en este caso se podría ahorrar algunos pasos.

En la fase inicial del diseño, se prepara la primera versión del plan maestro de validación, Se nombra el equipo de personas necesario para desarrollar todo el proyecto. Se incluirán en general técnicos representativos, de Investigación y desarrollo, producción, ingeniería y garantía de calidad. El Plan Maestro de Validación describe los propósitos para alcanzar el objetivo (actividades y estrategias). Es recomendable que el Plan sea aprobado por Dirección General.

Desde un punto de vista conceptual, el plan maestro de validación contempla inicialmente todos los documentos necesarios para el desarrollo de las fases siguientes de la validación. Es decir:

- Calificación del diseño
- Calificación de la Instalaciones
- Calificación operacional
- Calificación funcional.

Asimismo se estudia la implantación y calificación de un programa de mantenimiento del sistema, limpieza, sanitización y control de cambios.

Por consiguiente, “Es el documento básico de trabajo, que debe prepararse en una primera etapa para llevar a cabo la validación y deberán incluirse los documentos necesarios para el desarrollo de las etapas de diseño, construcción, instalación, puesta en marcha del equipo y funcionamiento”. Un ejemplo típico para preparar el Plan Maestro de validación se puede observar en la siguiente lista:

1. Aprobación
2. Introducción
3. Alcance
4. Glosario de los términos
5. Diseño
6. Calificación de las materias primas
7. Clasificación del espacio y del tipo de salas (aire, temperatura, humedad)
8. Descripción del proceso
9. Descripción del equipo y complementos
10. Archivo histórico del equipo
11. Documentación de la instalación y construcción
12. Descripción de los protocolos
13. Lista de procedimientos estándar
14. Programa del Plan de Validación
15. Requerimientos de los protocolos de validación
16. Programa de monitorización del medio ambiente
17. Procedimientos de ensayos analíticos
18. Programa de calibración
19. Programa de formación
20. Programa de mantenimiento preventivo
21. Programa de control de cambios
22. Programa de control de la documentación

23. Personal clave en el funcionamiento del sistema o del proceso
24. Lista del equipo a calificar
25. Protocolo del proceso de validación
26. Procedimientos de fabricación

Algunos puntos a considerar son:

- Es un documento vivo durante el proceso de validación. Todos los cambios deben ser escritos y debidamente justificados, por lo cual a medida que avance el desarrollo de la validación, tendremos distintas ediciones.
- Es un documento que se expone a los inspectores de Sanidad, en sus visitas de Inspección de BMP o bien si se considera deseable revisar este documento en la fase inicial con las autoridades sanitarias para exponer el Plan, lo cual puede ser muy útil.
- Es un documento que puede suministrar el departamento de registro de la empresa y sea útil para el registro de una determinada especialidad.

3. 3 Calificación

3.3.1 Calificación del diseño

En la fase de diseño conceptual, se ha de hacer un exhaustivo estudio bibliográfico y práctico, visitando diversas instalaciones y comprobando su idoneidad.

En el protocolo se definen los requerimientos del proceso, las especificaciones y la descripción de los equipos. Posteriormente en el diseño preliminar y detallado, que se puede definir como la ingeniería de detalle, se describe el sistema, los equipos, la construcción y consideraciones sobre el modo de operar. VER APÉNDICE 2

Es el paso previo a la adquisición del equipo. Consiste en establecer por escrito las características técnicas del aparato para que se adapte a la precisión de la medida a efectuar, con la fiabilidad requerida. Existen en el mercado equipos de marcas de renombre que no cumplen la precisión, rango de medida, etc., que se exige como pruebas de calibración de dicho equipo. La medida puede ser rápida y computarizada. Pero no homologable. Establecer en número de cifras decimales que necesitamos en la medida, para calcular con los decimales requeridos un resultado, debería ser la practica habitual. Considerar el rango operativo de un equipo, o de uno de sus componentes, es otro de los parámetros a fijar; debe cubrir por lo menos, las necesidades actuales del

laboratorio, sin descuidar que una relativamente pequeña inversión adicional puede alargar la vida y ampliar las aplicaciones futuras del equipo.

En esta era informática, se deben tomar en cuenta los programas bibliotecas y bases de datos informáticas, que puedan de ser necesaria en una primera fase de familiarización con el instrumento, pero que sin duda ayudaran en tareas futuras.

Verificar los patrones de calibración que serán necesarios para mantener el equipo o instrumento en estado de calibración, su coste y disponibilidad. De otra forma su equipo no podrá usarse en un breve espacio de tiempo.

Debe comprobarse que adquirimos el equipo a un fabricante solvente, que nos proporcionará accesorios y actualizaciones en los años venideros. No olviden considerar la solvencia del distribuidor, y los años que lleva en el mercado, así como obtener de compañeros o empresas información sobre el servicio técnico, su velocidad de respuesta, y el coste de mantenimiento del equipo. Adquirir equipos de un fabricante del que ya existen otros aparatos en el laboratorio puede ser una opción válida, se estamos satisfechos con su servicio. Considerar siempre que la instalación del equipo adquirido requerirá de una formación de nuestro personal, que preferiblemente debe ir a cargo del vendedor – englobada en el precio, si es posible – y que incluirá en el empleo de técnicas o accesorios no usados hasta la fecha en nuestro laboratorio.

Obtener del suministrador una lista de los servicios que el equipo necesite enchufes, aire a presión, gas inerte, disolventes especiales, y los detalles de conexiones especiales.

No olvidar que el fabricante deber proporcionar unas instrucciones de funcionamiento y mantenimiento en propio idioma, las requieren los sistemas de calidad, y hacerlas producir puede suponer una importante inversión adicional. Ya hemos definido por escrito lo que necesitamos, los valores requeridos y los accesorios.

Seleccionados los equipos que satisfacen nuestras expectativas, debemos realizar una evaluación: como el equipo perfecto no existe, la compra se decide sobre la base de algún sistema de puntuación. Es conveniente incluir en el contrato de compra las características del equipo y a ser posible, una fecha de entrega para algunos aparatos críticos, una penalización por retrasos es casi una necesidad.

3.3.2 Calificación de la instalación

El protocolo de calificación de la instalación, incluye documentación completa de la instalación con características técnicas detalladas de los principales componentes. Comprende una inspección física para asegurarse de que el sistema cumple con los dibujos y esquemas diseñados.

Se debe preparar una lista del equipo con informaciones técnicas y operaciones de cada componente (bombas, válvulas, intercambiadores de calor, etc.), incluyendo en ella el nombre, modelo y características de su trabajo.

En la práctica es el fabricante de la instalación quien hace esa lista y mantenimiento comprueba todo el equipo. Algunos de los elementos de esta ejecución serán:

- Revisión de la documentación de la instalación, facilitada por los fabricantes (vendedores)
- Inspección de la unidad y de la información requerida para el protocolo
- Controlar las modificaciones y registrarlas
- Controlar los certificados de los materiales
- Controlar los certificados de calibración
- Controlar el manual de soldaduras
- Controlar los certificados de análisis que han sido suministrados y que cumplen con las especificaciones
- Controlar las etiquetas de todo el equipo
- Controlar que todas las conexiones sean adecuadas y los componentes sean los requeridos

Todas las discrepancias deben ser descritas, justificadas y consideradas, antes de la certificación. El nivel de calificación de instalación necesario a realizar por cada compañía puede ser inferior si el sistema ha sido ensayado en otras industrias y los proveedores suministran la documentación pertinente.

La instalación inicial es primordial para asegurar la vida del equipo: no debe aceptarse entregas parciales y caso de no proporcionarla el instalador es conveniente tener a mano una lista de verificación que permita comprobar que una vez instalado el equipo cumple con todas las características técnicas

incluidas en el contrato en las especificaciones del fabricante Se asigna a un técnico para que permanezca junto al instalador durante todo el proceso. Se debe observar como manipula el instrumento el instalador su habilidad puede indicarle su mayor o menor experiencia y proporcionarle la confianza en que todo le ira bien.

Probar todas las pantallas y los menús del software proporcionado puede haber una instalación defectuosa que más adelante anule horas de trabajo, no debe incomodarnos exigir o reclamar es nuestro derecho como compradores. Algunas empresas de instrumentación proporcionan un patrón de calibración o más propiamente de verificación que permite mediante los resultados asegurar que el sistema completo funciona satisfactoriamente, si no existe dicho patrón debe probar el aparato con una de sus muestras habituales. Compruebe el tiempo transcurrido en general se pactan unas horas de formación.

Registre las horas de formación y el personal que ha asistido, así dispondrá de un registro de capacitación que le ayudara a seleccionar al personal cuando deba de determinar un parámetro de dicho equipo. Dicha capacitación puede ampliarse posteriormente mediante la formación interna que puede impartir el técnico responsable del equipo.

Registre los datos de cada componente del equipo o sistema marca modelo, numero de serie, modificación o versión de programa etc. Incluya el equipo en la lista de calibración encargue (si no dispone de ellos) patrones de referencia y fije una periodicidad para la calibración, en función de las partes móviles del equipo e instrucciones del fabricante.EJEMPLO DE INFORME PARA LA CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN (VER APÉNDICE 3)

3.3.2.1 Información general del equipo

- Descripción del equipo: planos, esquemas y medidas
- Características del equipo: listado de componentes (bombas, válvulas, conexiones,...), localización, fabricante, marca, modelo, nº serie, etc.
- Especificaciones del fabricante.
- Materiales del equipo en contacto con el producto: certificación y compatibilidad con los productos.
- Materiales del equipo que no entran en contacto con el producto: **instrumentos críticos** (tipo, fabricante, equipo, localización, certificado calibración, Procedimiento de calibración) y **no críticos** (ídem).
- Esquema, planos de las instalaciones (eléctrica, mecánica,...).
- Productos para la limpieza, certificación de origen y comprobación analítica.
- Listado de software asociado a la instalación y localización en archivos.
- Relación cambios introducidos en el sistema.

3.3.2.2 Conexiones necesarias: fluidos y energías

Localización y características a conocer: fuente, presión, calidad y capacidad del vapor, agua, aire comprimido, electricidad, vacío, nitrógeno, extractores de polvo, sistemas de acondicionamiento de aire...

3.3.2.3 Documentación

- Manual operación.
- Lista de referencias de los documentos técnicos.
- Procedimiento de instalación, Procedimiento de mantenimiento preventivo (listas de recambios, Procedimiento de sustitución piezas),
- Sanitización (limpieza, productos, desinfección,...).
- Lista y referencias de los Procedimiento de mantenimiento.
- Los procedimientos normalizados de trabajo estrictamente no son parte de la secuencia de validación. Son una parte importante para la correcta y consistente funcionalidad del equipo.
- Estos procedimientos deberían formar la base de las calificaciones operacionales y validación, se deben redactar en base a la documentación del proveedor si no se ha hecho ya en al fase calificación de diseño. Los Procedimientos deben contener considerables detalles y su preparación requerirá una extrema minuciosidad y rigor.

3.3.2.4 Controles específicos

3.3.2.4.1 Controles de calibración o de contrastación.

Conformidad demostrada con patrones certificados o patrones de control. La calibración demuestra que una medida o dispositivo sensor produce los resultados deseados entre los límites especificados comparados frente a un patrón dentro de un intervalo de medida adecuado. Todos los elementos críticos

para el proceso de validación deben ser calibrados. Los patrones de calibración usados deben compararse frente a patrones certificados. Debe mantenerse un archivo documentado de los patrones que incluirá: nombre del instrumento, número identificación, localización, procedimiento de calibración, intervalo de incertidumbre, fecha de calibración inicial, intervalo de recalibración y control del instrumento usado para realizar la calibración.

