Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**

**UNIDAD XOCHIMILCO**

**LICENCIATURA QUÍMICO FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**

# INFORME FINAL DE SERVICIO SOCIAL

11-ENERO-2022 al 21-JULIO-2022

DAVID BARUCH HERNÁNDEZ GÓMEZ

No. Matrícula: 206231732

**NOMBRE DEL PROYECTO ESPECÍFICO:**

IMPORTANCIA DEL “PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN” DENTRO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA CON ENFOQUE EN SÓLIDOS ORALES.

**PROYECTO GENÉRICO:**

ELABORACIÓN DE MATERIAL DIDÁCTICO PARA EL SISTEMA MODULAR DE EDUCACIÓN SUPERIOR.

Vo. Bo. Asesor

Dra. Karina Sánchez Herrera

No. Econ. 29037

# ÍNDICE

1 JUSTIFICACIÓN ..... 5
2 OBJETIVOS: ..... 6
2.1 General: ..... 6
2.2 Específicos: ..... 6
3 METODOLOGÍA ..... 6
4 ACTIVIDADES REALIZADAS ..... 6
5 EJEMPLO DE PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN ..... 7
5.1 POLÍTICA ..... 7
5.2 OBJETIVO ..... 8
5.3 ALCANCE ..... 8
5.4 ESTRUCTURA ORGANIZACIONAL ..... 9
5.5 COMITÉ DE VALIDACIÓN ..... 10
5.6 RESPONSABILIDADES ..... 11
5.6.1 DIRECTOR TÉCNICO ..... 11
5.6.2 GERENTE DE TÉCNICO ..... 12
5.6.3 GERENTE DE PLANTA ..... 12
5.6.4 GERENTE DE LOGÍSTICA ..... 13
5.6.5 GERENTE DE INGENIERÍA DE PLANTA ..... 14
5.6.6 GERENTE DE COMPRAS ..... 15
5.6.7 GERENTE DE TECNOLOGÍA DE LA INFORMACIÓN ..... 16
5.6.8 GERENTE NACIONAL DE VENTA SERVICIOS ..... 16
5.6.9 JEFE DE VALIDACIÓN / PERSONAL DE VALIDACIÓN ..... 17
5.6.10 JEFE DE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD ..... 18
5.6.11 JEFE DE CONTROL QUÍMICO ..... 19
5.6.12 JEFE DE DOCUMENTACIÓN ..... 20
5.6.13 JEFE DE REGULACIÓN SANITARIA ..... 20
5.6.14 JEFE-SUPERVISOR DE PRODUCCIÓN / ACONDICIONAMIENTO ..... 20
5.6.15 JEFE DE CAPACITACIÓN ..... 21
5.6.16 JEFE DE DESARROLLO (ANALÍTICO / FARMACÉUTICO) ..... 22
5.6.17 JEFE DE PLANEACIÓN ..... 22
5.6.18 JEFE DE ALMACÉN ..... 23
5.6.19 JEFE DE MANTENIMIENTO ..... 24
5.6.20 JEFE DE GESTIÓN AMBIENTAL Y SEGURIDAD E HIGIENE ..... 24

5.7 VIGENCIA ..... 25
5.8 PLAN, ESTRATEGIA Y JUSTIFICACIÓN DE ACTIVIDADES ..... 26
5.8.1 DESARROLLO Y ESTRUCTURA ..... 26
5.8.2 JERARQUÍA Y SOPORTE DOCUMENTAL ..... 27
5.8.3 ELABORACIÓN Y EJECUCIÓN DE PROTOCOLOS Y REPORTES PARA ESTUDIOS DE CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN ..... 28
5.8.4 SEGUIMIENTO AL PLAN MAESTRO ..... 29
5.8.5 DESCRIPCIÓN GENERAL DE ÁREAS, EQUIPOS, SISTEMAS CRÍTICOS, PROCESOS DE FABRICACIÓN, PROCESOS DE LIMPIEZA Y SISTEMAS COMPUTARIZADOS / COMPUTACIONALES 30
5.8.6 DEFINICIÓN DE TIPOS DE CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN A APLICAR ..... 38
5.8.7 ENFOQUE DE RIESGOS ..... 46
5.8.8 ESTRATEGIA DE CALIBRACIÓN, CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN ..... 51
5.9 CRITERIOS DE ACEPTACIÓN ..... 72
5.10 DESVIACIONES ..... 74
5.11 CONTROLES DE CAMBIO ..... 74
5.12 MANTENIMIENTO DEL ESTADO VALIDADO / CALIFICADO ..... 74
5.13 DEFINICIONES Y ABREVIATURAS ..... 77
5.13.1 DEFINICIONES ..... 77
5.13.2 ABREVIATURAS ..... 85
5.14 ANEXOS ..... 87
5.14.1 **ANEXO 1** Zonificación de áreas por unidad manejadora de aire (UMA). ..... 87
5.14.2 **ANEXO 2** Listado/programa general de áreas y estatus actual de calificación. ..... 87
5.14.3 **ANEXO 3** Listado/programa general de equipos y estatus actual de calificación/calibración. ..... 87
5.14.4 **ANEXO 4** Listado/programa general de instrumentos y estatus actual de calibración. 88
5.14.5 **ANEXO 5** Listado/programa general de sistemas críticos y estatus actual de calificación. ..... 88
5.14.6 **ANEXO 6** Listado/programa general de productos y estatus actual de validación. . 88
5.14.7 **ANEXO 7** Listado/programa general de procesos de limpieza y estatus actual de validación. ..... 89
5.14.8 **ANEXO 8** Listado/programa general de sistemas computarizados/computacionales y estatus actual de validación. ..... 89
5.14.9 **ANEXO 9** Listado general de métodos analíticos y estatus actual de validación..... 89
6 PRESENTACIONES EN LÍNEA A LA COMUNIDAD ESTUDIANTIL ..... 90

7 ANÁLISIS DE RESULTADOS ..... 90
7.1 ELABORACIÓN DE EJEMPLO DE PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN ..... 90
7.2 PRESENTACIONES EN LÍNEA DE LOS NUMERALES 8, 9 Y 14 DE LA NOM-059. ..... 90
8 CONCLUSIONES ..... 96
9 BIBLIOGRAFÍA ..... 96

# 1 JUSTIFICACIÓN

Las empresas farmacéuticas donde se desarrollan, innovan, fabrican y comercializan productos para el mercado de la salud en las diferentes áreas terapéuticas, deben contar con un plan en donde se describa el enfoque general y las intenciones de las instalaciones para establecer las actividades de validación.

Una de las filosofías de trabajo en las compañías es la mejora continua a través de los años, dentro de lo cual se tiene la adquisición de nueva tecnología en instalaciones, equipos, sistemas, etc., y asimismo cumplir con las regulaciones nacionales (NOM-059) e internacionales (INVIMA, ANMAT, FDA, otras) vigentes, teniendo como objetivo garantizar que los productos fabricados tengan y mantengan las características de identidad, pureza, seguridad, eficacia y calidad requeridas para su uso, con lo cual se ha logrado no solo comercializar los productos a nivel nacional, sino también a nivel internacional.

Sin embargo, uno de los requerimientos con base en las regulaciones nacionales e internacionales vigentes, es seguir cumpliendo con los estudios de calificación y/o validación, así como actividades de calibración que tengan impacto en las Buenas Prácticas de Fabricación; por lo que conscientes de la importancia de dichos estudios para el cumplimiento de las normativas indicadas, se elabora el Plan Maestro, en el cual se establecen los lineamientos generales para la implementación / ejecución de los estudios y actividades correspondientes mediante un enfoque multidisciplinario, con base en la normativa nacional e internacional vigente.

En el plan se deben considerar aspectos relacionados a los estudios y actividades de calificación, validación, así como calibración:

- Política.
- Objetivo y alcance.
- Conformación y estructura organizacional.
- Definición y responsabilidades del comité de validación.
- Vigencia, estudios y actividades.
- Plan, estrategia y justificación.
- Criterios de aceptación.
- Metodología general para desviaciones y controles de cambio.
- Metodología general para el mantenimiento del estado validado / calificado.
- Listados / programas.

El plan se debe diseñar y elaborar, abordando lineamientos generales de todas las actividades relacionadas a calificación, validación y calibración conforme al alcance del mismo, a partir del cual se podrán generar Planes Maestros específico según sea requerido (si aplica), conforme al tamaño y características de las plantas de

fabricación, cumplimiento normativo, requerimientos de proyectos, remodelaciones, reingeniería, personal y recursos económicos.

Con la ejecución de los programas de actividades establecidos en el plan, se garantizará a sus clientes y consumidores la calidad de sus productos, generando la evidencia documentada conducente para tal efecto.

## 2 OBJETIVOS:

2.1 General:

- Elaborar un ejemplo de Plan Maestro de Validación por medio de una revisión bibliográfica y compartir los aspectos básicos de la NOM-059 a estudiantes de la carrera QFB en la UAM-X con enfoque a Validación.

2.2 Específicos:

- Elaboración de presentación en línea del numeral 8 “Instalaciones y equipo” para estudiantes de la carrera en QFB de la UAM-X.
- Elaboración de presentación en línea del numeral 9 “Calificación y Validación” para estudiantes de la carrera en QFB de la UAM-X.
- Elaboración de presentación en línea del numeral 14 “Almacenamiento y Distribución” para estudiantes de la carrera en QFB de la UAM-X.
- Realizar una evaluación de aprendizaje a estudiantes de la carrera QFB de la UAM-X para la valoración de los conocimientos adquiridos.
- Elaboración de un ejemplo de plan maestro de validación con enfoque sólidos orales.

## 3 METODOLOGÍA

Investigación documental y elaboración de un ejemplo de Plan Maestro de validación de acuerdo con lo establecido en la NOM-059-SSA1-2015.

Investigación documental y elaboración de presentaciones en línea de los siguientes numerales contenidos en la NOM-059-SSA1-2015:

- Numeral 8. Instalaciones y equipo.
- Numeral 9. Calificación y validación.
- Numeral 8. Almacenamiento y Distribución.

## 4 ACTIVIDADES REALIZADAS

Se llevó a cabo una investigación documental para la elaboración de un ejemplo de Plan Maestro de Validación con los requisitos establecidos en la NOM-059-SSA1-2015 y complementando con apoyo de la normativa internacional.

Una vez que se revisaron las referencias bibliográficas se inició con la elaboración del ejemplo del plan maestro de validación. Desarrollando el contenido que se establece en la NOM-059-SSA1-2015.

- Política. Se elabora un ejemplo de política.
- Objetivo y alcance.
- Conformación y estructura organizacional.
- Definición y responsabilidades del comité de validación.
- Vigencia, estudios y actividades.
- Plan, estrategia y justificación.
- Criterios de aceptación.
- Metodología general para desviaciones y controles de cambio.
- Metodología general para el mantenimiento del estado validado / calificado.
- Listados / programas.

Los diagramas que no se encuentran citados dentro del ejemplo de Plan Maestro de Validación son de elaboración propia.

Se realizó la investigación documental para la elaboración de las presentaciones en línea de los numerales 8, 9 y 14 de la NOM-059-SSA1-2015.

Finalizada la investigación documental se impartieron presentaciones en línea de:

- Numeral 8. Instalaciones y equipo.
- Numeral 9. Calificación y validación.
- Numeral 14. Almacenamiento y Distribución.

Al iniciar la primera presentación en línea se realizó una evaluación diagnóstica a la audiencia; finalizando la tercera presentación se realizó la evaluación final para poder apreciar el impacto de los temas impartidos y determinar si existió mejora en el conocimiento de la audiencia.

# 5 EJEMPLO DE PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN

Como parte de los objetivos planteados en la ejecución del Servicio social, se planeó la elaboración de un ejemplo de un “Plan Maestro de Validación” con enfoque sólidos orales, con base en la normativa nacional (NOM-059-SSA1-2015) e internacional, el cual se describe a continuación:

## 5.1 POLÍTICA

Como parte al cumplimiento de la normativa vigente, así como la importancia de la calificación y validación como un elemento esencial para el cumplimiento normativo nacional e internacional vigente, se deriva la siguiente Política de Validación general:

***En las instalaciones se ejecutan actividades de calificación, validación y calibración mediante la gestión de un Plan Maestro de Validación, en cumplimiento con los procesos destinados para dicho fin y con los requerimientos normativos nacionales e internacionales vigentes de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos, que permita generar evidencia documentada que los productos fabricados tengan y mantengan durante su ciclo de vida las características de identidad, pureza, seguridad, eficacia y calidad requeridas para su uso.***
***Todas las áreas, equipos, sistemas críticos, sistemas computarizados/computacionales, procesos de fabricación, procesos de limpieza, métodos analíticos, proveedores, personal e instrumentos de medición/control, que tengan impacto en la calidad, integridad, seguridad y eficacia de los productos fabricados, deberán ser calificados, validados y/o calibrados según aplique; actividades que deberán llevarse a cabo por personal con la formación/perfil requerido, empleando un enfoque de riesgos durante el ciclo de vida de los mismos, cumpliendo con los criterios de aceptación previamente establecidos y emitiendo la documentación necesaria al inicio, durante la ejecución y cierre de los estudios con los dictámenes aplicables según sea el caso, así como dando seguimiento a las desviaciones y acciones correctivas/preventivas que deriven.***

## 5.2 OBJETIVO

Establecer los lineamientos generales, programas y seguimientos conducentes para conjuntar los esfuerzos requeridos al cumplimiento de los estudios de calificación y/o validación de las áreas, equipos, sistemas críticos, sistemas computarizados/computacionales, procesos de fabricación, procesos de limpieza, métodos analíticos, proveedores, personal, así como actividades de calibración a instrumentos que tengan impacto en la calidad, integridad, seguridad y eficacia de los productos fabricados, mediante un enfoque de riesgos durante el ciclo de vida de los mismos; identificando las actividades a evaluar indicando la forma, recursos, planificación y logística para realizar las validaciones, calificaciones y calibraciones de acuerdo a las Buenas Prácticas de Fabricación, sobre la base de la normativa nacional e internacional vigente, así como requerimientos internos de la compañía.

## 5.3 ALCANCE

El presente plan aplica a todas las entidades que requieran estudios de calificación y/o validación según aplique, así como actividades de calibración que estén sujetos a los requerimientos de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos en lo cual incluye, pero no se limita a: áreas, equipos, sistemas críticos, sistemas computarizados/computacionales, procesos de fabricación, procesos de limpieza e

instrumentos, lo cual considera la ejecución/elaboración de toda actividad/documentación aplicable para demostrar su cumplimiento.

Las instalaciones a las cuales es aplicable el presente plan son las siguientes:

1. Planta de Producción.
2. Acondicionamiento.
3. Laboratorio de Control Químico.
4. Laboratorio de Control Microbiológico.
5. Almacén.