3.3.2.4.2 Controles de conformidad

1. conformidad con planos y documentos contractuales
2. emplazamiento, dimensiones de los instrumentos (tolvas, mandos de control,...)
3. naturaleza de los materiales: certificados de análisis
4. detalles técnicos: pendientes de tuberías, soldaduras, conexiones, etc.
5. identificación de equipos, componentes, redes de fluidos
6. controles eléctricos y neumáticos
7. sincronización de bucles de instrumentación
8. conexiones con otros servicios

Las modificaciones o discrepancias que se detecten deberán registrarse y ser descritas, justificadas y consideradas antes de la certificación, e incluso deberá llevar a revisar la calificación de instalación u operacional previas.

3.3.2.4.3 Certificado de aceptación de la instalación

(Firmado por fabricante y comprador).

3.3 3 Calificación operacional

El protocolo de la calificación operacional contiene el plan y los detalles de los procedimientos para verificar el sistema o proceso. En realidad su ejecución es una verificación documentada de que el sistema o subsistemas funcionan de acuerdo con lo previsto.

Los criterios de aceptación necesitan ser definidos claramente. Algunos elementos de ejecución serán:

- Revisión de la documentación de los suministradores para las instalaciones de funcionamiento y procedimientos a ensayar
- Asegurar que todos los documentos a utilizar para la ejecución del protocolo son efectivos y/o se han añadido suplementos.
- Asegurar que los equipos funcionen de acuerdo con los procedimientos escritos.
- Asegurar que todas las alarmas y controles funcionan
- Asegurar que todos los certificados de análisis o certificados de conformidad han sido suministrados, sobre los ensayos del equipo y que estos ensayos cumplan con las especificaciones
- Asegurar que todos los ensayos de funcionamiento cumplen con los criterios definidos de aceptación
- Asegurar que el equipo puede limpiarse adecuadamente.
- Comprobar el manual de vigilancia del sistema o equipo y asegurar que todas las alarmas y controles funcionan.

- Cualquier discrepancia debe estar descrita, justificada y considerada antes de la certificación

Ejemplo de informe para la calificación operacional

Los apartados que incluirá son:

- 1.- PROCEDIMIENTOS APLICABLES
- 2.- LISTA DE PRODUCTOS CON QUE SE UTILIZARÁ EL EQUIPO
- 3.- DESCRIPCIÓN DEL PROCESO
- 4.- VARIABLES CLAVES DEL PROCESO
- 5.- EQUIPO AUXILIAR NECESARIO PARA REALIZAR LAS PRUEBAS
- 6.- CALIBRACIÓN DE LOS INSTRUMENTOS o certificado de calibración
- 7.- CALIBRACIÓN DEL EQUIPO auxiliar o certificado de calibración
- 8.- VARIABLES DEL PROCESO A CONTROLAR; objetivo, criterios aceptación (valores recomendados), procedimientos
- 9.- PRUEBAS DE VALIDACIÓN: tres pruebas con placebo en condiciones más adversas dentro de las condiciones de trabajo normales (carga máxima, mínima exposición, vibración ...) demostrarán que el proceso es reproducible y homogéneo. (VER EJEMPLO EN APÉNDICE. 4)

3.3.4 Calificación funcional

Esta etapa es la verificación de la consistencia y la fiabilidad del proceso de fabricación, de los procedimientos de limpieza de los equipos, de la obtención del agua, de la calidad del aire y otros servicios. Debe estar

documentado y referenciado a los métodos de ensayo requerimientos de muestreo y los procedimientos estándar operacionales. Los ensayos pueden ser físicos, químicos y microbiológicos por consiguiente antes de realizar la calificación de funcionamiento se debe comprobar lo siguiente: (VER EJEMPLO EN APÉNDICE. 5)

- La finalización de la calificación operacional y de la instalación
- Procedimientos de fabricación y funcionamiento
- Procedimientos de mantenimiento
- Métodos de ensayo
- Especificaciones
- Procedimientos de muestreo
- Procedimiento de muestreo
- Procedimiento de limpieza
- Procedimiento de calibración
- Procedimiento de sanitización

Es importante que el equipo técnico haya recibido entrenamiento y documentación sobre los procedimientos que ellos utilizaran en la ejecución de la calificación del funcionamiento.

Cualquier resultado que pueda influir en la calidad del producto o en la integridad del proceso debe ser estudiado y si es necesario repetir la validación Para completar la calificación al menos tres lotes consecutivos de producto deben cumplir plenamente las especificaciones y no debe haber ninguna desviación significativa del proceso.

3.4 Informe y certificado de la validación

El informe de validación es el documento que resume:

- El fundamento y aplicabilidad del método
- Los instrumentos o sistemas analíticos empleados
- Los reactivos preparados
- Los resultados del ensayo de adecuación del sistema
- Los datos de muestra y patrón o patrones
- Los resultados calculados
- Las graficas patrón y las derivadas del tratamiento de los datos
- Y la decisión sobre el método sobre la base de la evidencia objetiva reunida
- Mención específica a cualquier modificación o ajuste que se haya realizado así como justificación
- Contiene una referencia al nombre o código del método de análisis un resumen de la aplicabilidad del método a productos puros o en mezcla la referencia o identificación de los patrones empleados, de todos los registros gráficos los cálculos de los resultados y los valores de la muestra derivados de interpolación o mediante cálculos según la ecuación de la recta o curva obtenidas.
- Termina con unas conclusiones y la firma y la fecha de la persona que realizó el estudio.

El director del laboratorio debe tomar una decisión sobre si se acepta o no, se firma y fecha el informe de validación. Incluye también una mención a

la causa o las causas que originaria una posible revalidación del método del análisis en el futuro. Es conveniente que se añada una historia que reúna las revalidaciones y sus causas y anexe los nuevos datos. Se registra también el empleo de nuevos aparatos para el mismo método, sustitución de reactivos y soportes analíticos por otros de mejor calidad y los resultados fuera de especificaciones obtenidas que indicarán las posibles causas detectadas y las muestras en que se produjeron.

A continuación los resultados de este informe, se añadirán a la documentación del plan maestro de validación, en donde se resumen todos los resultados obtenidos a lo largo del proceso de validación ya que se ha dicho que es un documento fundamental a presentar a las autoridades sanitarias. Se debe tener en cuenta, que en este caso será la última edición de esta documentación. Finalmente se incluirá a esta última edición del plan maestro el informe y el certificado final de aceptación de la validación.

3.5 Documentación básica para cada una de las fases

A partir del protocolo de cada una de las fases se definen cada una de las actividades a realizar. El desarrollo de cada actividad se estima un tiempo de realización de tal manera que se confecciona el programa de cada una de las fases.

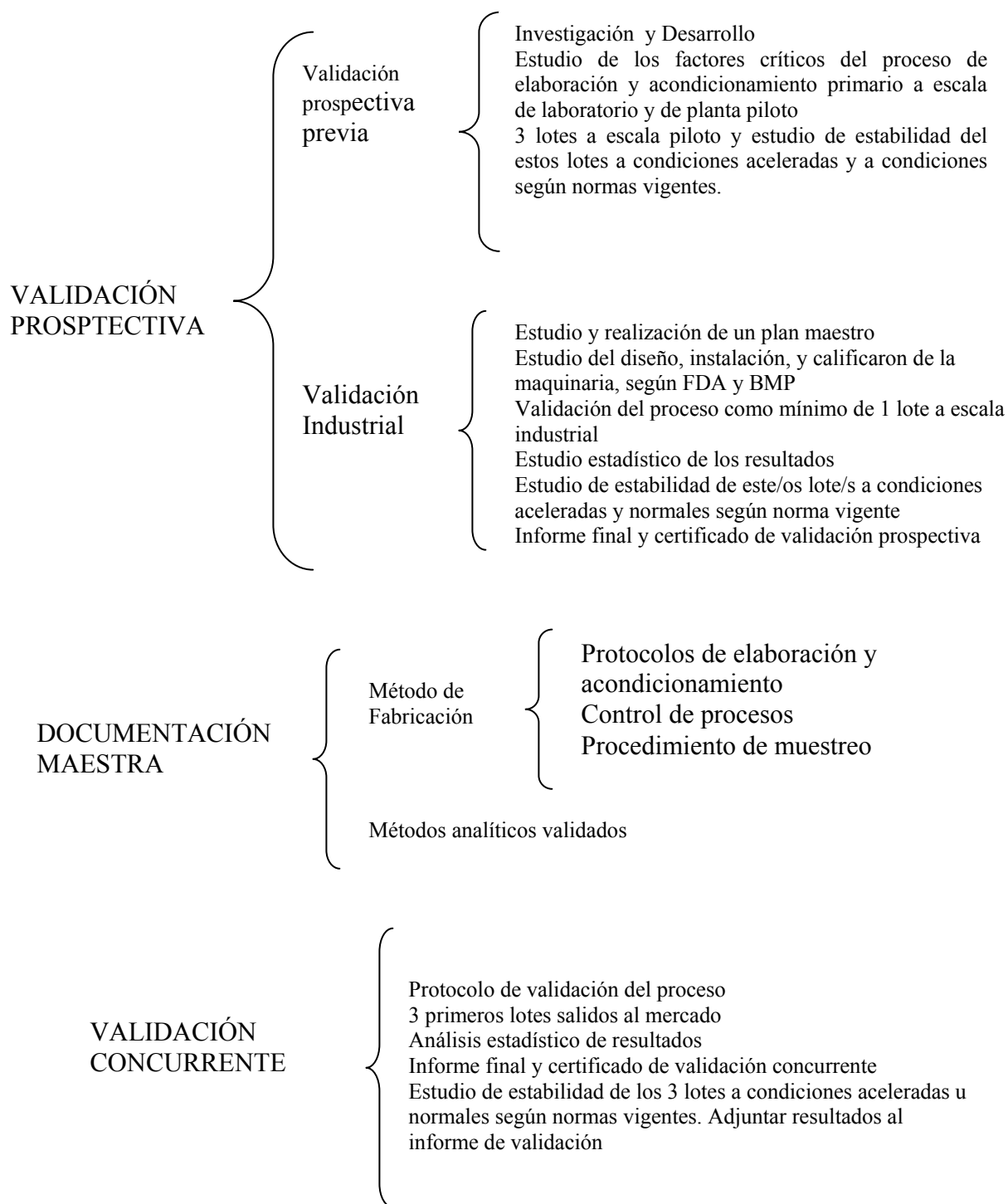
Es evidente que las actividades a desarrollar en cada fase dependerá del tipo de producto que se valide, o bien del sistema, equipo, máquina etc. Sin

embargo en este capítulo la documentación que se va a analizar es fundamentalmente básica y servirá para comprender mejor la metodología a seguir en cada proyecto específico.

3.6 Programa de validación de un nuevo producto

Después de haber revisado y estudiado cada uno de los pasos necesarios para la planificación de un programa de validación, en este apartado se incluye el programa general de la validación de un nuevo producto donde se ha desarrollado el tiempo necesario para cada una de las fases con objeto de sistematizar el nuevo producto y conseguir en el tiempo posible el objetivo. En la siguiente figura se esquematiza el programa de validación para un nuevo producto.

Figura 4. Programa de validación para un nuevo producto



4. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

4.1 Responsabilidades

4.1.1 Directorio de laboratorio

Proporcionará especificaciones escritas para cada producto, con los ensayos a realizar y los rangos o límites permitidos.

4.1.2 Métodos reproducibles y validados.

Reactivos de la calidad requerida, preparados y contrastados según métodos escritos, con indicación de la fecha de preparación, la de caducidad y la identificación del analista que los preparó o contrastó.