## 5.4 ESTRUCTURA ORGANIZACIONAL

El Área de Validación está conformada por una jefatura responsable de dirigir los estudios y actividades de calificación, validación y/o calibración a través del personal a su cargo (Personal de Validación). El Área de Validación deberá contar con el personal, recurso económico y tecnológico requerido para la ejecución del presente plan. Esta área es la encargada de llevar a cabo Calificación de Áreas, Equipos, Sistemas Críticos, así como Validación de Procesos de Fabricación, Procesos de Limpieza y Sistemas Computarizados/Computacionales.

De la misma manera se cuenta con otras Áreas como Aseguramiento de Calidad, Capacitación e Investigación, mismas que están encargadas de llevar a cabo la Calificación de Proveedores, Calificación de Personal y Validación de Métodos Analíticos / Diseño del proceso (Etapa 1) respectivamente. Estas áreas de igual manera deberán contar con el personal, recurso económico y tecnológico requerido para la ejecución del presente plan.

El organigrama, así como su interacción con el Comité de Validación (Áreas/departamentos de soporte), se muestra en los diagramas de la Figura 1 del presente plan.

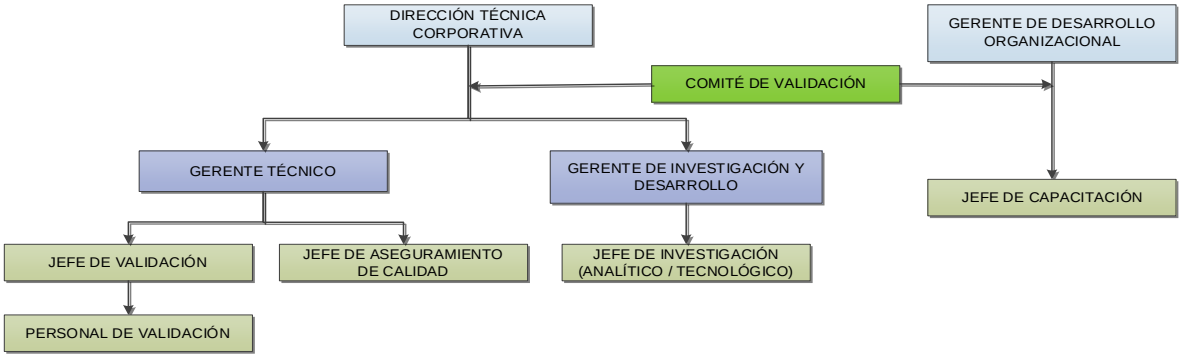


**Figura 1**. Organigrama de las Áreas involucradas en las actividades de Calificación/Validación y su interacción con el Comité de Validación

Los estudios y actividades de calificación, validación y calibración es una labor de esfuerzo multidisciplinario que requiere la participación activa de diferentes áreas/departamentos de soporte, tales como validación, producción, mantenimiento, laboratorio de control químico, laboratorio de control microbiológico, aseguramiento de calidad, planeación, almacén, tecnología de la información, compras, investigación y desarrollo (analítico/farmacéutico), capacitación, procesos; por lo que todo personal involucrado en la ejecución del presente plan deberá contar con la competencia técnica y experiencia profesional para realizar cada actividad que le corresponda o le sea asignada.

La estructura organizacional para llevar a cabo los estudios y actividades correspondientes al presente plan se muestra en la Figura 2 del presente plan.

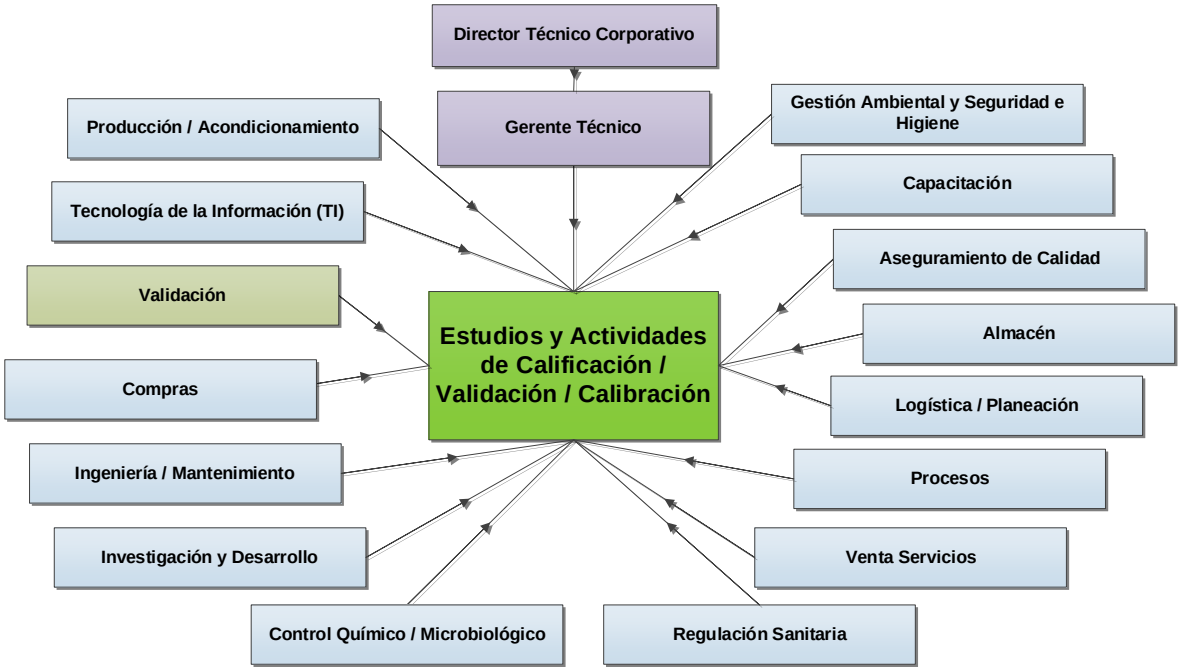


**Figura 2.** Estructura organizacional para estudios y actividades de calificación, validación y calibración

## 5.5 COMITÉ DE VALIDACIÓN

Como se indicó en el numeral anterior, para llevar a cabo los estudios y actividades de calificación, validación y calibración, es necesario contar con un equipo multidisciplinario a través de las diferentes áreas/departamentos involucrados, quienes al dar soporte a dichas actividades, conforman el Comité de Validación bajo un enfoque técnico y operativo, a fin de dar cumplimiento a lo establecido en el presente plan, aportando soluciones y mejoras para el desarrollo de los programas correspondientes en el mayor apego de su ejecución.

El Comité de Validación está conformado por los representantes de las diferentes áreas/departamentos involucrados. Para una mejor organización y delimitación de responsabilidades, el Comité se divide en técnico y operativo; el grupo técnico toma decisiones de impacto nacional e internacional en dirección al suministro de productos y cumplimiento normativo/regulatorio requerido; el grupo operativo toma decisiones a nivel de mejoras en procesos y su entorno, así como suministro de materiales y cumplimiento normativo/regulatorio requerido nacional e internacionalmente; con lo cual deberá garantizarse la entrega final al mercado de productos confiables de alta calidad para consumo humano.

En la Figura 3 del presente plan se muestra el organigrama de las diferentes áreas/departamentos con los que se conforma el Comité de Validación.

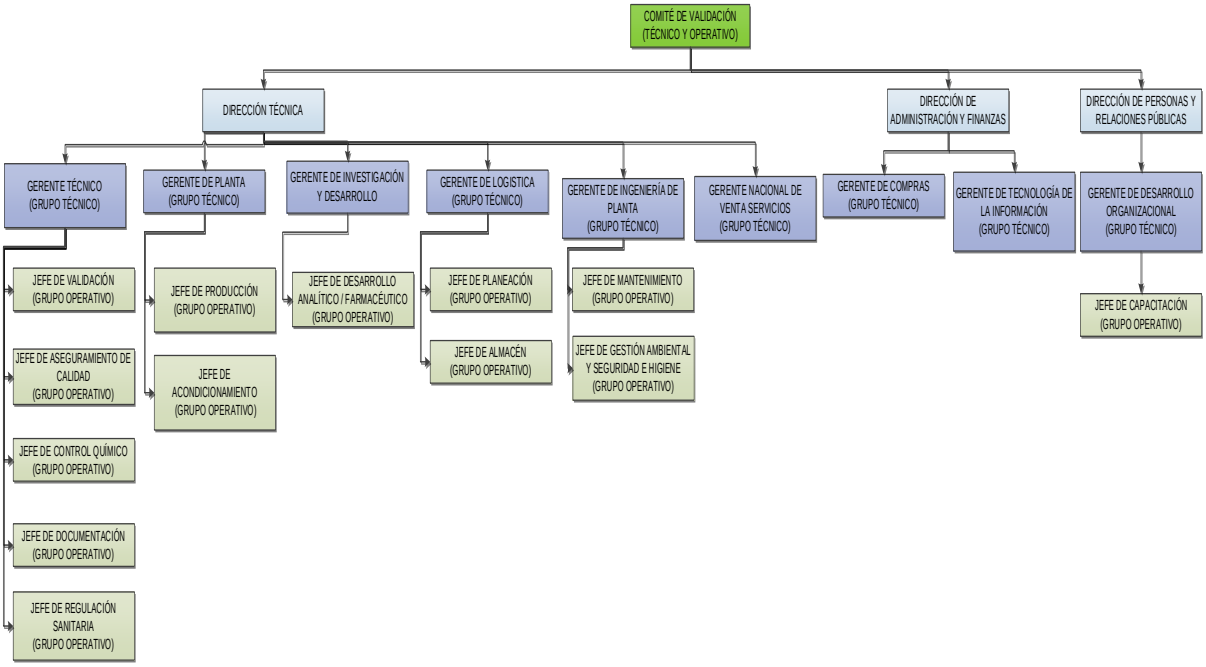


**Figura 3**. Comité de Validación.

## 5.6 RESPONSABILIDADES

### 5.6.1 DIRECTOR TÉCNICO

- Revisar y autorizar el presente plan.
- Proporcionar todos los requerimientos técnicos, infraestructura y personal necesario para la ejecución y cumplimiento del presente plan.

### 5.6.2 GERENTE DE TÉCNICO

- Revisar y autorizar el presente plan.
- Revisar y autorizar los protocolos y reportes de los estudios de calificación y validación provenientes del presente plan.
- Asegurar que los estudios y actividades de calificación, validación y calibración se lleven a cabo de acuerdo al marco regulatorio nacional e internacional, con base a los lineamientos establecidos en el presente plan.
- Participar en las actividades de comisionamiento requeridas (pruebas de aceptación en fábrica: FAT, y/o en pruebas de aceptación en sitio: SAT, cuando éstas sean realizadas); así como actividades de decomisionamiento que lleguen a solicitarse.
- Dar seguimiento al cumplimiento de las actividades del presente plan.
- Proporcionar todos los requerimientos técnicos, infraestructura y personal necesario para la ejecución y cumplimiento del presente plan.
- Documentar y notificar cualquier cambio realizado o detectado a instalaciones, equipos, instrumentos, sistemas críticos, etc., a través del sistema de documentación aplicable.
- Gestionar ante la dirección técnica la obtención de los recursos adicionales para ejecución de los estudios y actividades de calificación, validación y calibración del presente plan.
- Autorizar las Especificaciones de Requerimientos de Usuario (ERU) antes de adquirir equipos o sistemas nuevos que impacten en la calidad del producto en caso de que aplique.
- Notificar oportunamente a través de la documentación formal correspondiente, que un equipo y/o instrumentos será retirado de las áreas de control químico y aseguramiento de calidad, garantizando así su eliminación de los listados de equipos e instrumentos en el presente plan.
- Dar seguimiento a las desviaciones, así como a las acciones preventivas y/o correctivas resultantes de los estudios y actividades de calificación, validación y calibración del presente plan.

### 5.6.3 GERENTE DE PLANTA

- Revisar el presente plan.
- Participar activamente en la ejecución y cumplimiento del presente plan, realizando las actividades que le correspondan.
- Proporcionar todos los requerimientos técnicos, infraestructura y personal necesario para la ejecución y cumplimiento del presente plan.

- Proporcionar la documentación solicitada para la ejecución y cumplimiento del presente plan, tales como: PNO's de operación y limpieza de equipos, evidenciad de capacitación, entre otros.
- Facilitar las áreas, equipos, instrumentos, personal, etc., de acuerdo con lo requerido para el cumplimiento del presente plan.
- Documentar y notificar cualquier cambio realizado o detectado a instalaciones, equipos, instrumentos, sistemas críticos, etc., a través del sistema de documentación aplicable.
- Gestionar ante la dirección técnica la obtención de los recursos adicionales para ejecución de los estudios y actividades de calificación, validación y calibración del presente plan.
- Confirmar los tiempos requeridos para los estudios de permanencia en procesos de fabricación y limpieza cuando sea requerido.
- Participar en las actividades de comisionamiento requeridas (pruebas de aceptación en fábrica: FAT, y/o en pruebas de aceptación en sitio: SAT, cuando éstas sean realizadas); así como actividades de decomisionamiento que lleguen a solicitarse.
- Notificar oportunamente a través de la documentación formal correspondiente, que un equipo y/o instrumentos será retirado de las áreas de producción y acondicionamiento de planta, garantizando así su eliminación de los listados de equipos e instrumentos en el presente plan.
- Autorizar las Especificaciones de Requerimientos de Usuario (ERU) antes de adquirir equipos o sistemas nuevos que impacten en la calidad del producto en caso de que aplique.
- Notificar oportunamente a las áreas/departamentos involucrados las fechas en que un producto será transferido o validado su proceso.
- Dar seguimiento a las desviaciones, así como a las acciones preventivas y/o correctivas resultantes de los estudios y actividades de calificación, validación y calibración del presente plan.

### 5.6.4 GERENTE DE LOGÍSTICA

- Revisar el presente plan.
- Participar activamente en la ejecución y cumplimiento del presente plan, realizando las actividades que le correspondan.
- Proporcionar todos los requerimientos técnicos, infraestructura y personal necesario para la ejecución y cumplimiento del presente plan.
- Proporcionar la documentación solicitada para la ejecución y cumplimiento del presente plan, tales como: programas mensuales y anuales de fabricación, entre otros.