4.1.3 Equipos y aparatos de medida debidamente calificados y calibrados.

Sustancias patrón o de referencia dentro de su límite de caducidad, con certificado de análisis indicando los valores establecidos de los parámetros a

medir. Un sistema de registro de muestras y un archivo de datos primarios, incluyendo todos los registros gráficos, los patrones para cada ensayo, las formulas, cálculos empleados y los resultados obtenidos, la muestra se considera evidencia y se trata como documentación, se debe Investigar los errores en los resultados analíticos, documentado las causas del error e implementando medidas para evitar que vuelvan a ocurrir, personalmente o a indicación del responsable del sistema de aseguramiento de la calidad.

- De la formación específica y actualizada de todo el personal.
- De la custodia de muestras analizadas y toda la documentación y registros generados durante la ejecución del ensayo, debidamente fechada y firmada por quién realizó cada ensayo.
- Establecer y verificar el cumplimiento del plan de validación de métodos analíticos que garantizará la fiabilidad de los resultados.
- En empresas que dispongan de sistema de calidad, algunas de las funciones del director del laboratorio pueden ser potestad de aseguramiento de la calidad.

4.1. 4 El técnico especialista

Será responsable de validar los métodos analíticos, introduciendo un ensayo de adecuación del método, que permite garantizar los resultados del sistema completo de medida, antes de realizar las medidas en la muestra. Puede tratarse de una sustancia patrón, una mezcla de estos o un ensayo completo que garantice que el sistema analítico completo(personal, reactivos, muestras y aparatos), produce resultados aceptables. Documentará sus

resultados y conclusiones. Será el supervisor del trabajo de los analistas firmando a los datos que haya verificado.

4.1.5 El analista

Trabjará según especificación escrita que incluya los parámetros a medir, el rango de valores aceptable y el método de análisis que debe aplicarse. Registrará los valores medidos, realizará los cálculos, fechará y firmará todos los registros gráficos, incluyendo en cada la identificación de la muestra y reportará los resultados, por escrito a su supervisor. También indicará por escrito todo valor obtenido con resultado fuera de especificaciones al director de laboratorio o a su sustituto, para que investigue la causa del posible fallo, y autorice cuando sea pertinente la repetición de la medida.

4.2 Desarrollo de métodos

Todos deben seguir el mismo proceso, tanto para ensayos de identificación como para determinación de impurezas o una valoración. No se debe olvidar que el proceso de establecimiento de un método es por definición iterativo, es decir, se basa en la prueba y ajuste.

Búsqueda bibliográfica: para el producto a determinar ó localizar métodos propuestos para sustancias de estructura similar o que contengan los mismos grupos funcionales.

Elección de la Técnica: Se debe tener en cuenta la experiencia propia del laboratorio, la instrumentación analítica de que disponga la posibilidad de obtener referencias patrón o de referencia fiable, la posibilidad de emplear métodos oficiales (que deben suponerse validados) las habilidades ya la capacidad de personal.

Tratamiento previo de la muestra: Que dependerá de la técnica elegida y su especificidad respecto al analito de interés. Será necesario aplicar matrices complejas un ensayo de recuperación, mediante adición a la muestra, al principio del tratamiento, de una calidad conocida del analito a ensayar. También se fijara una dilución para que la técnica sea aplicable.

4.2.1 Criterios científicos básicos: para asegurar su robustez

Sustancia Patrón o de Referencia: Es útil para cuando se trata de determinar componentes individuales en mezclas o formulaciones, la adición de un patrón interno a la muestra que por la similitud de características físico-químicas con la sustancia a determinar, permite garantizar los valores del analito tras un proceso complejo de extracción o aislamiento.

El Disolvente: Se elige cuando se tiene la sustancia, debe ser el adecuado, tanto por la solubilidad del producto en él, como por consideraciones de no interferencia con el método analítico, en algunos casos, la muestra puede presentar características de solubilidad distintas a las de la sustancia patrón, por contener impurezas que modifiquen la polaridad del

medio. Debe recordarse que el pH del medio puede ser un factor de error, por lo que puede ser necesario ajustarlo o, alternativamente, añadir una disolución tampón apropiada; si se trata de medidas espectroscópicas, este ajuste se hace imprescindible, puesto que existen desplazamientos de bandas moleculares en función de la mayor o menor ionización de un compuesto.

Queda ahora empezar a realizar medidas, tomadas en replicados iguales de la sustancia patrón-para comprobar exactitud y precisión del método- o a distintas concentraciones para determinar el intervalo de linealidad o el rango de aplicación del mismo. En este caso, los métodos permiten desviaciones del resultado de las muestras de $\pm 5\%$, por lo que se recomienda trabajar en un rango de $\pm 20\%$ para sustancias activas, y con $\pm 50\%$ para medicamentos. Si se parte de disoluciones, es conveniente reanalizar alícuotas de la misma, transcurrido un tiempo prudencial (8-24 horas); para comprobar la estabilidad de la muestra en el medio elegido. Esto es especialmente importante cuando se emplean métodos cromatográficos, fácilmente automatizables, que pueden funcionar desatendidos largos periodos de tiempo; como fines de semana.

Tan importante como los resultados obtenidos son los parámetros del sistema o equipo analítico. Registrar cualquier detalle que ayude a definir mejor el sistema (amplitud de rendija y camino óptico en ultravioleta, volumen muerto en cromatografía de líquidos, espesor de pastilla o película en infrarrojo, temperatura del ensayo, tipo o modelo de pipeta de dilución, etc..

Debe haberse establecido con anterioridad el método de tratamiento estadístico de datos, así como el criterio de rechazos de valores aberrantes.

Se examina la medida de valores y la desviación estándar como mediadas, respectivamente, del valor central y de su dispersión, con lo que se establecen los valores de exactitud y precisión. La aplicación del método de mínimos cuadrados a los datos obtenidos (replicados y extremos del intervalo) permite determinar la linealidad y el valor del coeficiente de regresión, que deberá ser superior a 0.98 para una probabilidad del 95%. Alternativamente mediante sencillos programas de ordenador, es posible ajustar los datos obtenidos a curvas. No olvidar que algunas ramas de parábola parecen rectas, si se ha elegido un intervalo pequeño y se dispone de pocos puntos.

La expresión de resultados debe contener el número apropiado de cifras significativas. Estas corresponden al lugar de la última cifra significativa recogida en los límites. El redondeo debe realizarse siempre de una sola vez, y por convenio se acepta que del cinco al cero se redondea a cero y del 6 al nueve a la unidad superior (según la farmacopeas). Toda cifra irá seguida de las unidades de la medida. Se recomienda que, si se dispone de resultados replicados, se indique un intervalo o, alternativamente, el valor de la media seguido de un rango o intervalo.

La American Organisation for Analytical Chemistry (AOAC), La American Chemical Society (ACS), La American Society for Testing Materials (ASTM), el Deutsche Institute for Normalization (DIN), entre otras organizaciones públicas o privadas, proporcionan técnicas concretas, que por haber estado sometido a estudios de robustez, mediante ensayos Inter-laboratorios, se consideran validados.

En cualquier caso, dichos métodos precisan inexcusablemente de alguna evidencia documental de que funcionan correctamente en nuestro laboratorio, como puede ser la medida de un patrón, siguiendo el procedimiento escrito aprobado. Estos datos deben adjuntarse a la propia descripción del método, y estar siempre a disposición de la autoridad que los pueda requerir.

4.3 Calificación de instrumentos de medida y calibración periódica.

Se conoce como calificación la operación de demostrar que un equipo adquirido será apropiado para realizar las medidas a que está destinado. Es equivalente a <validación de un equipo>. Dicha calificación comprende:

4.3.1 Calificación operativa y de eficiencia

Instalado el equipo a su satisfacción llega el momento de emplearlo para el desarrollo de métodos y ensayos de rutina. Si se trata de un aparato de distinto modelo o marca de otros que ya estén en uso en su laboratorio la mejor manera de tener la seguridad de que hemos entendido las instrucciones recibidas durante la formación es trabajar con un método validado anteriormente en el laboratorio y las muestras con resultado conocido. Así puede familiarizarse con el analista o técnico responsable del equipo a la vez que se aprovecha los resultados para documentar la robustez del procedimiento en este equipo. Cada pequeño problema resuelto nos dará soltura para análisis posteriores y proporcionara preguntas interesantes para la siguiente consulta al proveedor. Una vez mas debe documentarse no confiar en la memoria y

recoger los puntos dudosos por escrito. Si los resultados son aceptables indique al técnico o analista responsable del nuevo instrumento que programe una sesión de formación interna para el resto del personal, basada en un caso real.

4.3.2 Calibración

Todo equipo, instrumento o aparato de medida debe estar incluido en una lista de calibración en la que aparte de los datos completos del equipo se indicara la frecuencia de las calibraciones periódicas los parámetros a certificar y los rangos de desviación permitidos.

La frecuencia de calibración se establece sobre la base de la experiencia previa con equipos similares y las instrucciones del fabricante. Considerar el número de partes móviles del aparato para suponer mayor o menor desgaste es una medida excelente, si debe realizarse un mantenimiento preventivo en el equipo es conveniente programarlo justo antes de realizar la calibración. La calibración se realiza con patrones generalmente secundarios con valores certificados para las unidades y rangos a medir, con la sensibilidad requerida. Todos los datos deben registrarse siendo conveniente disponer de una tabla en la que se indicara la fecha cada valor esperado el valor hallado la decisión sobre si el resultado es o no aceptable y la identificación de quien la realizo, la referencia al patrón empleado es imprescindible. La tabla con todos los datos de calibración debe conservarse a lo largo de la vida útil del instrumento. Puede ser conveniente adjuntarla a los registros de calificación.

Debe existir un procedimiento general que recoja la operativa de calibraciones descritas en el párrafo anterior y la asignación de un estado de calibración al equipo, con medidas a tomar en caso de que no produzca los valores adecuados.

Al aparato calibrado se le adhiere una etiqueta en la que consta la fecha que se realizó la calibración, la fecha de la próxima calibración, el estado y la identificación de quien lo calibró, así se aprecia fácilmente si el equipo o instrumento pueden emplearse sin esperar contratiempos.

4.3.3 Ensayo de adecuación

Aun que se suponga que se tiene un equipo calificado y calibrado no siempre es posible certificar todas las variables que pueden influir en los resultados de los sistemas complejos. Mas todavía cuando un método desarrollado en un aparato por ejemplo con una columna unos reactivos y un detector debe efectuarse con un aparato similar. No igual con una columna distinta, y uno de los disolventes es de otra marca la longitud y la geometría de la célula del detector pueden ser ligeramente distintas. El ensayo de adecuación pretende demostrar que operando con el sistema completo los resultados obtenidos serán fiables, Siempre debe de realizar este ensayo antes de tomar medidas en una muestra. Por ello debe incluirse su estudio durante el desarrollo de cada método teniendo en cuenta un balance entre los valores mínimos a determinar y la practicidad de la prueba.

Para parámetros cuantitativos en cromatografía de líquidos o gases se emplea la inyección de 5 ó 6 replicados de la misma muestra que deben proporcionar desviaciones estándar de no más de 1-2 % para medida de impurezas con dichas técnicas se emplean criterios como resolución mínima entre picos adyacentes que nunca sea inferior a 2, lo que significa separación a línea de base en otros casos la aproximada de los tiempos de retención del componente mayoritario y una impureza bien caracterizada (o un patrón interno) puede ser suficientes.

En ensayos simples como valoraciones potenciométricas el uso de un patrón de trabajo para verificar que el valor o la medida de tres replicados produce una desviación estándar de no más de 1% sería suficiente.