- Documentar y notificar cualquier cambio realizado o detectado a instalaciones, equipos, instrumentos, etc., a través del sistema de documentación aplicable o correspondiente.
- Notificar a través de la documentación formal correspondiente, que un producto o familia será interrumpido en su fabricación, garantizando así su eliminación del listado de productos en el presente plan.
- Asignar los tiempos requeridos para los estudios de permanencia en procesos de fabricación y limpieza.
- Gestionar ante la dirección técnica la obtención de los recursos adicionales para ejecución de los estudios y actividades de calificación, validación y calibración del presente plan.
- Participar en las actividades de comisionamiento requeridas (pruebas de aceptación en fábrica: FAT, y/o en pruebas de aceptación en sitio: SAT, cuando éstas sean realizadas); así como actividades de decomisionamiento que lleguen a solicitarse.
- Autorizar las Especificaciones de Requerimientos de Usuario (ERU) antes de adquirir equipos o sistemas nuevos que impacten en la calidad del producto en caso de que aplique.
- Notificar oportunamente a través de la documentación formal correspondiente, que un equipo y/o instrumentos será retirado de las áreas de almacén, garantizando así su eliminación de los listados de equipos e instrumentos en el presente plan.
- Dar seguimiento a las desviaciones, así como a las acciones preventivas y/o correctivas resultantes de los estudios y actividades de calificación, validación y calibración del presente plan.

### 5.6.5 GERENTE DE INGENIERÍA DE PLANTA

- Revisar el presente plan.
- Participar activamente en la ejecución y cumplimiento del presente plan, realizando las actividades que le correspondan.
- Notificar y proporcionar al área de validación toda la información documental de todos los proyectos programados y listas para su ejecución, que tengan impacto con la calidad de los productos.
- Documentar y notificar cualquier cambio realizado o detectado a instalaciones, equipos, instrumentos, etc., a través del sistema de documentación aplicable o correspondiente.
- Notificar oportunamente a través de la documentación formal correspondiente, que un equipo y/o instrumento será retirado de las plantas de fabricación, garantizando así su eliminación del listado de equipos en el presente plan.

- Proporcionar la documentación solicitada para la ejecución y cumplimiento del presente plan, tales como: Planos, diagramas, lista de refacciones o insumos, lista de lubricantes, PNO's de mantenimiento, manuales, instructivos, certificados de materiales de construcción, evidencia de capacitación, entre otros.
- Gestionar ante la dirección técnica la obtención de los recursos adicionales para ejecución de los estudios y actividades de calificación, validación y calibración del presente plan.
- Autorizar las Especificaciones de Requerimientos de Usuario (ERU) antes de adquirir equipos o sistemas nuevos que impacten en la calidad del producto en caso de que aplique.
- Participar en las actividades de comisionamiento requeridas (pruebas de aceptación en fábrica: FAT, y/o en pruebas de aceptación en sitio: SAT, cuando éstas sean realizadas); así como actividades de decomisionamiento que lleguen a solicitarse.
- Documentar y notificar cualquier cambio realizado o detectado a instalaciones, equipos, instrumentos, sistemas críticos, etc., a través del sistema de documentación aplicable o correspondiente.
- Dar seguimiento a las desviaciones, así como a las acciones preventivas y/o correctivas resultantes de los estudios y actividades de calificación, validación y calibración del presente plan.

### 5.6.6 GERENTE DE COMPRAS

- Revisar el presente plan.
- Participar activamente en la ejecución y cumplimiento del presente plan, realizando las actividades que le correspondan.
- Proporcionar todos los requerimientos técnicos, infraestructura y personal necesario para la ejecución y cumplimiento del presente plan.
- Gestionar ante la dirección de administración y finanzas la obtención de los recursos adicionales para ejecución de los estudios y actividades de calificación, validación y calibración del presente plan.
- Realizar las compras en tiempo y forma que sean requeridas para la ejecución y cumplimiento oportuno del presente plan, confirmando a través de la documentación correspondiente que las características técnicas de los insumos solicitados cumplen con las especificaciones de calidad establecidas.
- Autorizar las Especificaciones de Requerimientos de Usuario (ERU) antes de adquirir equipos o sistemas nuevos que impacten en la calidad del producto.

### 5.6.7 GERENTE DE TECNOLOGÍA DE LA INFORMACIÓN

Revisar el presente plan.

Participar activamente en la ejecución y cumplimiento del presente plan, realizando las actividades que le correspondan.

Participar en la validación de sistemas computarizados/computacionales que tengan impacto en la calidad del producto.

Proporcionar todos los requerimientos técnicos, infraestructura y personal necesario para la ejecución y cumplimiento del presente plan.

Gestionar ante la dirección de administración y finanzas la obtención de los recursos adicionales para ejecución de los estudios y actividades de calificación, validación y calibración del presente plan.

Participar en las actividades de comisionamiento requeridas (pruebas de aceptación en fábrica: FAT, y/o en pruebas de aceptación en sitio: SAT, cuando éstas sean realizadas); así como actividades de decomisionamiento que lleguen a solicitarse, relacionado a sistemas computacionales/computarizados.

Proporcionar la información técnica requerida en cuanto a sistemas computarizados/computacionales (software, hardware) que tengan impacto en la calidad del producto.

Autorizar las Especificaciones de Requerimientos de Usuario (ERU) antes de adquirir equipos o sistemas nuevos que impacten en la calidad del producto en caso de que aplique.

Documentar y notificar cualquier cambio realizado o detectado a sistemas computarizados/computacionales, a través del sistema de documentación aplicable o correspondiente.

Dar seguimiento a las desviaciones, así como a las acciones preventivas y/o correctivas resultantes de la validación de sistemas computarizados/computacionales correspondientes.

### 5.6.8 GERENTE NACIONAL DE VENTA SERVICIOS

- Revisar el presente plan.
- Participar activamente en la ejecución y cumplimiento del presente plan, realizando las actividades que le correspondan.
- Proporcionar todos los requerimientos técnicos y personal necesario para la ejecución y cumplimiento del presente plan.

- Proporcionar la documentación solicitada para la ejecución y cumplimiento del presente plan, tales como: acuerdos técnicos, plan de fabricación de productos para maquila, protocolos de transferencia y validación de productos para maquila en acuerdo con el cliente.
- Asegurar los requerimientos del cliente en cada etapa del proceso de fabricación del producto a maquilar, solicitando al mismo los criterios y especificaciones de producto con base al soporte documental correspondiente.
- Gestionar ante la dirección técnica la obtención de los recursos adicionales para ejecución de los estudios y actividades de calificación, validación y calibración del presente plan.
- Notificar oportunamente a las áreas/departamentos involucrados las fechas acordadas con el cliente, así como el personal externo que participará en la transferencia analítica, transferencia de tecnología y lotes de validación considerados.

### 5.6.9 JEFE DE VALIDACIÓN / PERSONAL DE VALIDACIÓN

- Elaborar, revisar, actualizar y someter a aprobación el presente plan.
- Asegurar la implementación del presente plan.
- Ejecutar el presente plan.
- Coordinar las actividades requeridas entre las áreas/departamentos involucrados para dar seguimiento y cumplimiento al presente plan.
- Gestionar, coordinar y/o supervisar las actividades de comisionamiento requeridas (pruebas de aceptación en fábrica: FAT, y/o en pruebas de aceptación en sitio: SAT, cuando éstas sean realizadas); así como actividades de decomisionamiento que lleguen a solicitarse.
- Elaborar, revisar y coordinar la ejecución de los protocolos de calificación y/o validación donde se tenga participación directa, así como elaboración de los reportes de los mismos, que surjan de la aplicación del presente plan.
- Revisar los resultados obtenidos de cada estudio o actividad de calificación, validación y calibración.
- Proporcionar personal operativo capacitado para la realización de pruebas en los estudios y actividades de calificación, validación y calibración.
- Gestionar la obtención de la documentación necesaria para cubrir los aspectos mínimos requeridos en los estudios y actividades de calificación, validación y calibración.
- Gestionar la participación de proveedores en los estudios y actividades de calificación, validación y calibración cuando sea requerido.
- Dar seguimiento a los programas de los estudios y actividades de calificación, validación y calibración del presente plan.

- Documentar y notificar cualquier cambio realizado o detectado a instalaciones, equipos, instrumentos, sistemas críticos, etc., a través del sistema de documentación aplicable.
- Elaborar y revisar las Especificaciones de Requerimientos de Usuario (ERU) antes de adquirir equipos o sistemas nuevos que impacten en la calidad del producto.
- Notificar oportunamente a través de la documentación formal correspondiente, que un equipo y/o instrumentos será retirado de planta, garantizando así su eliminación del listado de equipos en el presente plan.
- Dar seguimiento al mantenimiento del estado validado y/o calificado de las entidades evaluadas en los estudios de calificación y validación correspondientes al presente plan.
- Establecer con base a los estudios de Validación, los parámetros críticos y sistemas de control que detecten los cambios en la variabilidad de los procesos, a fin de poder corregirlos de inmediato y llevarlos a sus condiciones validadas de operación (datos a colectar, frecuencias de colección, cálculos e interpretación de resultados obtenidos). Cuando la naturaleza de la medición lo permita, aplicar herramientas estadísticas.
- Dar seguimiento a las desviaciones, así como a las acciones preventivas y/o correctivas resultantes de los estudios y actividades de calificación, validación y calibración del presente plan.

### 5.6.10 JEFE DE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD

- Revisar el presente plan.
- Participar activamente en la ejecución y cumplimiento del presente plan, realizando las actividades que le correspondan.
- Proporcionar todos los requerimientos técnicos, infraestructura y personal necesario para la ejecución y cumplimiento del presente plan, tal como: la realización de toma de muestras según sea requerido.
- Proporcionar la documentación solicitada para la ejecución y cumplimiento del presente plan, tales como: programa de calificación de proveedores, lista de proveedores calificados, entre otros.
- Asegurar que las características técnicas de los insumos solicitados cumplan con las especificaciones de calidad establecidas con base a las evaluaciones correspondientes y acuerdos técnicos realizados con diferentes proveedores de los mismos.
- Coordinar y dar seguimiento al programa de calificación de proveedores.
- Coordinar y supervisar las auditorias técnicas para la evaluación y aprobación de proveedores de insumos y servicios, así como contar con una cartera de proveedores calificados.

- Revisar todos los protocolos y reportes de calificación y validación para dar seguimiento y cumplimiento al presente plan.
- Notificar oportunamente a través de la documentación formal correspondiente, que un equipo y/o instrumentos será retirado de las áreas de aseguramiento de calidad, garantizando así su eliminación del listado de equipos en el presente plan.
- Elaborar y revisar las Especificaciones de Requerimientos de Usuario (ERU) antes de adquirir equipos o sistemas nuevos que impacten en la calidad del producto.
- Dar seguimiento a las desviaciones, así como a las acciones preventivas y/o correctivas resultantes de los estudios y actividades de calificación, validación y calibración del presente plan.

### 5.6.11 JEFE DE CONTROL QUÍMICO

- Revisar el presente plan.
- Participar activamente en la ejecución y cumplimiento del presente plan, realizando las actividades que le correspondan.
- Proporcionar todos los requerimientos técnicos, infraestructura y personal necesario para la ejecución y cumplimiento del presente plan, tal como: la realización de los análisis fisicoquímicos y microbiológicos según sea requerido por el área de validación.
- Proporcionar la documentación solicitada para la ejecución y cumplimiento del presente plan, tales como: resultados analíticos fisicoquímicos y microbiológicos, especificaciones analíticas, entre otros.
- Revisar los planes de muestreo o programas de calificación y validación donde esté involucrado, para dar seguimiento y cumplimiento al presente plan.
- Revisar los resultados y dictámenes obtenidos de cada estudio de calificación y validación donde esté involucrado, garantizando de esta manera la consistencia y trazabilidad de los mismos.
- Elaborar y revisar las Especificaciones de Requerimientos de Usuario (ERU) antes de adquirir equipos o sistemas nuevos que impacten en la calidad del producto.
- Notificar oportunamente a través de la documentación formal correspondiente, que un equipo y/o instrumentos será retirado de las áreas de control químico y microbiológico, garantizando así su eliminación del listado de equipos en el presente plan.
- Dar seguimiento a las desviaciones, así como a las acciones preventivas y/o correctivas resultantes de los estudios y actividades de calificación, validación y calibración del presente plan.

### 5.6.12 JEFE DE DOCUMENTACIÓN

- Revisar el presente plan.
- Participar activamente en la ejecución y cumplimiento del presente plan, realizando las actividades que le correspondan.
- Proporcionar la documentación solicitada para la ejecución y cumplimiento del presente plan, la cual se encuentre a su alcance y resguardo.
- Administrar los cambios que impacten los estudios y actividades de calificación, validación y calibración correspondientes.

### 5.6.13 JEFE DE REGULACIÓN SANITARIA

- Revisar el presente plan.
- Participar activamente en la ejecución y cumplimiento del presente plan, realizando las actividades que le correspondan.
- Asegurar que los estudios y actividades de calificación, validación y calibración se lleven a cabo de acuerdo al marco regulatorio nacional e internacional, con base a los lineamientos establecidos en el presente plan.
- Proporcionar la documentación solicitada para la ejecución y cumplimiento del presente plan, la cual se encuentre a su alcance y resguardo.
- Administrar en conjunto con las áreas involucradas y mediante Controles de Cambios, aquellos productos nuevos y/o para MCR (Modificación a las Condiciones de Registro).

### 5.6.14 JEFE-SUPERVISOR DE PRODUCCIÓN / ACONDICIONAMIENTO

- Revisar el presente plan.
- Participar activamente en la ejecución y cumplimiento del presente plan, realizando las actividades que le correspondan.
- Proporcionar todos los requerimientos técnicos, infraestructura y personal necesario para la ejecución y cumplimiento del presente plan.
- Participar en las actividades de comisionamiento requeridas (pruebas de aceptación en fábrica: FAT, y/o en pruebas de aceptación en sitio: SAT, cuando éstas sean realizadas); así como actividades de decomisionamiento que lleguen a solicitarse.
- Documentar y notificar cualquier cambio realizado o detectado a instalaciones, equipos, instrumentos, sistemas críticos, etc., a través del sistema de documentación aplicable.

- Proporcionar la documentación solicitada para la ejecución y cumplimiento del presente plan, tales como: PNO's de operación y limpieza de equipos, evidenciad de capacitación, entre otros.
- Revisar los protocolos y reportes de calificación y validación donde esté involucrado, para dar seguimiento y cumplimiento al presente plan.
- Revisar los resultados y dictámenes obtenidos de cada estudio de calificación y validación donde esté involucrado.
- Elaborar y revisar las Especificaciones de Requerimientos de Usuario (ERU) antes de adquirir equipos o sistemas nuevos que impacten en la calidad del producto.
- Notificar oportunamente a través de la documentación formal correspondiente, que un equipo y/o instrumentos será retirado de las áreas de producción y acondicionamiento de cada planta, garantizando así su eliminación del listado de equipos en el presente plan.
- Notificar oportunamente a las áreas/departamentos involucrados las fechas en que un producto será transferido o validado su proceso.
- Establecer con base a los estudios y recomendaciones del Área de Validación, los parámetros críticos y sistemas de control que detecten los cambios en la variabilidad de los procesos, a fin de poder corregirlos de inmediato y llevarlos a sus condiciones validadas de operación (datos a colectar, frecuencias de colección, cálculos e interpretación de resultados obtenidos). Cuando la naturaleza de la medición lo permita, aplicar herramientas estadísticas.
- Dar seguimiento a las desviaciones, así como a las acciones preventivas y/o correctivas resultantes de los estudios y actividades de calificación, validación y calibración del presente plan.