4.4 Establecimiento de sustancias patrón

Trabajar con referencias fiables es parte del sistema de calidad que garantizará los resultados. Tan importantes como las sustancias patrón son los patrones de calibración o verificación de equipos e instrumentos de medida, que permiten mantener la trazabilidad a los patrones originales. Así existen patrones primarios internacionales o nacionales de consideración oficial, patrones de trabajo obtenidos por o elaborados en la empresa, con valor asignado por comparación con los patrones primarios o más a menudo frente a patrones secundarios

Todo laboratorio deberá disponer de un registro en el que consten todos los patrones adquiridos. Incluirá su denominación, su referencia, su origen, las fechas de caducidad y adquisición, la cantidad o medida recibida y un aparato en que se indique su destino o preferente.

4.4.1 Sustancias patrón

El patrón puede obtenerse comercialmente en muchos casos reactivos de tipo primario para volumétricas (suministradas por proveedores de reactivos analíticos) sustancias químicas de referencia, productos específicos certificados para agrupaciones empresariales (como ISO, DIN, ASTM, etc.) En otros casos mediante purificadores adicionales del material, el propio laboratorio prepara sustancia patrón, de trabajo, que analiza por lo menos por otro método distinto del método a desarrollar para poder asignarle un valor. Estos patrones de trabajo deberían estar sometidos a estudios inter-laboratorios algunas veces muy costosos.

Los patrones siempre con cuidado especial evitando en lo posible su contaminación y se debe guardar en condiciones que aseguren que reduce al mínimo su degradación durante su vida útil. El laboratorio debe de disponer de un lugar definido para el almacenamiento de las sustancias patrón en que existan un registro de consumo indicado, para cada toma, su destino (producto con el que se emplea) la cantidad usada, la fecha y la identificación del analista. Debe de tenerse en cuenta las instrucciones específicas que acompañan a cada sustancia patrón, mientras unas deben desecarse antes de su uso, otras deben emplearse tal como se obtienen, pues cualquier manipulación puede

destruir sus propiedades físicas o químicas. Es conveniente adjuntar dichas instrucciones de uso, que se indicó anteriormente.

Cualquier duda o resultado anómalo debe registrarse también, indicándolo inmediatamente al jefe de laboratorio para que en función del problema, decida si sigue siendo válido, y si pueden aceptarse los valores con él obtenidos.

4.4.2 Patrones físicos

De no menor importancia son los patrones físicos empleados en la verificación y calibración de los aparatos de medida, se trata en general de patrones secundarios. Los patrones físicos deben por desgaste propio que sufren estar a su vez sometidos a un programa de recalificación que efectúa entidades autorizadas. Toda la documentación recibida con el patrón y la de las recalificaciones aseguran la integridad de las medidas hasta los patrones primarios nacionales o internacionales, debe guardarse como se describe en el apartado documentación.

Aunque muchas instituciones pueden proporcionar patrones adecuados debidamente contrastados se recomienda siempre que sea posible obtener también patrones de nuestros clientes o suministradores que conocen perfectamente la sustancia, sus impurezas y sobre todo su caducidad.

Tabla II. Patrones usuales

PATRONES USUALES		
SUSTANCIAS PATRÓN		
PUNTO DE FUSION	Sustancias patrón OMS	Escala de temperatura
Índice de refracción	Cristales certificados Trimetilpentano, tolueno, metilnaftaleno	Para calibración Patrones de verificación
Espectrofotometría ultravioleta	Dicromato de potasio Perclorato de holmio Cloruro de potasio Tolueno en exano	Absorbancia Longitud de onda Luz difusa resolución
Espectrofotometría infrarroja	Película de poliestireno	Longitud de onda resolución
Resonancia magnética nuclear	Tetrametilsilano Etilbenceno en CCl ₄	Fijación escala para proton resolución Cuantificación
conductividad	Cloruro de potasio	Calibración de celda
Polarimetría	Sacarosa	Angulo de rotación
pH	Sustancias tampón primarias o disolución certificadas	Calibración de peachimetro.
Termogravimetría	Níquel Oxalato de calcio	Escala de temperatura Electrobalanza
Sustancias certificadas	Según farmacopeas o instituciones	Cuantitativo Ensayo de adecuación

Continúa

PATRONES FISICOS		
Masa	Pesas certificadas	Balanzas y granatarios
Temperatura	Termómetros y termopares certificados	Estufas, hornos, muflas, neveras, congeladoras, etc.
Capacidad calorífica	Metales de capacidad calorífica certificadas	Análisis térmico diferencial
Volumen	Vidrio aforado	Contraste en peso / masa

4.5 Esquema de una validación

Se debe de validar un método o proceso para tener confianza en los resultados que de él se esperan obtener. Se trata de demostrar con un número mínimo de ensayos que tanto el método de análisis como su sistema analítico asociado producirán resultados aceptables a lo largo de un prolongado periodo de tiempo. Es una Confirmación mediante examen y aporte de evidencia objetiva que se han cumplido los requisitos particulares con respecto a un uso específico previsto.

Por medio de la validación se respalda con datos experimentales y con evidencia documental que un procedimiento analítico conducirá, con un alto grado de seguridad, a la obtención de resultados precisos y exactos. El trabajar con métodos validados permite garantizar que los métodos son adecuados a los análisis propuestos en las condiciones descritas, permite trabajar con métodos que ofrecen confianza y seguridad en los resultados, lo cual a su vez minimizará el número de fallos y repeticiones permitiendo un importante ahorro de costos. Trabajar con métodos validados permite no sólo el conocimiento detallado del método analítico sino también cumplir con las exigencias legales tanto del registro de especialidades, como de las buenas prácticas de laboratorio, con el fin de asegurar la calidad y eficacia del producto.

4.6 Resultados fuera de especificaciones

Cualquier método aun cuando esta validado puede producir un resultado fuera de especificaciones o de los resultados esperados. Si el proceso de control de calidad es paralelo al control de proceso de fabricación parece lógico que cuando exista un fallo se aplique el principio de aseguramiento de la calidad que obliga a realizar una investigación de las causas de todo fallo detectado, elaborar unas conclusiones y propones las acciones oportunas para evitar su repetición en el futuro. Se trata de disponer resultado o medida de resultados produce un valor fuera de los limites de aceptación o media de resultados, produce un valor fuera de los limites de aceptación debe existir un procedimiento sistemático de actuación para tomar una decisión.

4.6.1 Investigación de las causas

Empezar por revisar los cálculos tanto de la muestra como del patrón para los resultados procedentes de una media, comprobar la existencia de valores aberrantes y decidir sobre su inclusión o anulación. Verificar la formula incluida en el método, asegurando que cada variable corresponde al valor asignado. Comprobar los cálculos realizados en el informe de validación y tratar de superponer las graficas si existen para detectar alguna diferencia significativa. Verificar las calibraciones de los aparatos de medida, y si son correctas realizar una prueba de verificación de los equipos adecuada al valor a determinar.

Asegurar que en las disoluciones de muestra y patrón los aforados son del volumen indicado y que coincide con las pesadas necesarias. Todos ellos deben de estar claramente identificados. Por ultimo revisar los reactivos y sus concentraciones indicadas en la etiqueta coinciden con las incluidas en el método. Si en este proceso se detecta algún error, se habrá encontrado el error, se redacta un informe que se archivara con los datos y registros de la muestra, indicando las causas del error encontradas y como se ha subsanado. Solamente puede ahora el técnico o director del laboratorio autorizar la repetición del ensayo, por duplicado en la misma muestra y preferiblemente por otro analista, si dos de los tres valores y la media de los tres resultados se halla dentro de especificaciones, el resultado puede aceptarse.

4.6.2 No se detectan fallos

Se solicita una segunda muestra y se repite el ensayo por triplicado a ser posible por un analista distinto del que analizo el producto pro primera vez. Si ahora la medida de los resultados se encuentra dentro de los rangos de la especificación se asigna el fallo a un error de muestreo. Esto conlleva un informe a aseguramiento de la calidad para que revise y en su caso proponga modificaciones al procedimiento de muestreo aprobado para el producto si el valor esta fuera de límites se rechaza el lote.

4.7 Estadística aplicada

4.7.1 Herramientas estadísticas útiles para validación y la optimización de proceso

Hay muchas herramientas que pueden utilizarse como parte de una validación; cartas de control, estudios de capacidad (capítulo 1), diseño de experimentos, análisis de tolerancias, diseño de métodos robustos, análisis modal de fallos y efectos, planes de muestreo y pruebas de fallos. Aunque es útil detenerse en las causas de las no conformidades del proceso, éstas suelen ocurrir por errores que cometen los operadores (entonces evitables) o por exceso de variación del proceso (más difíciles de evitar). Obtener un proceso que cumpla repetitivamente las especificaciones requiere una aproximación equilibrada usando herramientas de pruebas de fallos y de reducción de la variabilidad. Cuando una falta de conformidad ocurre a causa de un error, debería utilizarse métodos de pruebas de fallos. Estos métodos intentan hacer imposible que ocurra un error o al menos que si ocurre no sea indetectable.

Sin embargo, algunas no conformidades no son resultados de errores, sino que son resultado de variabilidades excesivas del proceso. Para reducir la variación y dirigir adecuadamente un proceso se requiere identificar el proceso y sus características controlando las entradas variables y estableciendo controles en dichas entradas para asegurar que las salidas cumplan los requerimientos. Una respuesta del plan de validación es el desarrollo de un plan de control: la fase final del proceso de validación requiere demostrar que el plan funciona (es decir que el proceso proporciona los resultados previstos). Una

herramienta es el estudio de capacidad de calidad de un proceso o de una máquina concreta. Un estudio de capacidad mide la aptitud para cumplir la especificación repetitivamente. Esta herramienta es apropiada para características mensurables donde la ausencia de conformidad se debe a variaciones fuera de control o a la variabilidad del proceso. El análisis debe realizarse no sólo en condiciones normales, sino también para las condiciones peores; así en caso de errores potenciales durante la fabricación, las pruebas pueden demostrar que los métodos designados para prevenir los errores funcionan.

Los índices de capacidad de máquina relacionan las tolerancias del producto (C_p) o el nivel de centraje de la máquina en el valor nominal (C_{pk}) con la capacidad de la máquina respecto a la variable estudiada. Se considera que un proceso es capaz siempre que el índice supere la unidad. Aunque actualmente el grado de exigencia de calidad en el sector de salud impone que supere 1,33 para decir que una máquina es capaz ($\pm 4\sigma$), mientras que para el proceso se asigna 1,0 ($\pm 3\sigma$). En otras industrias incluso se requiere superar 1,67 ($\pm 5\sigma$) y las últimas tendencias en ingeniería de calidad requieren 2 ($\pm 6\sigma$).

$$C_p = \frac{LTS - LTI}{6\sigma} \quad \text{Ecuación 1}$$

$$C_{pk} = \frac{LTS - M}{3\sigma} \quad \text{Ecuación 2}$$

C_p = Los índices de capacidad de máquina relacionan las tolerancias del producto

C_{pk} = Nivel de centraje de la máquina en el valor nominal

LTS = Límite tolerancia superior

LTI = Límite de tolerancia inferior

M = Media del proceso

σ = Desviación estándar del proceso.

El C_{pk} indica la dispersión del proceso además de controlar que no se excedan las especificaciones, ya que un proceso descentrado puede dar un valor de C_p mayor de uno y sin embargo existir valores que se salgan del intervalo de tolerancia.

Cuanto más centrado se encuentre el proceso más se acercará la media al valor nominal, por lo que C_{pk} , siempre será menor que C_p , pudiendo llegar a ser cero, si estuviese el proceso centrado sobre un extremo del intervalo de tolerancias y negativo si se encontrara fuera de tolerancias.