### 5.6.15 JEFE DE CAPACITACIÓN

- Revisar el presente plan.
- Participar activamente en la ejecución y cumplimiento del presente plan, realizando las actividades que le correspondan.
- Proporcionar todos los requerimientos técnicos, infraestructura y personal necesario para la ejecución y cumplimiento del presente plan.
- Proporcionar la documentación solicitada para la ejecución y cumplimiento del presente plan, tales como: programa de capacitación del personal involucrado en la fabricación y control de calidad de los productos.
- Coordinar y dar seguimiento al programa de calificación y plan de desarrollo del personal.

### 5.6.16 JEFE DE DESARROLLO (ANALÍTICO / FARMACÉUTICO)

- Revisar el presente plan.
- Participar activamente en la ejecución y cumplimiento del presente plan, realizando las actividades que le correspondan.
- Proporcionar todos los requerimientos técnicos, infraestructura y personal necesario para la ejecución y cumplimiento del presente plan, tal como: validación de métodos analíticos (materia prima; producto intermedio y terminado; trazas de detergentes y principios activos) según sea requerido.
- Proporcionar la documentación solicitada para la ejecución y cumplimiento del presente plan, tales como: protocolos y reportes de transferencias, programa de validación de métodos analíticos, entre otros.
- Elaborar y emitir los procedimientos de producción de nuevos productos y optimización de formulaciones, como resultado final de las transferencias de tecnología realizadas.
- Revisar los protocolos y reportes de calificación y validación donde esté involucrado, para dar seguimiento y cumplimiento al presente plan.
- Coordinar y dar seguimiento a la validación de métodos analíticos.
- Elaborar y revisar las Especificaciones de Requerimientos de Usuario (ERU) antes de adquirir equipos o sistemas nuevos que impacten en la calidad del producto.
- Notificar oportunamente a las áreas/departamentos involucrados las fechas en que un producto será transferido o validado su proceso.
- Notificar a través de los protocolos y reportes correspondientes, las pruebas, cambios y optimizaciones de proceso realizadas a producto de línea y prospectos.
- Definir la estrategia para el control del proceso, la cual deberá ser documentada e incluir la calidad de los materiales, monitoreo de los parámetros críticos del proceso y de los atributos críticos de calidad que se han identificado, incluyendo los resultados obtenidos durante la ejecución del protocolo de transferencia de tecnología.
- Dar seguimiento a las desviaciones, así como a las acciones preventivas y/o correctivas resultantes de los estudios y actividades de calificación, validación y calibración del presente plan.

### 5.6.17 JEFE DE PLANEACIÓN

- Revisar el presente plan.
- Participar activamente en la ejecución y cumplimiento del presente plan, realizando las actividades que le correspondan.

- Proporcionar todos los requerimientos técnicos, infraestructura y personal necesario para la ejecución y cumplimiento del presente plan.
- Proporcionar la documentación solicitada para la ejecución y cumplimiento del presente plan, tales como: programas mensuales y anuales de fabricación, entre otros.
- Integrar al programa de fabricación los estudios y actividades de validación bajo previo acuerdo.
- Revisar los protocolos y reportes de validación donde esté involucrado, para dar seguimiento y cumplimiento al presente plan.
- Notificar a través de la documentación formal correspondiente, que un producto o familia será descontinuado en su fabricación, garantizando así su eliminación del listado de productos en el presente plan.
- Asignar los tiempos requeridos para los estudios de permanencia en procesos de fabricación y limpieza.
- Dar seguimiento a las desviaciones, así como a las acciones preventivas y/o correctivas resultantes de los estudios y actividades de calificación, validación y calibración del presente plan.

### 5.6.18 JEFE DE ALMACÉN

- Revisar el presente plan.
- Participar activamente en la ejecución y cumplimiento del presente plan, realizando las actividades que le correspondan.
- Proporcionar todos los requerimientos técnicos, infraestructura y personal necesario para la ejecución y cumplimiento del presente plan.
- Proporcionar la documentación solicitada para la ejecución y cumplimiento del presente plan, tales como: PNO’s de operación y limpieza de equipos, evidenciad de capacitación, entre otros.
- Participar en las actividades de comisionamiento requeridas (pruebas de aceptación en fábrica: FAT, y/o en pruebas de aceptación en sitio: SAT, cuando éstas sean realizadas); así como actividades de decomisionamiento que lleguen a solicitarse.
- Elaborar y revisar las Especificaciones de Requerimientos de Usuario (ERU) antes de adquirir equipos o sistemas nuevos que impacten en la calidad del producto.
- Notificar oportunamente a través de la documentación formal correspondiente, que un equipo y/o instrumentos será retirado de las áreas de almacén, garantizando así su eliminación de los listados de equipos e instrumentos en el presente plan.
- Dar seguimiento a las desviaciones, así como a las acciones preventivas y/o correctivas resultantes de los estudios y actividades de calificación, validación y calibración del presente plan.

### 5.6.19 JEFE DE MANTENIMIENTO

- Revisar el presente plan.
- Participar activamente en la ejecución y cumplimiento del presente plan, realizando las actividades que le correspondan.
- Proporcionar todos los requerimientos técnicos, infraestructura y personal necesario para la ejecución y cumplimiento del presente plan.
- Notificar oportunamente a través de la documentación formal correspondiente, que un equipo y/o instrumento será retirado de las plantas de fabricación, garantizando así su eliminación del listado de equipos en el presente plan.
- Notificar y proporcionar al área de validación toda la información documental de los proyectos programados y listas para su ejecución, que tengan impacto con la calidad de los productos.
- Proporcionar la documentación solicitada para la ejecución y cumplimiento del presente plan, tales como: Planos, diagramas, lista de refacciones o insumos, lista de lubricantes, PNO's de mantenimiento, manuales, instructivos, certificados de materiales de construcción, evidencia de capacitación, entre otros.
- Elaborar y revisar las Especificaciones de Requerimientos de Usuario (ERU) antes de adquirir equipos o sistemas nuevos.
- Participar en las actividades de comisionamiento requeridas (pruebas de aceptación en fábrica: FAT, y/o en pruebas de aceptación en sitio: SAT, cuando éstas sean realizadas); así como actividades de decomisionamiento que lleguen a solicitarse.
- Revisar los protocolos y reportes de calificación y validación donde esté involucrado, para dar seguimiento y cumplimiento al presente plan.
- Dar seguimiento a las desviaciones, así como a las acciones preventivas y/o correctivas resultantes de los estudios y actividades de calificación, validación y calibración del presente plan.

### 5.6.20 JEFE DE GESTIÓN AMBIENTAL Y SEGURIDAD E HIGIENE

- Revisar el presente plan.
- Participar activamente en la ejecución y cumplimiento del presente plan, realizando las actividades que le correspondan.
- Proporcionar todos los requerimientos técnicos, infraestructura y personal necesario para la ejecución y cumplimiento del presente plan.

- Notificar y proporcionar al área de validación toda la información documental relacionada a la seguridad operativa de los equipos y/o instrumentos, que tengan impacto con la calidad de los productos.
- Proporcionar la documentación solicitada para la ejecución y cumplimiento del presente plan, tales como: Formatos de seguridad operacional, formato de alta a la STPS, entre otros.
- Elaborar y revisar las Especificaciones de Requerimientos de Usuario (ERU) antes de adquirir equipos o sistemas nuevos.
- Participar en las actividades de comisionamiento requeridas (pruebas de aceptación en fábrica: FAT, y/o en pruebas de aceptación en sitio: SAT, cuando éstas sean realizadas); así como actividades de decomisionamiento que lleguen a solicitarse.
- Revisar/verificar que las áreas, equipos y sistemas cuenten con los dispositivos de seguridad durante los estudios y actividades de calificaciones correspondientes.
- Dar seguimiento a las desviaciones, así como a las acciones preventivas y/o correctivas resultantes de los estudios y actividades de calificación, validación y calibración del presente plan.

## 5.7 VIGENCIA

La vigencia del presente plan será con base en cambios significativos que impacten la ejecución de los diferentes estudios y actividades de calificación, validación y calibración, realizando reportes de actualización y/o evaluación complementarios como parte al cumplimiento y seguimiento de este, los cuales deberán ser incorporados para consecuentemente emitir una nueva versión al siguiente año de su emisión.

La vigencia para cada uno de los estudios/actividades de calificación, validación y calibración según aplique, será con base a lo indicado en la Tabla 1 del presente plan.

**Tabla 1**. Vigencia de estudio y actividades de calificación, validación y calibración

| DESCRIPCIÓN | VIGENCIA |
|---|---|
| Calibración de Instrumentos | La frecuencia de evaluación de cada instrumento dependerá del impacto a BPF y la criticidad de este, la cual podrá ser de 0.5 a 2 años. |
| Calificación de Equipos | La vigencia de calificación sólo aplica si se presenta algún cambio que impacte el estado calificado, realizando el mantenimiento del estado calificado (MEC). |

| DESCRIPCIÓN | VIGENCIA |
|---|---|
| Calificación de Áreas | La vigencia de calificación sólo aplica si se presenta algún cambio que impacte el estado calificado, realizando el mantenimiento del estado calificado (MEC). |
| Calificación de Sistemas Críticos | La vigencia de calificación sólo aplica si se presenta algún cambio que impacte el estado calificado, realizando el mantenimiento del estado calificado (MEC). |
| Validación de Procesos de Fabricación (Producción y Acondicionamiento) | La vigencia de validación sólo aplica si se presenta algún cambio que impacte el estado validado, realizando el mantenimiento del estado validado (MEV). |
| Validación de Procesos de Limpieza | La vigencia de validación sólo aplica si se presenta algún cambio que impacte el estado validado, realizando el mantenimiento del estado validado (MEV). |
| Validación de Sistemas Computarizados/Computacionales | La vigencia de validación sólo aplica si se presenta algún cambio que impacte el estado validado, realizando el mantenimiento del estado validado (MEV). |
| Verificación de Condiciones Ambientales en Almacén (Mapeo de Temperatura y Humedad Relativa) | La vigencia de la evaluación sólo aplica si se presenta algún cambio que impacte las condiciones ambientales verificadas. |
| Validación de métodos analíticos | La vigencia de validación sólo aplica si se presenta algún cambio que impacte el estado validado, realizando el mantenimiento del estado validado (MEV). |
| Calificación de personal | La responsabilidad de la presente actividad se encuentra a cargo del Área de Capacitación. |
| Calificación de proveedores | La responsabilidad de la presente actividad se encuentra a cargo del Área de Aseguramiento de Calidad. |

## 5.8 PLAN, ESTRATEGIA Y JUSTIFICACIÓN DE ACTIVIDADES

### 5.8.1 DESARROLLO Y ESTRUCTURA

El presente plan forma parte esencial de la planeación, estrategia y justificación de cómo llevar a cabo el proceso de calificación, validación y calibración, en este se establecen los lineamientos generales y programas a seguir para conjuntar los esfuerzos requeridos al cumplimiento de los estudios de calificación y/o validación

de áreas, equipos, sistemas críticos, sistemas computarizados/computacionales, procesos de fabricación y procesos de limpieza y actividades de calibración a instrumentos principalmente, así como métodos analíticos, proveedores, personal, mediante un enfoque de riesgos. Se desarrolló a partir de la visualización de las entidades presentes las cuales requieran calificación, validación y/o calibración; reflejando el cumplimiento con la normativa nacional e internacional vigente, así como requerimientos internos de la compañía.

Para un mejor control y organización de los estudios de calificación y/o validación, así como actividades de calibración aplicables, se desarrolló de forma general (global) el presente PMV, del cual podrán derivarse planes maestros específicos, tales como y sin limitarse a: PMV de procesos de limpieza, PMV de procesos de fabricación, PMV de sistemas computarizados/computacionales, PMC de equipos, PMC de sistemas críticos, etc., según sea el caso de acuerdo con los requerimientos y estrategia. En la Figura 4 del presente plan se muestra la jerarquía en que podrán realizarse los planes indicados en caso de ser requerido.

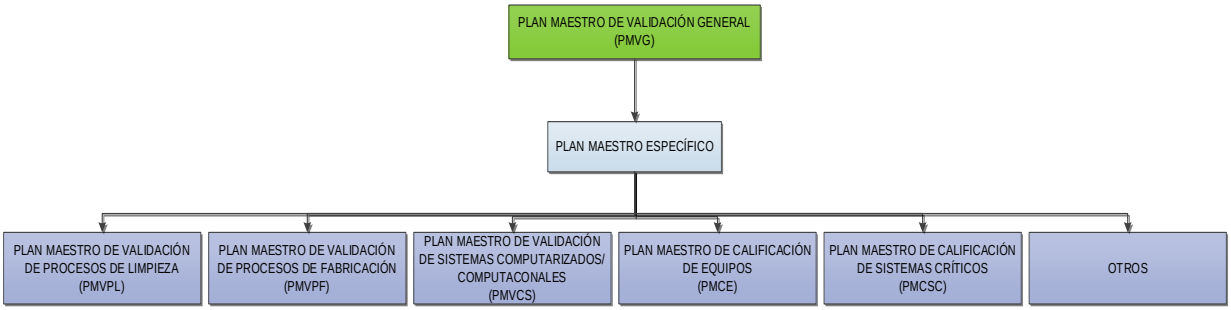


**Figura 4.** Jerarquía de Planes Maestros según aplique

### 5.8.2 JERARQUÍA Y SOPORTE DOCUMENTAL

Dado que los estudios de calificación y validación dan soporte al cumplimiento regulatorio en la fabricación de medicamentos para garantizar la calidad de los productos, es necesario indicar una secuencia lógica de actividades con base a su jerarquía y requerimientos internos de la compañía, sin embargo, no se limitará a una secuencia establecida, ya que algunas actividades podrán realizarse de manera concomitante a fin de optimizar tiempo en los estudios correspondientes. Lo anterior no excluye la conclusión de actividades que pongan en riesgo la ejecución de los procesos de fabricación y limpieza.

La secuencia de actividades es la siguiente, sin embargo, no es limitativa:

1. Elaboración de Plan Maestro de Validación General.
2. Elaboración de Plan Maestro Específico, de ser requerido.
3. Pruebas de comisionamiento (FAT/SAT) en caso de requerirse.

4. Calificación de áreas.
5. Calificación de sistemas críticos.
6. Calificación de equipos.
7. Validación de procesos de fabricación.
8. Validación de procesos de limpieza.
9. Validación de sistemas computarizados/computacionales.
10. Verificación de almacenamiento y distribución.

Para evidenciar el cumplimiento de los estudios descritos anteriormente, será necesario contar con el soporte documental para tal efecto, por lo que los entregables correspondientes en cada caso según aplique serán los siguientes:

1. Plan Maestro de Validación General.
2. Plan Maestro Específico, de ser requerido.
3. Protocolos de Calificación y/o Validación.
4. Reportes de Calificación y/o Validación.
5. Adendum, documentos de soporte y/o documentos de evaluación, de ser requeridos.

**En la Figura 5** del presente plan se ejemplifica el soporte documental requerido para demostrar el cumplimiento de los estudios realizados.

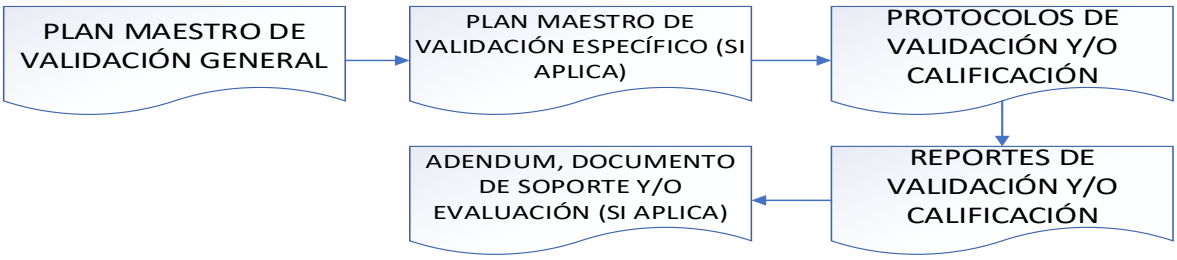


**Figura 5.** Soporte documental de los estudios y actividades de calificación y validación

### 5.8.3 ELABORACIÓN Y EJECUCIÓN DE PROTOCOLOS Y REPORTES PARA ESTUDIOS DE CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN

Se deberán emitir protocolos escritos para los estudios de calificación y validación, mismos que deberán definir las entidades a evaluar, atributos críticos, parámetros críticos, especificar las etapas críticas e incluir los criterios de aceptación, así como ser elaborados y controlados como se indica en los procedimientos aplicables en sus versiones vigentes.

Los protocolos sólo podrán ser ejecutados una vez que:

1. Se encuentren autorizados.
2. Se halla comunicado al usuario/dueño del área, equipo, sistema o proceso sujeto a calificación y/o validación según aplique.

Cualquier cambio importante al protocolo autorizado durante la ejecución del mismo, por ejemplo, en los criterios de aceptación, parámetros de funcionamiento, etc., deberá documentarse como una desviación y justificarse.

Una vez finalizada la ejecución de los protocolos deberán emitirse los reportes finales correspondientes que demuestren la trazabilidad a los mismos, los cuales deberán incluir los resultados obtenidos, las desviaciones observadas y conclusiones, así como ser elaborados y controlados como se indica en los procedimientos aplicables en sus versiones vigentes.

Los reportes deberán incluir un resumen o análisis de los resultados obtenidos contrastándolos con los criterios de aceptación aplicables, una conclusión con base en los mismos, recomendaciones y el dictamen correspondiente, así como los anexos del protocolo debidamente ejecutados con registros completos conforme a BPD, legibles y trazables (documentos, fotografías, etc.). Los resultados que no cumplan con los criterios de aceptación previamente establecidos deberán documentarse como una desviación y llevar a cabo la investigación correspondiente, de acuerdo con los procedimientos internos aplicables.

En caso de requerirse llevar a cabo algún otro estudio o actividad que respalde o complemente los estudios de calificación y validación tales como: adendum, documentos de evaluación, documentos de soporte, entre otros; deberán ser controlados de acuerdo con lo indicado en el procedimiento aplicable en su versión vigente.

Cuando los protocolos y/o reportes, así como demás documentación aplicable a los estudios de calificación y validación sean suministrados por un tercero que preste dichos servicios, el personal del Área de Validación deberá confirmar su idoneidad y cumplimiento con los procedimientos internos, antes de su autorización, pudiendo aplicar los formatos propios del proveedor. Los protocolos y/o reportes de dichos proveedores podrán ser complementados con documentación adicional emitida por el Área de Validación para dar cumplimiento en caso de ser requerido.

### 5.8.4 SEGUIMIENTO AL PLAN MAESTRO

Se deberá realizar un reporte trimestral de avances al cumplimiento del presente plan, el cual deberá informar aquellas modificaciones y/o actualizaciones aplicables que hayan acontecido por incorporación/retiro de productos de fabricación, equipos, instalaciones, o bien requerimientos regulatorios, así como necesidades internas de la compañía.

### 5.8.5 DESCRIPCIÓN GENERAL DE ÁREAS, EQUIPOS, SISTEMAS CRÍTICOS, PROCESOS DE FABRICACIÓN, PROCESOS DE LIMPIEZA Y SISTEMAS COMPUTARIZADOS / COMPUTACIONALES

#### *5.8.5.1 ÁREAS*

Se cuenta con áreas destinadas a la Investigación y Desarrollo de nuevos productos, las cuales están completamente separadas de las áreas de fabricación. Cuenta con áreas de fabricación para formas farmacéuticas solidas orales principalmente, las cuales están separadas, teniendo instalaciones propias cada una de las áreas, donde el diseño y selección de los materiales de construcción fueron de acuerdo con lo establecido a las Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos.

De manera general se cuenta con áreas específicas para cada una de las operaciones requeridas en cada tipo de proceso y/o etapa de fabricación, tal como: desarrollo, pesado y muestreo de materias primas, surtido de materiales de acondicionamiento, granulación, mezclado, tableteado, encapsulado, acondicionamiento primario, acondicionamiento secundario, etc.

Para llevar a cabo los correspondientes análisis fisicoquímicos y microbiológicos se cuenta con áreas analíticas destinadas a dichos procesos, las cuales se encuentran completamente separadas de las áreas de fabricación, así como entre ellas mismas.

Para el proceso de almacenamiento de materias primas, materiales, graneles y productos terminados se cuenta con áreas destinadas para dicho proceso, que a su vez también se encuentran completamente separadas de las áreas antes indicadas.

Los planos arquitectónicos correspondientes a las instalaciones se encuentran bajo resguardo del área de ingeniería.

En el anexo 2 del presente plan se muestra el listado/programa general de áreas indicando el estatus actual de calificación de las mismas, así como el seguimiento conducente aplicable.

#### *5.8.5.2 EQUIPOS*

Se cuenta con equipos destinados a la Investigación y Desarrollo, así como diversos equipos destinados a la fabricación de formas farmacéuticas sólidas orales principalmente, con base en cada una de las operaciones requeridas para cada tipo de proceso y/o etapa de fabricación, tales como: molinos (oscilantes, listón, etc.),

secadores, mezcladores, tableteadoras, encapsuladoras, bombos, blisteras, etiquetadoras, codificadoras, entre otros.

Respecto a los equipos para llevar a cabo los correspondientes análisis fisicoquímicos y microbiológicos, se cuenta con: cromatógrafos de líquidos, cromatógrafos de gases, espectrofotómetros de UV-visible, espectrofotómetro de absorción atómica, disolutores, campana de bioseguridad, incubadoras, estufas y muflas, entre otros. También se dispone de equipos destinados para el almacenamiento de materias primas principalmente, tales como refrigeradores.

En el anexo 3 del presente plan se muestra el listado/programa general de equipos, indicando el estatus actual de calificación de los mismos, así como el seguimiento conducente aplicable.

#### *5.8.5.3 INSTRUMENTOS*

Se cuenta con diversos instrumentos destinados a los diferentes procesos realizados en cada una de las instalaciones según aplique Investigación y Desarrollo, Planta Farma, Laboratorio de Control Químico, Laboratorio de Control Microbiológico y Almacén) mismos que dependen del proceso al cual están involucrados, tales como: termohigrómetros, termómetros, manómetros de presión diferencial, manómetros tipo bourdon, manovacuómetros, vacuómetros, calibradores, balanzas, básculas, multímetros, cronómetros, micrómetros, graficadores, controladores, entre otros.

En el anexo 4 del presente plan se muestra el listado general de instrumentos que tienen impacto en la calidad del producto, así como la próxima fecha de calibración.

#### *5.8.5.4 SISTEMAS CRÍTICOS*

Además de contar con diversas áreas, equipos e instrumentos involucrados en diferentes procesos y/o etapas de fabricación, cuenta con sistemas críticos que tienen impacto en la calidad del producto, los cuales son:

1. Sistema de Aire comprimido.
2. Sistema de Agua Purificada.
3. Sistema de Aire Acondicionado (HVAC).

En el anexo 5 del presente plan se muestra el listado/programa general de sistemas críticos, indicando el estatus actual de calificación de los mismos, así como el seguimiento conducente aplicable.

5.8.5.4.1 Sistema de Aire Comprimido

Se cuenta con dos Sistemas de Aire Comprimido, uno para dar servicio a Investigación y Desarrollo / Planta Farma, los cuales se encuentran conformados de manera general por las siguientes secciones principales:

- Generación, almacenamiento y filtración primaria.
- Purificación.
- Distribución.

Las secciones de generación, almacenamiento y filtración primaria están conformadas por un compresor rotativo libre de aceite, el cual presenta: un intercambiador de calor, un tanque de almacenamiento (pulmón), una sección de filtración (filtros coalescentes de alta eficiencia) y un secador de aire.

Los sistemas están diseñados para poder suministrar Aire Comprimido en cada punto conforme a lo requerido en cada tipo de proceso, hasta con una calidad clase 1.2.1 de acuerdo con la ISO 8573-1:2010[1], es decir:

- Clase 1 para contenido de partículas.
- Clase 2 para contenido de agua.
- Clase 1 para contenido de aceite.

La clase indicada está dada de acuerdo con la Tabla 3 del presente plan.

**Tabla 3**. Clasificación de la calidad del aire de acuerdo con ISO 8573-1:2010

| Clasificación de la calidad del aire de acuerdo al standard ISO 8573-1:2010 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Clase | Partículas | | | Agua | | Aceite |
| | Máximo número de partículas por m3 | | | Vapor | Líquido | Contenido total de aceite |
| | 0.1-0.5 micrones | 0.5-1 micrones | 1-5 micrones | Presion de Punto de Rocío | g/m3 | mg/m3 |
| 0 | como se especifica por el usuario o proveedor del equipo y más riguroso que la clase 1 | | | | | |
| 1 | ≤ 20,000 | ≤ 400 | ≤ 10 | ≤ -70 C | - | 0.01 |
| 2 | ≤ 400,000 | ≤ 6,000 | ≤ 100 | ≤ -40 C | - | 0.1 |
| 3 | - | ≤ 90,000 | ≤ 1,000 | ≤ -20 C | - | 1 |
| 4 | - | - | ≤ 10,000 | ≤ +3 C | - | - |
| 5 | - | - | ≤ 100,000 | ≤ +10 C | - | - |
| 6 | - | - | - | - | ≤ 0.5 | - |
| 7 | - | - | - | - | ≤ 0.5 - 5 | - |
| 8 | - | - | - | - | ≤ 5 - 10 | - |
| 9 | - | - | - | - | > 10 | |

5.8.5.4.2 Sistema de Agua Purificada

Se cuenta con un Sistema de Agua Purificada, uno para dar servicio a Planta Farma / Laboratorio de Control Químico, los cuales se encuentran conformados de manera general por las siguientes secciones principales:

- Generación.

[1] ISO 8573-1 “Compressed Air-Part 1: Contaminants and purity classes”.

- Almacenamiento.
- Distribución.

Los sistemas se encuentran diseñados para generar y suministrar agua purificada nivel 1 conforme a la FEUM (equivalente a agua grado USP) a partir de agua potable, misma que es utilizada para la fabricación de productos farmacéuticos, limpieza de equipos y áreas de fabricación, así como análisis fisicoquímicos según aplique.

Las secciones de generación, almacenamiento y distribución de los sistemas de agua purificada están conformadas por los siguientes componentes principales:

- Una cisterna para agua potable.
- Un sistema hidroneumático.
- Sistema de cloración automático.
- Bomba de alimentación y recirculación de agua potable.
- Un tanque de salmuera (NaCl).
- Bombas centrifugas.
- Bomba de alta presión.
- Filtro multimedia.
- Un ablandador con resinas de intercambio catiónico.
- Un sistema dosificador de salmuera (NaCl).
- Un sistema dosificador de metabisulfito de sodio.
- Un sistema dosificador de sosa (NaOH).
- Microfiltros.
- Lámparas de UV.
- Módulos de Ósmosis Inversa.
- TOC en línea.
- Sensor de conductividad.
- Sensor de temperatura.
- Tanque de almacenamiento (pulmón).
- Intercambiador de calor.
- Red de distribución y recirculación construida en acero inoxidable 316L.
- Puntos de uso construidos en acero inoxidable 316L.

Los sistemas suministran Agua Purificada a diferentes puntos de uso según aplique a cada instalación (Laboratorio de Control Químico o Planta) de acuerdo con lo indicado en la Tabla 4 del presente plan.

**Tabla 4.** Puntos de uso, ubicación y especificaciones del Sistema de Agua Purificada Planta Farma / Laboratorio de Control Químico

| Punto de uso | Ubicación | Especificación (FEUM 13° Edición)[2] |
|---|---|---|
| No.1 | Sólidos 1 | pH: 5 – 7<br>Conductividad: ≤ 1.3 µs/cm a 25 °C<br>Carbono Orgánico Total: ≤ 500 ppb<br>Límites Microbianos: ≤ 100 UFC/mL |
| No.2 | Sólidos 2 | |
| No.3 | Laboratorio de Control Químico | |

La configuración general que presentan los sistemas de Agua Purificada (generación, almacenamiento y distribución) se muestra en la Figura 7 del presente plan.