Los planes de muestreo pueden usarse para optimizar el número de muestras que han de ser controladas y demostrar con ellas que se cumple la especificación. Una nueva tendencia en ingeniería de calidad es plantear que el

proceso esté centrado en la especificación y que a cada lado del valor nominal quede un margen de 6 sigmas (es decir 6 desviaciones estándares del proceso), lo cual aseguraría que el 99,999 % de la producción cumplirá tolerancias o lo que es lo mismo sólo 0,002 unidades por millón de las producidas tiene probabilidad de ser defectuosa lo que es lo mismo que decir que habrá cero defectos; el problema para aplicar esta metodología es que es muy difícil o improbable que las máquinas tradicionales lo cumplan, ya que algunas ya presentaban problemas para cumplir tres sigmas a cada lado del valor nominal, en este caso (considerado correcto a principios de los 90) la seguridad aceptable era que si se cumplía el 99,73% de los productos probablemente serán correctos, pero según la probabilidad 2700 productos de cada millón serán defectuosos respecto a esta especificación, numero inaceptable para otras industrias(electrónica, aeronáutica,...).

El objetivo se basa, para las características de los productos para la salud en optimizar la media y reducir la variación del proceso puede ser centrado, maximizar o minimizar la media según convenga. Pero en todos los casos se requiere asegurar que todas las unidades estén dentro de especificaciones. Reducir las variaciones requiere que se alcance un proceso capaz y estable que se mantenga entre especificaciones. A pesar de la gran variedad de herramientas estadística aplicables a la validación y optimización de los procesos, es de resaltar que la mayoría de trabajos publicados para la optimización de comprimidos utilizan el diseño factorial y las superficies de respuesta por su sencillez y fácil aplicación, frente a otros métodos de mezclas o combinatorias mas elaboradas.

4.7.2 Análisis de la varianza ANOVA

En estadística, análisis de varianza (ANOVA, según terminología inglesa) es una colección de modelos estadísticos y sus procedimientos asociados. El análisis de varianza sirve para comparar si los valores de un conjunto de datos numéricos son significativamente distintos a los valores de otro o más conjuntos de datos. El procedimiento para comparar estos valores está basado en la varianza global observada en los grupos de datos numéricos a comparar. Típicamente, el análisis de varianza se utiliza para asociar una probabilidad a la conclusión de que la media de un grupo de puntuaciones es distinta de la media de otro grupo de puntuaciones.

4.7.3 Métodos alternativos para validar un proceso de manufactura

4.7.3.1 Seis sigma

Integra el factor humano y las herramientas de mejora (principalmente herramientas estadísticas)

Factor Humano: crea una infraestructura Humana (Champions, Master Black Belt, Black Belt y Green Belt) que lideran, despliegan y llevan a cabo las propuestas.

Herramientas de mejora: Ordena y relaciona las herramientas (principalmente herramientas estadísticas) que han probado su efectividad en procesos de mejora

No es un método del tipo “Hazlo mejor”, sino que establece una metodología de trabajo eficaz, probada y bien fundamentada para “Hacerlo mejor”.

- Herramientas básicas (Isikawa):
 - Flujogram
 - Diagrama de pareto
 - Diagrama de causa-efecto
 - Diagrama de dispersión
 - SPC
 - Gráficos de tendencias
- Otras herramientas
 - Diagrama de afinidades
 - Matrices de prioridades
 - Diagrama de arbol
 - Gráfico GANTT
 - AMFE
 - QFD
 - Círculos de calidad
 - Sistemas de sugerencias
 - Gestión de reclamaciones
 - Just in Time
 - Métodos por 5 S

- Poka-yoke
- Etc., etc., etc.
- Herramientas estadísticas (avanzadas)
 - Diseño de experimentos
 - Anova
 - Modelos de regresión
 - Contraste de hipótesis
 - Etc...

Es el método que se describió anteriormente en el apartado 4.7.1.

4.7.3.2 Programas de software comercial

Actualmente se encuentra en el mercado, distintos programas que ayudan al cálculo del análisis de varianza, que determina la variación entre lotes.

5. ALCANCE DE LA VALIDACIÓN DE PROCESOS DE MANUFACTURA

5.1 Puntos de mejora

Es de gran interés y esencial en el desarrollo de cada una de las fases de la validación: los puntos de mejora que se dividen en puntos críticos y puntos no críticos

5.1.1 Puntos críticos

Son aquellos que afectan o pueden afectar la calidad del producto y no cumplen con las buenas prácticas de manufactura u otras. Además de asegurar la calidad final, permiten en consecuencia una mayor productividad.

5.1.2 Puntos no críticos

Son aquellos que afectan la productividad y la disminución de los costos de los sistemas y procesos y no afectan la calidad del producto; por ejemplo, el mantenimiento preventivo, mejor control de la documentación, etc.

De esta manera en una validación prospectiva queda muy clara la implantación de este criterio ya que desde un punto de vista industrial, en la validación prospectiva y revalidaciones respectivas, es fundamental contemplar mejoras de calidad (puntos críticos) y de productividad (puntos no críticos).

A pesar de que los puntos no críticos no son obligatorios realizarlos durante la validación, la dirección industrial de la empresa, tendría que pedir al departamento implicado una orden de ejecución en un plazo prudencial (de 3 a 6 meses como máximo), ya que en caso contrario la empresa no aprovecha adecuadamente el trabajo realizado por sus técnicos o por el/los consultores implicados, por lo que en la mayoría de los casos perderá dinero al no implantar estas mejoras.

Se aconseja especificar en el plan maestro la normativa a seguir o seguida en los puntos críticos y en los puntos no críticos.

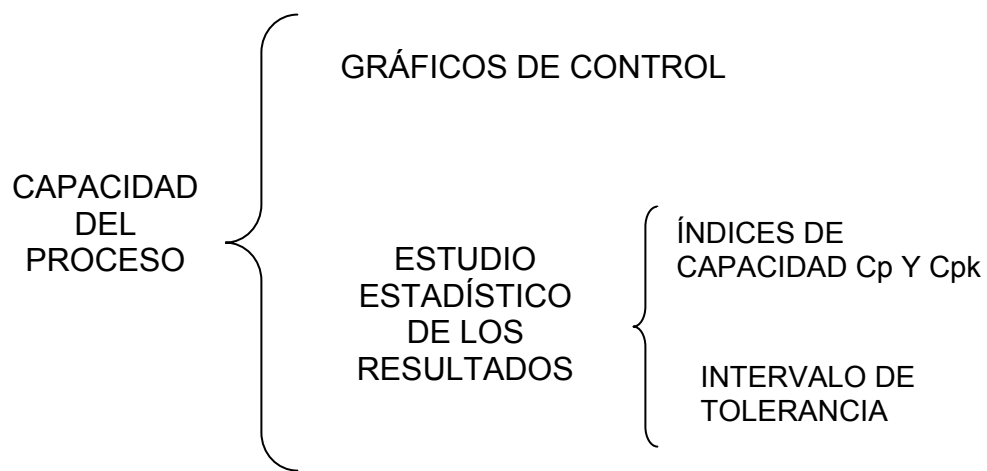
5.2 Validación y capacidad del proceso

La capacidad de un proceso es la medida de la reproducibilidad intrínseca del producto resultante del proceso.

Los estudios de capacidad del proceso (miden la variación de las causas internas y verifican si esta variación es adecuada para fabricar dentro de las tolerancias) y los gráficos de control (comprueban que en el proceso solo

actúan causas internas, siendo capaces de detectar causas asignables) se realizan según del esquema:

Figura 5. Capacidad del proceso



Por lo que si un proceso es capaz, su variación propia permite obtener permanentemente un producto dentro de las tolerancias especificadas.

El término capacidad del proceso, fue introducido por Duncan en 1958 y es de gran utilidad en el control estadístico del proceso y relaciona el estado del proceso (gráficos de control) y las tolerancias. El índice de la capacidad del proceso C_p para distribuciones normales se define:

$$C_p = \frac{\text{Límite de tolerancia superior} - \text{Límite de tolerancia inferior}}{6\sigma} \quad \text{ecuación 3}$$

Siendo

σ : La medida de la desviación estándar del universo.

Este concepto se ha introducido en los estudios de la validación en la industria, y hoy en día estos estudios de aplicación estadística son imprescindibles en la validación de los procesos y calificación de maquinaria.

La capacidad del proceso o confiabilidad del proceso se puede definir como; los estudios que se realizan para determinar los factores críticos del proceso (variables operacionales), que influyen en los resultados del proceso y el rango de los datos numéricos, de cada uno de los parámetros críticos que se consideran aceptables.

Los objetivos de la capacidad o confiabilidad del proceso son:

1. Demostrar el número e importancia relativa de los factores críticos de un proceso que afectan a la calidad de los resultados.

2. Demostrar que los datos numéricos generados por cada factor crítico están dentro de los límites estadísticos de control de calidad (P. ej: valor de la desviación estándar) y que no existe causa de variación en los datos procesados.

Si la capacidad del proceso esta propiamente diseñada, el proceso permanecerá consistente y reproducible dentro de los límites definidos para cada uno de los parámetros críticos, si no cambian las condiciones experimentales.

Hay que recordar que el proceso de fabricación, en realidad es un camino en donde a partir de las materias primas y medios adecuados (tecnología, equipos, mano de obra, etc.) se transforman en determinadas formas de dosificación, acondicionadas para su distribución y venta.

Este camino incluye personas, equipos infraestructura sistemas de tratamiento de agua y aire, sistemas de soporte requeridos para las operaciones de los procesos (p.ej; sistemas informáticos). Por consiguiente, se debe de asumir que todos estos factores influirán en la calidad y productividad y que por tanto, previamente al proceso de validación, deben ser calificados.

Se recomienda que el tamaño de muestra que se tome, debe ser grande y suficiente, para dar valores estimados y que sean prácticos en cuanto a coste y tiempo. En general las muestras que se toman de las distintas fases del proceso, deben ser suficientes para estudiar criterios estadísticos, se aconseja

tener un tamaño mínimo de 30 muestras, para poder realizar un estudio estadístico correcto.

Se debe tener en cuenta que el valor medio de los resultados y la desviación estándar son apropiados, pero pueden quedar factores escondidos. Por eso es necesaria la inspección gráfica.

Si se tuviera que repetir las muestras y ensayos correspondientes se obtendría valores similares, pero no exactamente los mismos valores estimados, de la media, desviación estándar y Cpk (índice de capacidad)

Se sabe que la varianza es la desviación estándar al cuadrado y es usualmente expresada como s^2 . La variabilidad de una muestra incluye la variabilidad de los métodos de ensayo y la variabilidad del proceso, de tal manera que se puede expresar:

$$S^2_{\text{observada}} = S^2_{\text{proceso}} + S^2_{\text{test}} \quad \text{Ecuación 4.}$$

Ya que esto no ocurre con la desviación estándar. “s”

De acuerdo con la ecuación 4 se deduce que la variabilidad del proceso y la variabilidad de los ensayos debe cumplir con las especificaciones. De esta manera se ha de entender que el desarrollo de los métodos analíticos, del

proceso y del producto, así como todo el proceso de fabricación industrial, conjuntamente deben minimizar la variabilidad hasta donde sea posible.

Se comprende, por tanto que el valor mínimo de la variabilidad del proceso será o indicará la confiabilidad del proceso. Para comparar a partir de los datos estadísticos, con las especificaciones del proceso o del producto, se tiene dos opciones:

- Intervalo de tolerancia estadística.
- Índice de capacidad del proceso(Cpk)

5.2.1 Intervalo de tolerancia estadística

Se denomina límites de confianza o límites fiduciales de error a los valores extremos (inferior y superior) del intervalo de confianza o de tolerancia.

$$\text{Intervalo de tolerancia} = \bar{x} \pm t_s / \sqrt{n} \quad \text{Ecuación 5}$$

En donde t es el valor de la tabla de t de student para n-1 grados de libertad.