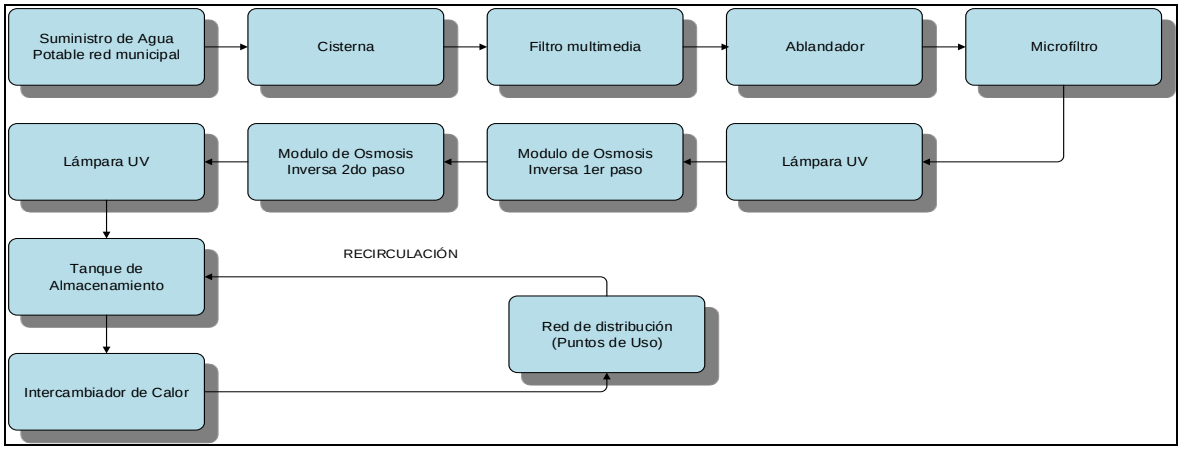


**Figura 7.** Configuración general de los Sistemas de Agua Purificada (generación, almacenamiento y distribución)

5.8.5.4.3 Sistema de Aire Acondicionado (HVAC)

Se cuenta con Sistemas de Aire Acondicionado (HVAC) para dar servicio a Investigación y Desarrollo y Planta, los cuales se encuentran diseñados para suministrar aire limpio con la calidad requerida de acuerdo a la normativa nacional e internacional vigente, considerando al menos los siguientes parámetros: temperatura y humedad relativa, volumen de inyección y extracción de aire,

[2] Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). 13ª Edición: 2021.

diferenciales de presión entre áreas, número de cambios de aire por hora, conteo de partículas totales (no viables), flujos de aire, niveles de limpieza (conteo de partículas viables), velocidad de flujo y pruebas de integridad de filtros HEPA.

De acuerdo con la calidad de aire suministrada por los Sistemas de Aire Acondicionado (HVAC) en cada área de fabricación, estás actualmente se encuentran clasificadas como de acuerdo a la Tabla 6 y 7 del presente plan.

En el anexo 1 del presente plan se muestra la zonificación de áreas por Unidad Manejadora de Aire (UMA) a la cual da servicio.

**Tabla 6**. Comparación de clasificación y equivalencia de áreas entre normativa nacional e internacional

| **Comparación entre la clasificación de áreas limpias de acuerdo con Federal Standard, ISO, OMS, UE y NOM-059** | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Federal Standard 209E** | **Unión Europea / Organización mundial de la salud** | **ISO-14644-1** | **NOM-059-SSA1-2015** | **Número máximo de partículas ≥ 0.5 µm/m3 de aire** | | | |
| | | | | **Federal Standard 209E** | **UE/OMS** | **ISO-14644-1** | **NOM-059-SSA1-2015** |
| - | - | ISO-Clase 1 | - | - | - | - | - |
| - | - | ISO-Clase 2 | - | - | - | 4 | - |
| M 1.5 (1) | | ISO-Clase 3 | - | 35.3 | - | 35 | - |
| M 2.5 (10) | - | ISO-Clase 4 | - | 353.0 | - | 352 | - |
| M 3.5 (100) | A y B | ISO-Clase 5 | Clase A (ISO-Clase 5) | 3 530.0 | 3 500.0 | 3 520 | 3 520 |
| M 4.5 (1.000) | - | ISO-Clase 6 | Clase B | 35 300.0 | 35 000.0 | 35 200 | 35 200 |
| M 5.5 (10.000) | C | ISO-Clase 7 | Clase C (ISO-Clase 7) | 353 000.0 | 350 000.0 | 352 000 | 352 000 |
| M 6.5 (100.000) | D | ISO-Clase 8 | Clase D (ISO Clase 8) | 3 530 000.0 | 3 500 000.0 | 3 520 000 | 3 520 000 |
| - | - | ISO-Clase 9 | ISO Clase 9 | - | - | 35 200 000 | 35 200 000 |

**Tabla 7.** Clasificación de Áreas

| Planta | Área | Clasificación |
|---|---|---|
| Farma | Producción | Clase D (ISO-Clase 8) |
| | Acondicionamiento Primario y Secundario | |
| Investigación y Desarrollo | Producción | Clase D (ISO-Clase 8) |
| Control Microbiológico | Laboratorio de Control Microbiológico | Clase C (ISO-Clase 7) -Siembra-<br>Clase D (ISO-Clase 8) -Pasillo-<br>ISO-Clase 9 -General- |
| Control Químico | Laboratorio de Control Químico | N/A |

Los sistemas están conformados por los siguientes componentes principales:

- Unidades Manejadoras de Aire (UMA) con las siguientes etapas de filtración:

  - Primera etapa: Filtración con una eficiencia de 30-35 %.
  - Segunda etapa: Filtración con una eficiencia de 90-95%.
  - Tercera etapa: Filtración con una eficiencia de > 99.97%.

- Bancos de filtración con las siguientes etapas:

  - Primera etapa: Filtración con una eficiencia de 30-35%.
  - Segunda etapa: Filtración con una eficiencia de 90-95%.
  - Tercera etapa: Filtración con una eficiencia de > 99.97%
  - Ventiladores de extracción.
  - Ductos de distribución.
  - Difusores, rejillas de extracción y tomas de colección de polvos.

La configuración general de los Sistemas de Aire Acondicionado (HVAC) se muestra en la Figura 8 del presente plan.

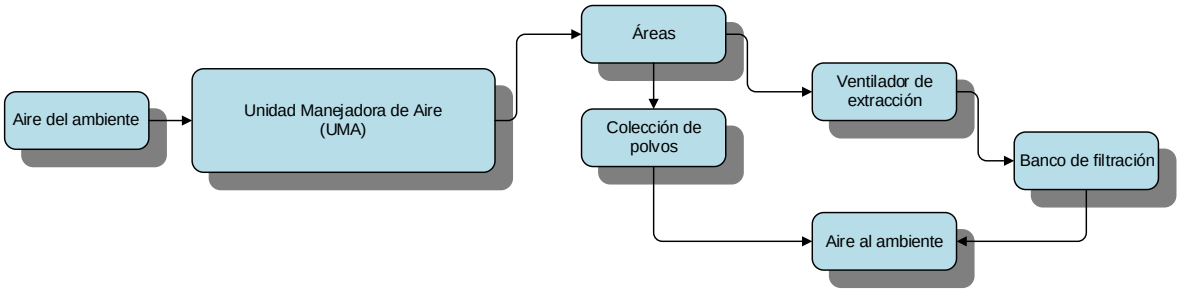


**Figura 8.** Configuración del Sistema de Aire Acondicionado (HVAC)

*5.8.5.5 PROCESOS DE FABRICACIÓN*

Se lleva a cabo la fabricación de diversos productos farmacéuticos, donde los procesos que se realizan actualmente son los siguientes:

1. Sólidos orales no estériles

- Tabletas.
- Cápsulas (Gelatina Dura y Gelatina Blanda).

El listado/programa general de productos que se relacionan con los procesos indicados y el estatus actual de validación de los mismos se muestra en el anexo 6 del presente plan, así como el seguimiento conducente aplicable.

### *5.8.5.6 PROCESOS DE LIMPIEZA*

Se llevan a cabo Procesos de Limpieza donde se incluye la sanitización de áreas y equipos que tienen contacto directo o exposición a los productos fabricados, mismos que son de tipo manual principalmente.

Se cuenta con procedimientos específicos para la limpieza de cada equipo de fabricación, los cuales involucran de forma general el siguiente proceso:

1. Retiro del exceso de producto.
2. Aplicación del detergente.
3. Enjuague inicial con agua purificada para eliminar el exceso de detergente.
4. Enjuague final con agua purificada.
5. Aplicación de Etanol al 70%.

De la misma manera se cuenta con procedimientos generales para la limpieza de áreas de fabricación, los cuales involucran de forma general las siguientes actividades:

1. Retiro del exceso de producto.
2. Aplicación del detergente.
3. Retiro del exceso de detergente con agua purificada.
4. Aplicación del sanitizante (rol de sanitizantes).
5. Retiro del sanitizante con agua purificada.

De acuerdo con el tipo y grado de limpieza requerida es la profundidad y frecuencia de la misma, es decir, dependerá si se realiza una limpieza profunda o parcial según corresponda.

En el anexo 7 del presente plan se muestra el listado/general de procesos de limpieza de los productos considerados como “peor caso” con su estatus actual de validación por cada línea de fabricación, así como el seguimiento conducente aplicable.

#### *5.8.5.7 SISTEMAS COMPUTARIZADOS / COMPUTACIONALES*

Se cuenta con entidades que tienen acoplada una o más computadoras y un software asociado o grupo de componentes de hardware diseñado y ensamblado para realizar un grupo específico de funciones (Sistemas Computarizados/ Computacionales).

Los Sistemas Computarizados/Computacionales implicados y/o utilizados actualmente y que impactan en la calidad de los productos varía dependiendo del equipo y/o sistema, donde la mayor parte se encuentran asociados a los equipos y/o sistemas críticos, mismos que dependiendo su complejidad pueden o no contar con un sistema computarizado/computacional, siendo específico para su operación, tales como tableteadoras, encapsuladoras, codificadoras, etc.; equipos de laboratorio tales como HPLC, disolutores, espectrofotómetros, etc.

En el anexo 8 del presente plan se muestra el listado/programa general de sistemas computarizados/ computacionales con su estatus actual de validación, así como el seguimiento conducente aplicable.

### 5.8.6 DEFINICIÓN DE TIPOS DE CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN A APLICAR

Para tomar la decisión de qué tipo de calificación y validación (enfoque prospectivo o de liberación concurrente) aplicar en cada estudio correspondiente, se deberá tener en cuenta los aspectos de criticidad e impacto, operaciones que involucran y si se encuentran comercializados o no, así como un enfoque de riesgos para la calidad de los productos.

A continuación, se mencionan los tipos de calificación y validación, así como su aplicación:

#### *5.8.6.1 CALIFICACIÓN*

Para el caso de estudios donde aplique calificación, se realizará desde Calificación de Diseño (CD), Calificación de Instalación (CI), Calificación de Operación (CO) hasta Calificación de Desempeño (CE) según aplique para aquellas entidades nuevas, de recién adquisición, modificadas y heredadas (“Legacy”) que sean sujetas a dichos estudios, llevándose a cabo mediante el enfoque del modelo en “V” para las actividades de desarrollo y pruebas de validación (Figura 9 del presente plan).

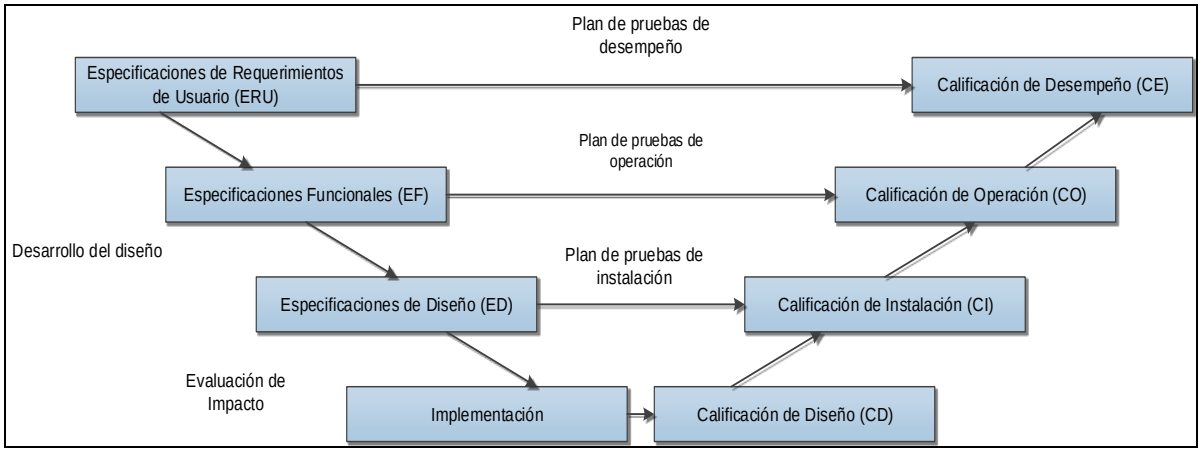


**Figura 9**. Enfoque del modelo en "V" para las actividades de desarrollo y pruebas de validación conforme a GAMP 5[3]

Aquellas entidades que sean sujetas a calificación / Mantenimiento del Estado Calificado (MEC) de acuerdo con lo programado podrán ser exceptuadas de dichos estudios y reprogramarse, sólo bajo lo siguiente:

Si fuera retirada/reubicada en un periodo no mayor a seis meses, así como algún rediseño en la misma; y cuyo análisis de riesgo no impacte la calidad del producto. Con base en esto, y en caso de ser requerido bastará con realizar una verificación y/o estudio de evaluación que demuestre que la entidad funciona de acuerdo con lo requerido.

Si la entidad se encuentra fuera de uso por alguna contingencia (no funciona, se encuentra en mantenimiento, etc.).

Cuando sea necesario incluir pruebas complementarias a la calificación vigente de la entidad, o bien corregir condiciones de prueba, bastará con realizar un adendum a la calificación vigente o ser incluidas en la evaluación del Mantenimiento del Estado Calificado (MEC) correspondiente según aplique, para mayor soporte del funcionamiento requerido en la misma.

### *5.8.6.2 VALIDACIÓN*

Para el caso de estudios de Validación de Procesos de Fabricación (Producción y Acondicionamiento), se aplicará una directiva de tres etapas dentro del ciclo de vida del producto, como se muestra en la figura 10 del presente plan, siguiendo lo

[3] ISPE, GAMP 5, A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computarized System. 2008.

descrito en los procedimientos aplicables para Diseño del Proceso (Etapa 1), para Calificación del Proceso (Etapa 2) y Verificación Continua (Etapa 3).

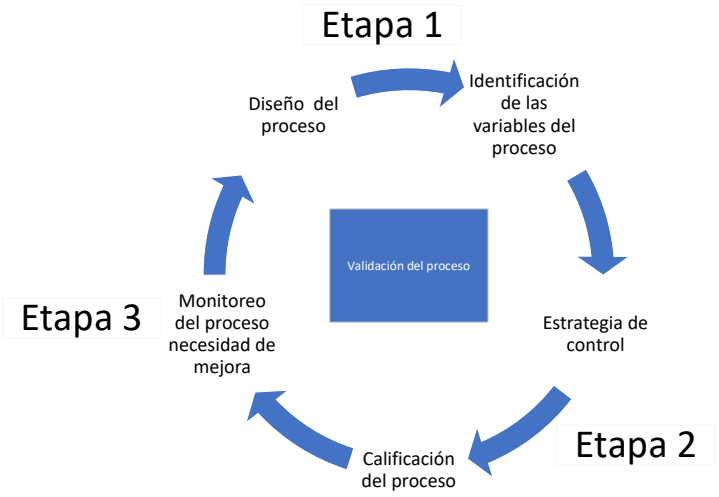


**Figura 10.** Etapas del modelo de ciclo de vida de la validación

Se aplicará a partir de la fecha de emisión/autorización del presente plan las tres etapas consecutivas para todos los productos nuevos, mientras que para los productos ya existentes donde no se cuente con la etapa 1 documentada, esta se llevará de forma progresiva, considerando la frecuencia de fabricación de estos.

5.8.6.2.1 Diseño del proceso (Etapa 1)

En dicha etapa deberá definirse la estrategia para el control del proceso, la cual debe documentarse. Ésta debe incluir la calidad de los materiales (CMA's)., el monitoreo de los Parámetros Críticos del Proceso (CPP's) y de los Atributos Críticos de la Calidad (CQA's) que se han identificado, incluyendo los resultados obtenidos durante la ejecución del protocolo de la Transferencia de Tecnología aplicable.

Dicha etapa será llevada a cabo mediante un enfoque de Calidad por Diseño (QbD), el cual se refiere al enfoque sistemático para el desarrollo de productos farmacéuticos, que iniciará con objetivos predefinidos, enfatizando el conocimiento y control tanto del producto, como del proceso basado en la información científica y en el análisis de riesgos. Dentro del QbD se deberán identificar las características que son críticas a la calidad desde la perspectiva del paciente (seguridad y eficacia) trasladándose al producto a través de los atributos críticos de calidad (CQA's). Se establecerá la relación entre las variables de la formula, Proceso y los atributos críticos de calidad (CQA's) para entregar consistentemente un producto que cumpla los CQAs.

Los elementos de la calidad por diseño a considerar, sin limitarse son:

1. Definición del producto por desarrollar en el que se identifiquen los CQA's del producto farmacéutico.
2. Diseño del producto donde se incluya la identificación de los atributos críticos de los materiales (CMA's).
3. Realizar un análisis de riesgo para identificar los CMA's y los CPP's que afectan a los CQA's.
4. Identificar y enlistar los parámetros de proceso, condiciones de proceso y/o variables de estado requeridas en cada operación unitaria o etapa.
5. Ejecutar los experimentos con base a la estrategia planteada.
6. Realizar un análisis de riesgo basado en el conocimiento previo, con el objeto de identificar y clasificar inicialmente los parámetros del proceso.
7. Analizar los resultados experimentales y el espacio de diseño en caso de haberse generado.
8. Verificar que la estrategia de control para parámetros críticos fue la adecuada. Cuando más de un parámetro de proceso o atributo del material se encuentren involucrados, y/o hay interacciones con otros parámetros, los rangos se deben definir con base en los resultados del espacio de diseño del proceso.
9. Proceso de mejora continua.

El estado de un proceso dependerá del control y conocimiento de los CPPs y de los CMAs como se muestra en la siguiente figura:

**Figura 11.** Estado de un proceso

Los registros planeados para Fabricación y Control que contienen los límites operativos y la estrategia total de control deberán ser confirmado en la siguiente etapa.

5.8.6.2.2 Calificación del Proceso (Etapa 2)

Dicha etapa deberá llevarse a cabo con un enfoque prospectivo (validación prospectiva) o de liberación concurrente (validación concurrente), de acuerdo con lo siguiente:

Este tipo de validación aplica para aquellos productos que no han salido aún al mercado, es decir, previos a su distribución y comercialización para demostrar y establecer evidencia documentada de que los procesos cumplen con los criterios de aceptación establecidos, basándonos en los resultados obtenidos antes de que el producto involucrado en ese proceso salga al mercado.

Se realizará este tipo de validación para aquellos procesos nuevos que la empresa determine, y se podrá realizar comenzando los estudios de transferencia de tecnología una vez estandarizado el proceso correspondiente como parte de su desarrollo. Podrá realizarse otro tipo de validación como la concurrente para este tipo de procesos, sólo con previa justificación y autorización desde el protocolo por el responsable sanitario o persona autorizada.

- Liberación Concurrente (Validación Concurrente)

Este tipo de validación aplica para aquellos productos que ya han salido al mercado, es decir, cuando se encuentran en distribución y comercialización, y para establecer evidencia documentada que demuestre que los procesos cumplen con los criterios de aceptación establecidos, basándose en los resultados obtenidos durante la fabricación de rutina de un producto a comercializar.

Se realizará este tipo de validación para aquellos procesos existentes que la empresa determine, y podrá realizarse cuando la demanda sea limitada, vidas medias cortas, por emergencia sanitaria, entre otros; y deberá estar previamente justificada y autorizada desde el protocolo por el responsable sanitario o persona autorizada, además podrá realizarse comenzando desde el momento mismo de la fase de optimización, en caso de aplicar.

En dicha etapa deberán considerarse dos elementos esenciales, tales como:

- Diseño de las instalaciones, así como calificación de equipos y sistemas críticos, donde las instalaciones, equipos y sistemas críticos deberán estar calificados.
- Calificación del desempeño del proceso, donde deberán definirse y confirmarse las condiciones de fabricación. Es la combinación con el proceso de fabricación para la producción de lotes comerciales, de todos los elementos previamente calificados que lo integran, estableciendo métodos objetivos de medición aplicando herramientas estadísticas; realizando muestreos, pruebas adicionales y un mayor escrutinio del desempeño del proceso de lo que sería típico en la producción comercial.

La calificación del proceso deberá realizarse con lotes tamaño comercial, empleando al menos tres lotes consecutivos en un periodo de tiempo definido, a fin de demostrar que el proceso es capaz, estable y consistente; deberá justificarse el uso de cualquier otro tamaño de lote.

Aquellos lotes producidos con el enfoque prospectivo (validación prospectiva) o de liberación concurrente (validación concurrente), podrán ser comercializados sólo si estos cumplen con lo siguiente:

- Todos los requisitos de BPF.
- Todos los criterios de aceptación establecidos en el protocolo de validación correspondiente.
- Todas las conclusiones del reporte de validación son satisfactorias.
- Todas las especificaciones de liberación previamente establecidas.

Aquellos lotes producidos con el enfoque de liberación concurrente podrán ser liberados si cumplen con todos sus atributos críticos de calidad, aunque la validación no se haya concluido con el mínimo de lotes necesario para completarla, y ser incluidos en el programa de estabilidades correspondiente.

5.8.6.2.3 Verificación Continua del Proceso (Etapa 3)

Es la etapa final del ciclo de vida, su objetivo es la garantía continua de que el proceso se mantenga en estado de control durante la fabricación comercial. Esta etapa requiere de los siguientes sistemas descritos en los procedimientos aplicables:

- Sistema para detectar desviaciones no planeadas del proceso tal como fue diseñado.
- Adherencia a los requisitos de buenas prácticas de fabricación.
- Plan y procedimientos de recopilación de datos.
- Procedimientos que describen el proceso para medir y evaluar la estabilidad y la capacidad del proceso.

En dicha etapa deberá asegurarse de manera continua que el proceso permanece en un estado de control durante la fabricación comercial, estableciendo planes de monitoreo que detecten los cambios en la variabilidad de los procesos, a fin de poder corregirlos de una manera inmediata y llevarlos nuevamente a sus condiciones validadas de operación, o bien, la mejora continua. La variabilidad podrá ser detectada mediante la revisión anual al proceso y al producto, la cual incluye quejas relacionadas al proceso, fueras de tendencia, reportes de producto no conforme, reportes de desviaciones, variaciones de los rendimientos, revisión de los expedientes de los lotes, registros de recepción de insumos y reportes de eventos adversos; donde toda esta información deberá contribuir al mejoramiento continuo de los procesos.

Se deberá establecer un plan de monitoreo continuo (todos los lotes en un determinado tiempo) mediante un documento de evaluación, indicando la clasificación de las variables para determinar el análisis estadístico de la muestra,

así como los parámetros a evaluar según corresponda. Se deberá realizar el monitoreo de las variables de estudio cada tres lotes utilizando un software estadístico, graficando los resultados obtenidos hasta completar el número de lotes establecidos en el protocolo correspondiente, determinando las tendencias o causas especiales observadas en el gráfico durante todo el tiempo de monitoreo de lotes, o bien, antes si se encuentran tendencias o causas especiales que afecten el Mantenimiento del Estado Validado del Proceso.

Una vez establecido el estado de calificación del proceso, esté deberá mantenerse mediante la definición de programas de soporte indicados en el numeral 5.12 del presente plan.

Aquellos productos que sean sujetos a revalidación podrán ser exceptuados de dichos estudios en alguna parte de la fabricación (producción/acondicionamiento), sólo cuando estos cuenten con el cumplimiento estricto de las siguientes condiciones, donde bastará con realizar una verificación y/o evaluación que demuestre que el producto cumple con todos los requisitos de calidad establecidos:

- Se ha cambiado de un proceso manual a semiautomático o automático, y el equipo que realiza el proceso correspondiente cuenta con calificación vigente en instalación y operación, donde sean incluidas pruebas que demuestren la operación consistente conforme a lo requerido por el(los) proceso(s).
- Se cuenta con el mantenimiento del estado validado.
- Cuya evaluación de riesgo demuestre “no impacto” en la calidad del producto.

La validación de procesos para productos nuevos deberá cubrir todas las concentraciones que se pretenden comercializar, pudiendo justificar el “bracketing” basándose en un conocimiento amplio del proceso desde la etapa de desarrollo (etapa 1), en conjunto con un programa de verificación en curso apropiado en caso de ser requerido.

Durante la validación de procesos para productos que son transferidos de una planta a otra o dentro de esta misma en caso de aplicar, el número de lotes de validación podrá reducirse utilizando el enfoque de “bracketing”, sin embargo, deberá estar disponible el conocimiento existente sobre el producto, incluyendo lo relacionado a la validación anterior. Se podrá utilizar un enfoque de “bracketing”, si cuenta con la justificación para las diferentes concentraciones, tamaños de lote, presentaciones y tipos de envases aplicables.

Para el caso de estudios de Validación de Procesos de Limpieza, se aplicará una directiva para la demostración de la efectividad de los procedimientos de limpieza en aquellas superficies que tengan contacto directo con producto. La validación deberá realizarse en al menos tres aplicaciones (eventos) consecutivas del procedimiento de limpieza con resultados satisfactorios, pudiendo de la misma manera el enfoque de “braketing”.

Para el caso de estudios de validación de sistemas computarizados/computacionales, se aplicará una directiva de validar aquellos sistemas que impacten en la calidad del producto e integridad de los datos, mismos que deberán considerar componentes de software, instrumentos, equipos e infraestructura de tecnología de la información, entre otros.

Para fines de administración / control de los estudios de calificación y validación aplicables, se programarán sus respectivas fases de evaluación periódica como el Mantenimiento del Estado Calificado/Validado tomando en consideración lo indicado en la sección 8.7 del presente plan y lo siguiente:

- Áreas / Equipos: Tomando como referencia la fecha de vigencia (ejecución) de la etapa de CE y último estudio realizado, o antes si es requerido (sin tiempo límite).
- Sistemas Críticos: Tomando como referencia la fecha de vigencia (ejecución) de la etapa de CE y último estudio realizado, o antes si es requerido (sin tiempo límite).
- Sistemas Computacionales / Computarizados: Tomando como referencia la fecha de vigencia (ejecución) de la etapa de CE o última etapa de validación según aplique, así como último estudio realizado. Cuando se encuentren asociados/embebidos a los equipos será tomando como referencia la vigencia (ejecución) de la etapa de CE y último estudio realizado, o antes si es requerido (sin tiempo límite).
- Procesos de Fabricación / Procesos de Limpieza: Tomando como referencia la fecha de vigencia (reporte) de validación y último estudio realizado, o antes si es requerido (sin tiempo límite).

Los estudios de calificación / validación podrán desfasarse hasta por 30 días de lo programado y los estudios de calibración / calificación analítica hasta 60 días como parte de alguna contingencia (ejemplo, entidad fuera de uso temporal, entidad en mantenimiento, por respuesta del proveedor de servicio en caso de ser externo, logística de compras, falta de presupuesto, falta de personal, desastre natural, etc.); para lo cual continuarán manteniendo su vigencia por el tiempo establecido. En caso de que los estudios correspondientes sean llevados a cabo durante el tiempo de desfase permitido, y estas no cumplan con las especificaciones / criterios de aceptación establecidos, se deberá emitir la desviación correspondiente y llevar a cabo las acciones que resulten.

En caso de que sea requerido llevar a cabo dichos estudios antes de lo programado, estos podrán ser realizados sin límite de tiempo.

### 5.8.7 ENFOQUE DE RIESGOS

Dado que es necesario emplear un enfoque de gestión de riesgos para la calidad a lo largo de todo el ciclo de vida de los productos; para determinar el ámbito y alcance de calificación, validación y calibración que son necesarias para demostrar los aspectos críticos de cada proceso particular, deberá utilizarse un enfoque de riesgos.

En la Figura 12 del presente plan se muestra un ejemplo de modelo general para realizar el enfoque de gestión de riesgos, pero sin ser limitativo.