5.2.2 Índice de capacidad del proceso

El valor de Cpk = mínimo de los valores (CPL, CPU)

Siendo

$$\text{CPU} = \frac{\text{USL} - \bar{x}}{3s} \quad \text{Ecuación 6}$$

$$\text{CPL} = \frac{\bar{x} - \text{LSL}}{3s} \quad \text{Ecuación 7}$$

Donde :

CPU : Límite de confiabilidad superior

CPL : Límite de confiabilidad inferior

USL : Límite de especificación superior

LSL : Límite de especificación inferior

.x : valor medio de la muestra

.s : Desviación estándar de la muestra.

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{X})^2}{n-1}}$$

Ecuación 8

Se acepta hasta ahora, que la validación de un proceso después de ser normalizado o estandarizado, se realice con tres lotes como mínimo, siempre que los resultados hallados estén dentro de los límites de las especificaciones del producto.

5.3 Alcance de los trabajos de validación

El ámbito de los trabajos de validación son fácilmente discernibles de las buenas prácticas de manufactura.

Los estudios de validación debe reforzar las normas de correcta fabricación y se debe realizar con arreglo a procedimientos definidos, quedarán registrados sus resultados y conclusiones

Cuando se adopte una nueva fórmula de fabricación o método de preparación deberá tomarse medidas para demostrar su idoneidad para la elaboración rutinaria.

Deberá demostrarse que el proceso definido, utilizando los materiales y el equipo especificados, origina un producto que se presenta de forma homogénea la calidad requerida.

Deberá validarse las modificaciones importantes del proceso de fabricación, incluyendo cualquier cambio en el equipo o en los materiales que puedan afectar a la calidad del producto y/o a reproducibilidad del proceso.

Los procesos y procedimientos deberán ser objetivo de revalidación periódica de forma crítica para garantizar que siguen siendo capaces de proporcionar resultados previstos.

Las buenas prácticas de manufactura deben de estar documentadas y comprobadas, como si fueran trabajos de validación.

Al aplicar las buenas practicas de manufactura no se debe olvidar que la validación esencialmente esta orientada a la obtención de pruebas y con arreglo a las Normas de Correcta Fabricación de que un procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema, produce de forma fiable, homogénea y reproducible un resultado, previsto conforme a unas especificaciones previamente establecidas y dentro de intervalos definidos.

En algunas compañías los trabajos de validación abarcan las facetas que desarrollan en el área de fabricación de la empresa, desde ese punto de vista y como ejemplo se pueden incluir los trabajos de la siguiente lista.

Tabla III. Actividades propias de la validación

VALIDACIÓN	COMPROBACIÓN: Trabajos a Realizar
Personal	Calificación, responsabilidades, formación de personal
Edificios	Diseño, construcción
Servicios	Agua (de la red, desionizada, purificada, etc), luz calor/frío, limpieza, ventilación, sanitización, medio ambiente, tratamiento de residuos.
Equipos	Diseño, localización, materiales de construcción, información facilitada por los fabricantes, partes cambiadas, mantenimiento, parámetros operacionales, limpieza.
Materias Primas y materiales	Muestreo, control, ensayos, almacenaje, auditorias a los fabricantes y vendedores
Procedimientos	Procedimientos normalizados de trabajo, guías de fabricación, muestreo, rendimientos, tiempos limites de proceso, contaminación microbiana, reprocesado
Acondicionamiento primario y secundario	Materiales, etiquetas, fechas de caducidad.
Almacenes	Procedimientos generales
Laboratorios de control	Ensayos, liberación de lotes, ensayo de estabilidad, ensayos especiales, muestroteca, etc.
Documentación	Limpieza de equipos y su uso, materiales, contenedores, etiquetas control de producción, revisión de producción, laboratorios, distribución y reclamos, declaración de productos y retirada del mercado.

CONCLUSIONES

1. Para la validación de procesos de manufactura, se utiliza la medida estadística conocida como la desviación estándar para realizar el análisis de la variación entre datos, de cada proceso, y con ello crear una mejora continua.
2. La validación de los procesos de manufactura es la fabricación de la calidad, por lo tanto, es garantía de la misma.
3. Para la validación se deben fabricar múltiples lotes, por lo menos tres de tamaño comercial, después de la normalización del proceso, para demostrar que el proceso es reproducible. En algunos casos se pueden necesitar corridas de proceso adicionales - por ejemplo, procesos complejos o extensos-.
4. A efectos de validación retrospectiva, generalmente se examinan datos de entre 10 y 30 lotes consecutivos para evaluar la regularidad del proceso, pero en casos justificados se podrán examinar menos lotes.

5. Se demuestra reproducibilidad solamente demostrando que los lotes de validación cumplen con las especificaciones del producto

RECOMENDACIONES

1. La validación del procedimiento de fabricación en lotes piloto e industriales es indispensable para garantizar la calidad del producto.
2. Evitar el uso de las soluciones contaminantes mientras se valida el método, con el ahorro de tiempo y dinero que ello supone, por las razones anteriormente expuestas y desde un punto de vista medioambiental evitar la producción de residuos innecesarios. Es aconsejable aplicar los criterios de las normas ISO 14000.
3. Se debe determinar las variables críticas del proceso, para mejorar y disminuir problemas asociados.
4. Una nueva tendencia en ingeniería de calidad es plantear que el proceso esté centrado en la especificación y que a cada lado del valor nominal quede un margen de seis sigmas, es decir seis desviaciones estándares del proceso, lo cual aseguraría que el 99,999 % de la producción. Se recomienda aplicarlo, para estar compitiendo con productos de renombre.

5. Se debe mejorar el procedimiento de fabricación hacia un ahorro económico.

6. Desde un punto de vista industrial (y realmente práctico) los esfuerzos de validación deberían ir hacia los productos comercialmente más importantes

BIBLIOGRAFIA

1. JURAN J.M. , **Manual de Control de calidad**. 4ta. Edición. Volumen II, McGrawHill,
2. Kiemele Mark. **Basic Statics, Tools for continuos improvement**. 4ta Edición. Estados Unidos: Air Academy Press, 2000.
3. SALAZAR Macian Ramón, **Validación Industrial**, 1ra. Edición. Barcelona, 31 de mayo de 1999.
4. Validation of Compendial Methods. **General Chapter <1225>. USP 24**. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2000 p. 2149-2152.
5. Walpole Myers. **Probabilidad y Estadística para ingenieros**. 6ta Edición. México: Peaeson Educación. 2000.283pp.

APÈNDICE

APÉNDICE 1

EJEMPLO DE PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE AMPOLLAS

PROTOCOLO DE VALIDACIÓN	No.001
TITULO : XXXX 50mg AMPOLLAS VALIDACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN	EDICIÓN: 1ª
	FECHA 06-02-06
DEPARTAMENTO: FABRICACIÓN/ SECCION PARENTENALES	Página 1

- 1ª VALIDACIÓN
- MODIFICACIÓN
- REVALIDACIÓN

- PROSPECTIVA
- RETROSPECTIVA
- CONCURRENTE

PLAZOS PREVISTOS

INICIO: XX-XX-XX

FINAL: XX-XX-XX

EQUIPO DE VALIDACIÓN:

- Ing. Dionisio Sandoval Departamento de validaciones
- Lic. Juan Gonzalez Departamento de fabricación/ Sección Parentenales
- Licda. Aura de Paz Departamento de control de calidad
- Licda. Maria Santizo Departamento de Microbiología
- Ing. Gustavo Zaenz Departamento de Aseguramiento de la calidad
- Ing. Fernando Guzman Departamento de Desarrollo

LA VALIDACIÓN SIGUE EL SOP XXXXXXXX

REALIZADO POR: Ing. Dionisio Sandoval Depto. de validaciones FECHA: 03-02-06 APROBADO POR Licda. Aura de Paz Depto. de control de calidad FECHA;	REVISADO POR: Equipo de validación FECHA: APROBADO POR Licda. Maria Santizo Depto. de Microbiología FECHA;	APROBADO POR: Lic. Juan Gonzalez Depto. de fabricación FECHA: APROBADO POR Ing. Fernando GUzman Depto. de Desarrollo FECHA:
---	--	--

ÍNDICE

1. OBJETIVO DE LA VALIDACIÓN
2. RESPONSABILIDADES DEL GRUPO DE VALIDACIÓN
3. COMPOSICIÓN DEL MÉTODO DE ELABORACIÓN
4. DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO
5. ANÁLISIS DE PUNTOS CRÍTICOS
6. PLAN EXPERIMENTAL
7. CONTROLES Y PLAN DE MUESTREO
8. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN
9. INSTRUCCIONES ESPECIALES
10. ANEXO: MODIFICACIONES DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN

1. OBJETIVO DE LA VALIDACIÓN

Identificar que parámetros son críticos o no en el método de fabricación de XXXX 50mg AMPOLLAS dentro de las especificaciones requeridas. Los parámetros a estudiar se establecen en el análisis de productos críticos

El estudio de la validación demuestra que la realización del proceso dentro de los límites de tolerancia señalados para los parámetros considerados da como resultado un producto óptimo que cumple con las especificaciones preestablecidas.

2. RESPONSABILIDADES DEL GRUPO DE VALIDACIÓN

El departamento de validación es responsable de las siguientes funciones:

- Coordinación y liderazgo del grupo de validación Elaboración de los protocolos e informes de validación. Coordinación de las tareas necesarias para que el proceso de validación se realice de forma correcta.
- El departamento de fabricación es responsable de las siguientes funciones:
- Colaborar con el resto del grupo para que el proceso de validación se realice de forma correcta.
- El proceso de fabricación se lleva a cabo correctamente de acuerdo con el protocolo de validación
- Comunicar al grupo de validación sobre cualquier cambio que se produzca en el proceso de fabricación validado.
- El departamento de control de calidad es responsable de las siguientes funciones
- Colaborar con el resto del grupo para que el proceso de validación se realice de forma correcta.
- Toma de muestras según protocolo de validación
- Realización de los análisis asignados correspondientes

- Departamento de microbiología
- Colaborar con el resto del grupo para que el proceso de validación se realice de forma correcta
- Toma de muestras según protocolo de validación
- Realización de los análisis asignados correspondientes

Departamento de Aseguramiento de la calidad.

- Colaborar con el resto del grupo para que el proceso de validación se realice de forma correcta y según la normativa GMP
- Realización de una auditoria al proceso de validación y elaboración de informe correspondiente.

Departamento de Desarrollo

- Colaborar con el resto del grupo para que el proceso de validación se realice de forma correcta.
- Toma de muestras según el protocolo de validación
- Realización de los análisis asignados correspondientes.

3. COMPOSICIÓN Y MÉTODO DE ELABORACIÓN

3.1 COMPOSICIÓN

Tabla IV. Composición

POSICIÓN	CODIGO	NOMBRE DE LA MATERIA PRIMA	POR AMPOLLA	POR LOTE
1.0	XXXX	XXXXXXXXXX	500mg	525.0g
2.0	XXXX	POLISORBATO 80	5.00mg	52.5g
3.0	XXXX	HIDROXIDO SODICO 30% P/P	21.00mg	220.5g
4.0	XXXX	AGUA PARA INYECCION	1810.00mg	19.0kg
		VOLUMEN	2.00ml	21.01

Tamaño de lote : 1000 ampollas

3.2 MÉTODO DE ELABORACIÓN

1. Proceso al lavado de 10.000 ampollas en la maquina lavadora XXXXX según SOP XXXXX.
2. Control de proceso.
3. Despirogenar las ampollas en la estufa XXXX a 250 °C durante 30 minutos
4. Control en proceso II
5. Esterilizar el reactor y la tubería de conexión con la zona estéril con vapor fluyente durante 30 minutos.
6. Colocar en el reactor el AGUA PARA INYECCIÓN
7. Calentar a 100°C y añadir con agitación de POLISORBATO y el XXXX, agitar hasta completa disolución. Después enfriar temperatura ambiente.
8. Ajustar el pH con hidróxido sodio 30% P/P, pH teórico 4.3-4.6
9. Enrasar con agua para inyección a 21.01, agitando la solución.
10. Control en proceso III.

11. Filtrar la solución a través de un litro de membrana de 0.22mm , determinar el punto de burbuja de filtro según SOP XXXXX
12. El filtrado se recoge en un frasco de vidrio esterilizado que va conectado a la maquina llenadota de ampollas XXXX. En el frasco de vidrio se coloca un filtro de venteo de 0.22 mm desechable. Entre el frasco y los émbolos de la máquina se colocan 4 soportes con membranas 5 mm.
13. Control en proceso
14. Proceder al llenado y cerrado de las ampollas en la maquina XXXX provista del formato de 2ml. Ajustar la dosis:
Volumen nominal : 2.0 ml
Volumen de llenado : 2.1 ml
Volumen de dosificación : 2.0- 2.2 ml
15. Control en proceso V
16. Esterilizar las ampollas en el autoclave XXXX a 121°C durante 30 minutos
17. Control en proceso VI

Figura 6. Diagrama de flujo

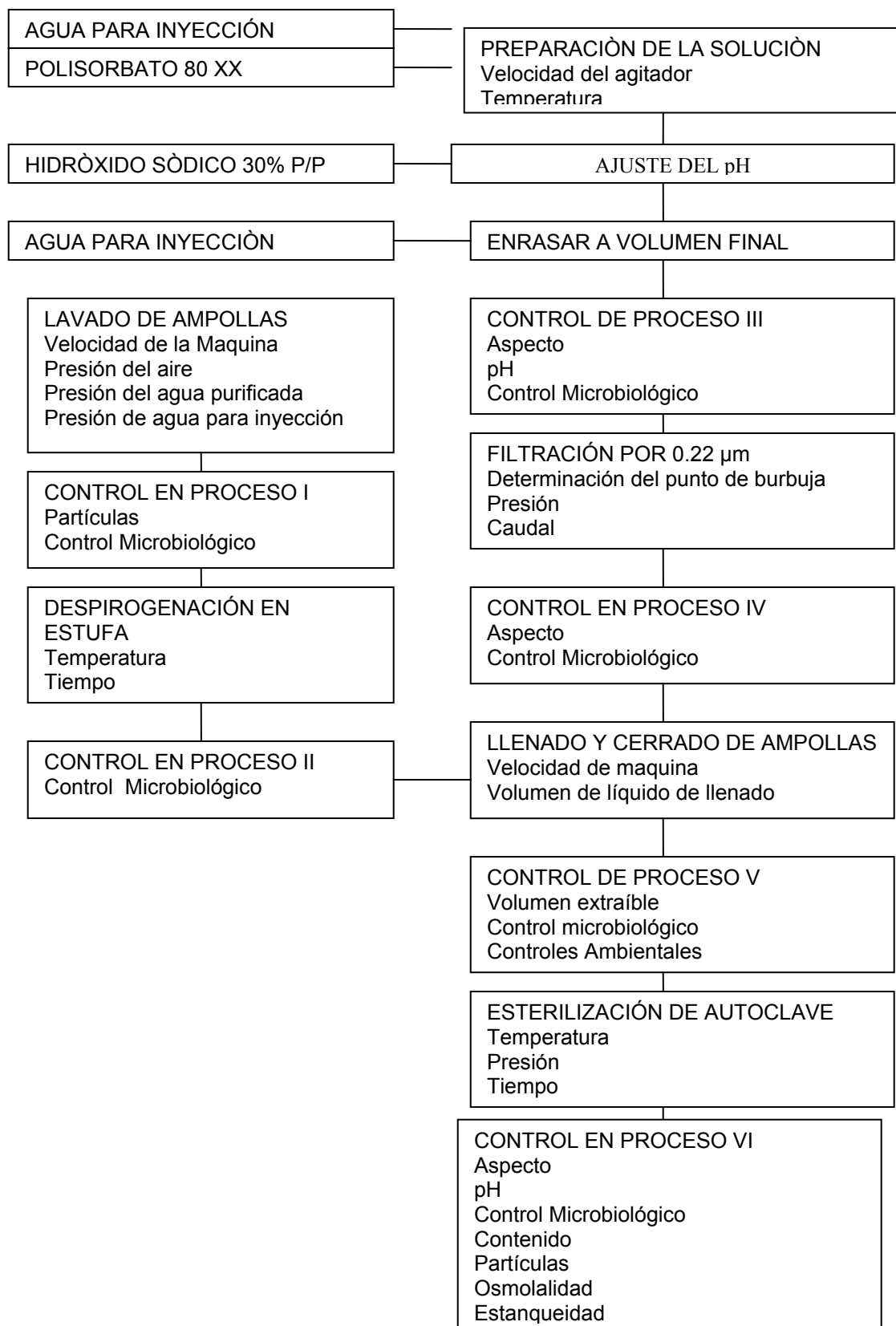


Tabla V. Análisis de puntos críticos

ETAPA DE PROCESO	CRÍTICO	FACTOR INFLUYENTE	INFLUYE SOBRE
Lavado de ampollas	Si	Velocidad maquina presión aire Presión agua purificada Presión de agua para inyección	Partículas
Despirogenación de ampollas	Si	Temperatura Tiempo	Despirogenacion
Preparación de la solución	Si	Velocidad agitador Temperatura	Tiempo Preparación Contaminación microbiana
FILTRACIÓN POR 0.22 µm	SI	PRESION CAUDAL	TIEMPO CONTAMINACIÓN MICROBIANA
Llenado y cerrado de ampollas	Si	Velocidad máquina Posición volumen Liquido llenado	Tiempo Contaminación microbiana Volumen extraíble
Esterilización ampollas en autoclave	Si	Temperatura Presión Tiempo	Esterilización

4. PLAN EXPERIMENTAL

4.1 FACTORES

Se basa en el estudio de la influencia si las características del producto de los factores considerados como críticos. En la tabla siguiente se resumen los valores a los que se deben prefijar estos parámetros.

Tabla VI. Valores que se deben prefijar

ETAPA DE PROCESO	FACTOR	VALOR
Lavado de ampollas	Velocidad Maquina	Xxxxxxx
	Presión Aire	xxxxxxx
	Presión Agua Purificada	xxxxxxx
	Presión De Agua Para Inyección	Xxxxxxx
Despirogenación de ampollas	Temperatura	250°C
	Tiempo	30 Minutos
Preparación de la solución	Velocidad Agitador	Xxxxxx
	Temperatura	100°C
Filtración por 0.22 µm	PUNTO DE BURBUJA	XXXXXX
	PRESION	XXXXXX
	CAUDAL	XXXXXX
Llenado y cerrado de ampollas	Velocidad Máquina	Xxxxx
	Posición Volumen	Xxxxx
	Líquido Llenado	
Esterilización ampollas en autoclave	Temperatura	121°C
	Presión	+1 Bar
	Tiempo	30 Minutos

4.2 COMPROBACIÓN DE LOS FACTORES

4.2.1 Lavado de Ampollas

La máquina lavadora XXXX debe encontrarse calificada, operacional y funcional. En la maquina lavadora XXXX se fijarán la velocidad, presión de aire, presión de agua purificada y presión de agua para inyección a los valores señalados. Se procederá al lavado de ampollas, tomando durante el proceso como mínimo 10 valores de los parámetros señalados. La velocidad de la máquina se comprobará con el tacómetro XXX, según protocolo de calificación funcional XXXX. Se deberán tomar valores a los mismos tiempos que se observa la velocidad señalada en el visor. Se elaborará una tabla comparativa de los valores reales y teóricas de velocidad: anotar de proceso de lavado.

6.2.2 Despirogenación de ampollas

La estufa XXXX debe encontrarse calificada, operacional y funcional. Se introducen las ampollas en la estufa. Anotar el número de ampollas por estante. Con el fin de determinar la eficacia despirogenadamente se sigue el SOP XXXX y el protocolo de calificación funcional XXXX. Se introducen 10 viales de 2 ml que contienen una solución acuosa de 1000 unidades de endotoxina de E. Coli. Colocarlos en los puntos mas frios obtenidos en las pruebas de calificación, procurando que exista como mínimo uno por estante. Se introducen 10 termopares de temperatura en las ampollas situadas junto a los viales que contienen la solución de endotoxina.

Se prefija el ciclo de secado, esterilización/despirogenacion y enfriamiento. La temperatura de consigna son 250°C con un tiempo de 30 minutos. Controlar con un cronometro calibrado cada etapa de ciclo. Registrar la temperatura de cada 250°C±15°C. comparar los registros del aparato con los valores reales. Determinar el valor Fh a 170°C y a 250°C según SOP XXXX.

6.2.3 Preparación de la solución

- El reactor a utilizar debe encontrarse calificado
- Fijar la velocidad del agitador a XXXX
- Colocar un termopar en el interior de la solución. Registrar la temperatura señalada por el aparato y la real en función del tiempo.

6.2.4 Filtración

Determinar el punto de burbuja del sistema filtrante antes y después de la filtración según el SOP XXXX. Una vez iniciado el proceso, anotar la presión y el caudal de filtración. Anotar el tiempo total del proceso de filtración.

6.2.5 Llenado y cerrado de ampollas

La maquina de llenado y cerrado de ampollas XXXX se debe encontrar calificada, operacional y funcional. Fijar la velocidad de llenado y cerrado de ampollas a un nivel bajo. Poner en funcionamiento la maquina para ajustar el volumen de llenado. Una vez ajustado, anotar la posición y colocar la maquina a la velocidad de XXXX. Cada 15 minutos realizar la prueba de volumen extraíble según SOP XXXX utilizando 4 ampollas.

6.2.6 Autoclave de ampollas

El autoclave XXXX debe encontrarse calificada, operacional y funcional. Se introducen las ampollas en el autoclave. Anotar el número de ampollas por estante. Con el fin de determinar la eficiencia esterilizante se sigue el SOP XXXX y el protocolo de calificación funcional XXXX. Se introducen 10 viales de 2ml que contienen una solución de producto que contiene mas de 5×10^5 esporas viables de *Bacillus stearothermophilus* ATCC 7953. Colocarlos en los puntos mas frío sostenidos

en las pruebas de calificación, procurando que exista como mínimo uno por estante. Se introducen 10 termopares de temperatura junto a los viales que contienen la solución de esporas y un transductor de presión. Se prefija el programa 4, el cual consta de cuatro fases: vacío (-1 bar de depresión); esterilización a 1 de sobre presión, 121°C y un tiempo de 30 minutos, nuevamente, vacío a -1 bar de depresión para extracción del vapor; entrada de aire para llegar a presión atmosférica. Controlar con un cronometro calibrado cada etapa del ciclo. Registrar la temperatura de cada sonda y la presión del transductor en función del tiempo. Durante la fase de esterilización la temperatura debe ser 121°C±1°C y la sobre presión de +1 bar ±0.05 bar. Comparar los registros del aparato con los valores reales. Determinar el valor F₀ a 121°C según SOP XXXX.

6.2.6 LOTES A VALIDAR

Tabla VII. Datos de lotes a validar

Numero de lotes	Fecha de fabricación	Tamaño de lote
M1	XX-XX-XX	10000 ampollas
M1	XX-XX-XX	10000 ampollas
M1	XX-XX-XX	10000 ampollas

6.2.7 CONTROLES Y PLAN DE MUESTREO

La toma de muestras se realizara en los puntos indicados como control en proceso en el diagrama de flujo. Los controles se realizarán según se resumen en la tabla siguiente

Tabla VIII. Controles y plan de muestreo

CONTROL DE PROCESO	PARAMETRO	SOP
ANTES DE EMPEZAR	PARTICULAS DE AMPOLLAS CONTROL MICROBIOLÓGICO DE AMPOLLAS	XXXX XXXX XXXX
LAVADO DE AMPOLLAS	PARTICULAS DE AMPOLLAS CONTROL MICROBIOLÓGICO DE AMPOLLAS CONTROLES AMBIENTALES	XXXX XXXX XXXX
DESPIROGENACION EN ESTUFA DE AMPOLLAS CP-II	CONTROL MICROBIOLÓGICO	XXXX
PREPARACIÓN DE LA SOLUCION CP IV	ASPECTO . pH CONTRO MICROBIOLÓGICO CONTROLES AMBIENTALES	XXXX XXXX XXXX XXXX
LLENADO Y CERRADO DE AMPOLLAS CP V	VOLUMEN EXTRAÍBLE CONTROL MICROBIOLÓGICO CONTROLES AMBIENTALES	XXXX XXXX XXXX
ESTERILIZACIÓN EN AUTOCLAVE CP VI	ASPECTO . pH. CONTROL MICROBIOLÓGICO CONTENIDO EN PRINCIPIO ACTIVO OSMOLALIDAD ESTANQUEIDAD DE LAS AMPOLLAS	XXXX XXXX XXXX XXXX XXXX

6.2.7.1 Antes de empezar

Determinar las partículas iniciales del lote en 10 ampollas según SOP XXXX. Para ello se introducen 2ml de agua filtrada bajo cabina de flujo laminar. Realizar la prueba de partículas microscópicas y de partículas visibles. Determinar el contenido microbiano inicial en 10 ampollas según SOP XXXX.

6.2.7.2 Control en proceso I

Determinar las partículas de 10 ampollas lavadas tomadas a unos tiempos concretos de lavado, según SOP XXXX y de acuerdo con el procedimiento descrito en el punto anterior. Determinar el contenido microbiano de 10 ampollas tomadas a unos tiempos concretos del proceso de lavado, según SOP XXXX.

Realizar los controles microbiológicos ambientales según SOP XXXX del aire y de las zonas adyacentes a la máquina de lavado mediante placas de sedimentación.

6.2.7.3 Control de proceso II

Determinar el contenido en endotoxinas de las viales después del proceso de despirogenación, según SOP XXXX. Relacionarlo con el contenido inicial. Debe de existir una reducción de cómo mínimo 3log.

6.2.7.4 Control de proceso III

Una vez preparada la solución anotar su aspecto, según SOP XXXX, su pH según SOP XXXX y determinar el contenido bacteriano según SOP XXXX del aire y de zonas adyacentes a los lugares de trabajo de la sala de preparación mediante placas de sedimentación

6.2.7.5 Control de proceso IV

Una vez filtrada la solución anotar su aspecto según SOP XXXX y determinar el contenido bacteriano según SOP XXXX.

Realizar los controles microbiológicos ambientales tanto de la zona A como de la B, según SOP XXXX del aire, del ambiente mediante placas de sedimentación con atención especial a las zonas adyacentes a la maquina de llenado y de los guantes de los operarios mediante placas de contacto.

6.2.7.6 Control de proceso V

Una vez finalizado el proceso de llenado y cerrado de las ampollas determinar el volumen extraíble, según Norma y SOP XXXX . Determinar el contenido microbiano de 10 ampollas tomadas a tiempos concretos durante el proceso de llenado según SOP XXXX. Realizar los controles microbiológicos ambientales tanto de la zona A como de la B, según SOP XXXX del aire, del ambiente mediante placas de sedimentación con atención especial a las zonas adyacentes a la maquina de llenado y de los guantes de los operarios mediante placas de contacto.

6.2.7.7 Control de procesos VI

Una vez acabado el proceso de autoclaveado determinar la características y parámetros siguientes de la ampollas.

- Aspecto, según SOP XXXX
- PH, según SOP XXXX.
- Osmolalidad, según SOP XXXX

- Partículas según SOP XXXX, tanto visibles como microscópicas
- Contenido microbiano según SOP XXXX y establecer el NGE
- Esterilidad, según SOP XXXX
- Pirogenosis según SOP XXXX
- Contenido en principio activo en productos de degradación según SOP XXXX
- Estanqueidad, según SOP XXXX

Tabla IX. Criterios de aceptación

CONTROL EN PROCESO	PARAMETRO	TAMAÑO DE MUESTRA	ESPECIFICACION	OBSERVACIONES
ANTES DE EMPEZAR	Partículas de ampollas	10ampollas	XXXX	Parámetro tecnológico
	Contenido microbiano	10ampollas	XXXX	Parámetro tecnológico
LAVADO DE AMPOLLAS	Partículas de ampollas	10ampollas	XXXX	Parámetro tecnológico
	Contenido microbiano	10ampollas	XXXX	Parámetro tecnológico
	Controles ambientales : Aire Sedimentación	XXXX XXXX	<100 ufc/m ³ <50 ufc/placa/4h	Parámetro tecnológico
DESPIROGENACION EN ESTUFA DE AMPOLLAS	Contenido en Endotoxinas	10viales	XXXX Reducción de 3log	Parámetro tecnológico

Continúa

PREPARACIÓN DE LA SOLUCION CP III	Aspecto	-----	CONFORME	
	.pH	-----	4.3-4.6	
	Contenido bacteriano	10ml	XXXX	Parámetro tecnológico
	Controles Ambientales :			
Aire :	XXXX	<100 ufc/m ³		
Sedimentación	XXXX	<100 ufc/placa/4h		
FILTRACIÓN POR 0.22 MICROMETROS CP IV	Aspecto	-----	CONFORME	Parámetro tecnológico
	Contenido Bacteriano	10ml	XXXX	Parámetro tecnológico
	Controles Ambientales:		A B	
	Aire	XXXX	<1<10 ufc/m ³	
	Sedimentación	XXXX	<1<5 ufc/p/4h	
	Guantes	XXXX	<1<5 ufc/guante	
LLENADO Y CERRADO DE AMPOLLAS CP V	Volumen extraíble	4 (cada 15 minutos)	2.0-2.2 ml	Parámetro tecnológico
	Contenido microbiano	10ampollas	XXXX	Parámetro tecnológico
	Controles ambientales		A B	Parámetro tecnológico
	Aire	XXXX	<1<10 ufc/m ³	
	Sedimentación	XXXX	<1<5 ufc/p/4h	
Guantes	XXXX	<1<5 ufc/guante	Parámetro tecnológico	

Continúa

ESTERILIZACIÓN EN AUTOCLAVE	ASPECTO	20ampollas	Conforme	
	pH	20ampollas	4.3-4.6	
	Osmolalidad	20ampollas	XXXX	
	Partículas	20ampollas	Visibles: XXXX Microscópicas ≥10µm<3000/a ≥25µm<300/a	
	Contenido microbiano	20ampollas	XXXX NGE≤106	
	Esterilidad	20ampollas	No crecimiento	
	Pirogenos	20ampollas	CONFORME	
	Contenido XXXX	20ampollas	95-105%	
	XXXX	20ampollas	XXXX	
XXXX	20ampollas	XXXX		
Estanqueidad	20ampollas	Conforme		

Instrucciones especiales.

Los datos se anotan en las hojas de ruta correspondientes y se recopilan de forma comparativa para los tres lotes en las tablas se deben incluir en el informe de validación. Anexar los datos correspondientes al registro de partículas de aire de todas las zonas.

En el informe de validación se deben adjuntar como anexo copias de las hojas de ruta de cada uno de los lotes incluyendo registros correspondientes. Estufa de despirogenización, autoclave, etc. Si en esta comparación de resultados no se observan diferencias significativas y el producto resultante cumple con

especificaciones, se considera que el procedimiento de elaboración se encuentra validado siempre que se cumplan las variables de proceso estudiadas.

Tabla X. Modificaciones del protocolo de validación

No.	MODIFICACIÓN	MOTIVO	FECHA	FIRMA

APÉNDICE 2

Tabla XI. Calificación del diseño

	Si	No	observaciones
Tiene los diagramas o planos del diseño			
Se tiene documentada la composición del producto			
Se tiene un método para el proceso			
El método para el proceso ha sido validado.			
Se tiene un diagrama de flujo del proceso			
Se tiene un diagrama que describa la red de distribución de solventes (agua u otros).			
se tiene diagrama de los puntos críticos			
Se tiene documentación de las características de la red primaria de agua caliente y fría			
Se tiene documentación de las características de cada uno de los puntos críticos			
Se tiene documentación de las características de la red de distribución			
Se tiene un resumen del funcionamiento del proceso			
Se tiene control de los valores de presión, humedad, temperatura y caudal			
Se tiene documentación de los valores de control de humedad, temperatura y caudal.			

APÉNDICE 3

Tabla XII. Calificación de la instalación

	si	No	observaciones
El sistema físicamente cumple con los requisitos de producción del producto.			
Se encuentra etiquetado el nombre de los equipos			
Los equipos han sido validados			
El sistema cuenta con la documentación completa de la instalación.			
El sistema cuenta con los dibujos y esquemas diseñados			
Cuenta con lista de componentes del equipo			
Tiene lista con información técnica de cada componente (válvula, bomba, tubería etc)			
Tiene lista con información operacional de cada componente (válvula, bomba, tubería etc)			
Cada componente tiene nombre, modelo y características de su trabajo			
Se controla las modificaciones y mejoras del equipo			
Poseen certificados de materiales			
El equipo y sus componentes son calibrados			
Poseen certificados de calibración			
Poseen manual de soldaduras			
El equipo y sus componentes están etiquetados			
Las conexiones son adecuadas			
Los componentes del equipo son adecuados			

APÉNDICE 4

Tabla XIII. Calificación operacional

	si	No	observaciones
Se han hecho ensayos de funcionamiento			
Poseen registro de los ensayos realizados			
Los ensayos cumplen con las especificaciones descritas			
Poseen documentos para operar el equipo			
El equipo funciona de acuerdo con los Procedimientos escritos.			
El equipo tiene alarmas y controles			
Funcionan las alarmas y los controles			
Se mantiene un plan de limpieza del equipo			
Se tiene un programa de limpieza y sanitización del equipo			
El equipo puede limpiarse adecuadamente			
se tiene un registro del programa de mantenimiento			
Se tiene un manual de vigilancia del equipo			

Continúa

Se tiene documentación de los cambios de componentes			
Se tiene documentación de las discrepancias del funcionamiento del equipo			
Se tiene programa de calibración			
La persona que opera el equipo esta capacitada			
Se capacita a la persona que opera el equipo			
El personal que opera el equipo tiene acceso a los manuales de funcionamiento			
Se tiene un registro de personas que operan el equipo			

APÉNDICE 5

Tabla XIV. Calificación del funcionamiento

CALIFICACIÓN DEL FUNCIONAMIENTO	SI	NO	OBSERVACIONES
Tiene procedimiento de muestreo de agua			
Tiene procedimiento de muestreo de aire			
Tiene procedimiento de fabricación			
Estan validados los procedimientos de fabricación			
Tiene procedimiento de funcionamiento(POS's)			
Tiene procedimiento de mantenimiento			
Tiene métodos de ensayo			
Especificaciones de procedimiento de operación estándar			
Tiene procedimientos de muestreo			
Tiene procedimientos de control rutinario			
Tiene procedimientos de limpieza y sanitización			
Tiene procedimientos de calibración			
Se tiene procedimiento de control de Incidencias			