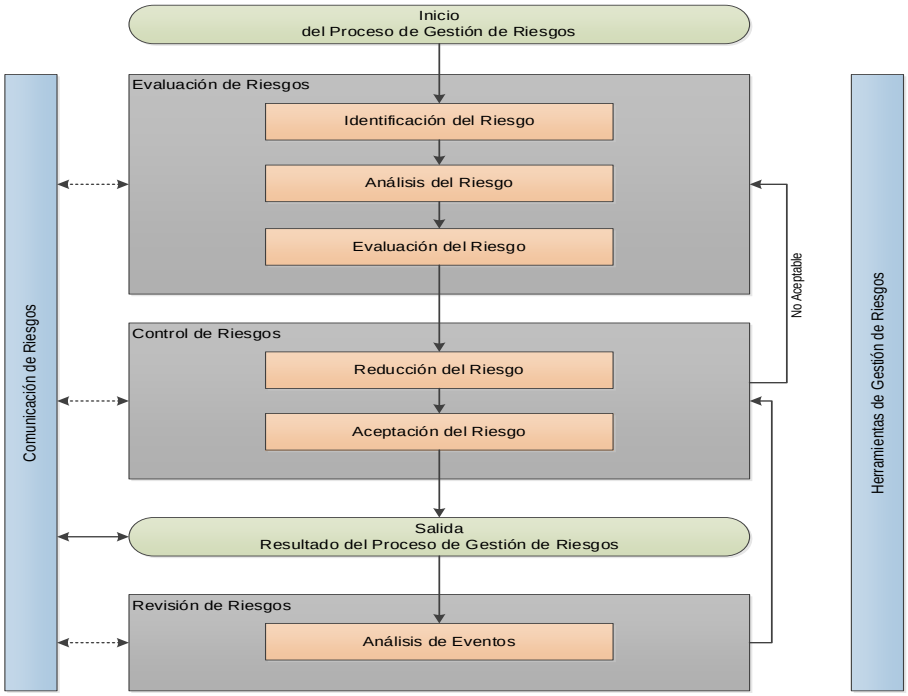


**Figura 12.** Modelo general de enfoque de gestión de riesgos[4]

El enfoque basado en la gestión de riesgos será tomando como base, pero no limitándose a lo descrito en los procedimientos aplicables en su versión vigente.

Si una entidad a evaluar no cumple con la calificación, validación o calibración se le deberá aplicar un plan de remediación. Algunos planes de remediación no limitativos para poder llevar las entidades a un nivel de cumplimiento son los siguientes:

1. Sustitución de la entidad.
2. Modificación de la entidad.
3. Establecimiento de controles operacionales (seguridad, PNO´s, capacitación, etc.).

[4] ICH Q9: Quality Risk Management (June 2006).

Como parte del proceso para un enfoque de riesgos y poder determinar si una entidad es de “impacto directo”, “impacto indirecto” o simplemente de “no impacto”, y ser sujeta a calificación y/o validación según aplique, o solo ser sometida bajo Buenas Prácticas de Ingeniería (BPI), se deberá realizar una evaluación de impacto a BPF conforme a lo descrito en el procedimiento aplicable en su versión vigente, así como una categorización de instrumentos conforme al procedimiento en su versión vigente para determinar si es “crítico” o “no crítico” y ser sujeto a calibración.

Considerando que, para poder determinar la frecuencia de evaluación periódica, no existe alguna restricción normativa/regulatoria como en el caso específico para llenados asépticos simulados, monitoreos de aire acondicionado (HVAC), aire comprimido, etc.; la frecuencia para dichas evaluaciones para Áreas, Equipos y Sistemas Computarizados/Computacionales deberá determinarse conforme a lo siguiente, misma que deberá reevaluarse cada 5 años:

1. Características inherentes:

**Tabla 9**. Características inherentes

| Característica | Criterio | Ponderación | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 2 | 3 |
| Impacto en el proceso y producto. | Impacto de la entidad en el producto o proceso con enfoque BPF (principalmente). | Bajo | Medio | Alto |
| Impacto en el personal y ambiente. | Impacto de la entidad en el personal y medio ambiente (seguridad e higiene, ambiente). | Bajo | | Alto |
| Frecuencia de uso. | Uso de la entidad en promedio mensual. | Bajo (1 a 10 días) | Medio (11 a 20 días) | Alta (21 a 30 días) |
| Posibilidad de movimiento. | Operación de la entidad en sitios diferentes. | No factible (No cuenta con la posibilidad de movimiento) | | Factible (Cuenta con dispositivos para su movimiento o por sus características físicas puede moverse) |
| Nivel de estrés. | Uso de la entidad en capacidad y tiempo. | Bajo | | Alto |
| Edad de la entidad. | Tiempo que tiene construida la entidad. | Nuevo (Menor o igual a 2 años) | Moderado (3 a 5 años) | Antiguo (Más de 5 años) |
| Nivel de modificaciones. | Posibilidad de modificaciones de la entidad (cambios). | Bajo (Cuenta con pocos componentes que pudieran cambiarse) | | Alto (Cuenta con gran cantidad de componentes que pudieran cambiarse) |
| Historial de fallas, desviaciones, mantenimientos correctivos. | Fallas, desviaciones o mantenimientos correctivos en promedio mensual que ha tenido la entidad. | Adecuado (1 a 2) | Regular (3 a 5) | Inadecuado (más de 5) |
| Nivel de exposición al producto. | Exposición del producto hacia el medio ambiente contenido en la entidad durante su funcionamiento. | Cerrado (Sin exposición) | Intermitente (Exposición temporal) | Abierto (Con exposición) |
| Grado de dedicación. | Uso de la entidad para un producto o multiproducto, o alguna operación a una sola condición o diferentes condiciones. | Dedicado | | No Dedicado |
| Tipo de operación. | Tipo de operación en la que está involucrada la entidad. | Embalaje | Acondicionamiento Secundario / Almacenamiento | Producción / Acondicionamiento Primario / Control en Proceso |
| Tipo de producto. | Tipo de productos que se manejan en la entidad. | Riesgo bajo | Riesgo medio | Riesgo alto |
| Grado de automatización. | Nivel de automatización de la entidad. | Bajo | Medio | Alto |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | (No cuenta con algún software / hardware) | (Cuenta con algún software / hardware de complejidad baja como niveles de usuario, seguridad, etc.) | (Cuenta con algún software / hardware de mayor complejidad) |
| Resultados en el último estudio. | Resultados obtenidos en el último estudio realizado a la entidad (Calificación/MEC/MEV). | Cumple | Cumple Parcialmente | No Cumple |
| Cuando algún rubro no aplique por las características de cada entidad. | | 0 | | |

Nivel de prioridad de Riesgo (NPR):

Con base en la Tabla 9 del presente plan, el valor máximo posible a obtener es 42, considerando que todos fueran ponderados con un valor de 3; por lo tanto, la frecuencia establecida para Áreas, Equipos y Sistemas Computarizados/Computacionales será con base en la Tabla 10 del presente plan.

**Tabla 10.** Frecuencia de evaluación para Áreas, Equipos y Sistemas Computarizados/Computacionales

| **Entidad** | **Número de prioridad de riesgo** | **Frecuencia de evaluación** |
|---|---|---|
| Áreas, Equipos y Sistemas Computarizados / Computacionales | ≤ 24 | 36 meses (3 años) |
| | 25 a 27 | 24 meses (2 años) |
| | ≥ 28 | 12 meses (1 año) |

Para la frecuencia de evaluaciones periódicas de Sistemas de Aire Acondicionado (HVAC) y Aire Comprimido que será conforme a la normativa/regulación vigente (6 meses / 12 meses), y para Sistemas de Agua purificada será cada 12 meses considerando la criticidad inherente de los mismos.

**Tabla 11.** Frecuencia de evaluación para Sistemas Críticos

| Entidad | Frecuencia de evaluación |
|---|---|
| Sistema de Aire Acondicionado (HVAC) / Sistema de Aire Comprimido | 6 meses (medio año) (Conteo de Partículas Totales) |
| | 12 meses (1 año) (Pruebas completas) |
| Sistema de Agua Purificada | 12 meses (1 año) |

Para el caso de Validación de Procesos de Fabricación y Procesos de Limpieza la frecuencia de evaluaciones periódicas será con base en la cantidad de lotes fabricados anualmente como se indica en la Tabla 12 del presente plan, ya que no todos los productos son fabricados con una periodicidad equivalente; para el caso de Validación de Limpieza será contemplando el "Peor Caso" evaluado según corresponda. Para Proveedores, Métodos Analíticos y Personal será conforme a lo establecido por el área responsable de llevar a cabo dicha actividad (Aseguramiento de Calidad, Investigación y Desarrollo, y Capacitación).

**Tabla 12.** Frecuencia de evaluación para Procesos de Fabricación, Procesos de Limpieza, Proveedores, Métodos analíticos y Personal

| Entidad | Frecuencia de evaluación |
|---|---|
| Procesos de Fabricación | Con base en la programación de seguimiento de lotes del Reporte Anuel del producto. |
| Procesos de Limpieza | 12 meses (1 año) Sistema de Gestión de Calidad (SGC).<br>36 meses (3 años) SGC y operacional/desempeño. |
| Proveedores / Métodos Analíticos / Personal | Conforme a lo establecido por las áreas responsables (Aseguramiento de Calidad, Investigación y Desarrollo, así como Capacitación) |

Los estudios correspondientes a calificación/validación para las entidades que lo requieran, deberá programarse y dar prioridad a las mismas conforme a lo siguiente:

1. Lógica de Validación:

- Áreas.
- Equipos.
- Sistemas Críticos.
- Sistemas Computarizados/Computacionales.
- Métodos Analíticos.
- Procesos de Fabricación.
- Procesos de Limpieza.

2. Impacto:

- En la Calidad.
- En la Seguridad y Eficacia.
- En la Integridad de Datos.

3. Ponderación de Severidad:

- Alta: No cumple con la normativa/regulación vigente.
- Media: No cumple con los procedimientos internos. Se desconoce el cumplimiento normativo/regulación vigente.
- Baja: No cuenta con evidencia más amplia o estricta de lo solicitado por la normativa/regulación vigente. No se encuentra involucrado en algún proceso de BPF.

4. Ponderación de Ocurrencia:

- Alta: No se ha calificado y/o validado, o no se ha realizado una evaluación previa.
- Media: Mantenimiento del estado calificado/validado con desviaciones.
- Baja: Cumple con el Mantenimiento del estado calificado/validado.

5. Nivel de Riesgo:

**Tabla 13.** Nivel del Riesgo

| Severidad / Ocurrencia | Baja | Media | Alta |
|---|---|---|---|
| Baja | Bajo | Medio | Medio |
| Media | Medio | Medio | Medio |
| Alta | Medio | Medio | Alto |

6. Acción / Seguimiento Conducente:

- Nivel del Riesgo Bajo: Programar en un tiempo no mayor a 6 meses; para evaluaciones periódicas realizar el estudio tomando como referencia lo indicado en la sección 8.6 del presente plan.
- Nivel del Riesgo Medio: Programar en un tiempo no mayor a 4 meses; para para evaluaciones periódicas adelantar el estudio tomando como referencia lo indicado en la sección 8.6 del presente plan.
- Nivel del Riesgo Alto: Programar en un tiempo no mayor a 2 meses para entidades en calificación/validación o recalificación/revalidación; para evaluaciones periódicas adelantar el estudio tomando como referencia lo indicado en la sección 8.6 del presente plan.

**Nota:** Cuando se tenga un número considerable de entidades con un Impacto Alto, se podrá prorratear las programaciones de acuerdo con las actividades, disponibilidad de personal y necesidades del Área de Validación y/o Usuaria, asumiendo el riesgo que esto conlleve.

### 5.8.8 ESTRATEGIA DE CALIBRACIÓN, CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN

#### *5.8.8.1 CALIBRACIÓN DE INSTRUMENTOS Y CALIFICACIÓN DE EQUIPOS ANALÍTICOS*

Para todos los instrumentos y equipos analíticos que sean sujetos a calibración y/o calificación según aplique, deberán llevarse a cabo conforme a lo descrito en el procedimiento aplicable en su versión vigente. En la Figura 13 del presente plan se muestra el proceso general para dichas actividades.

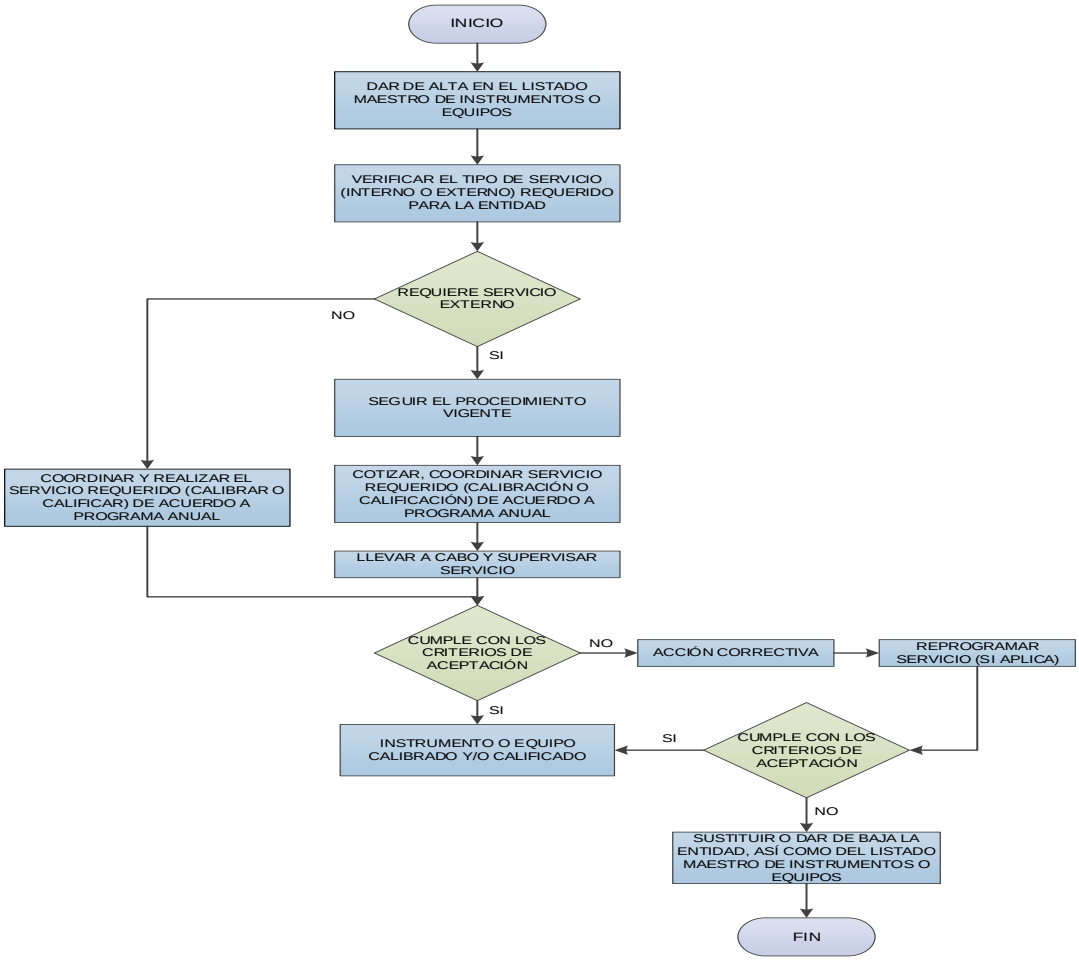


**Figura 13.** Proceso de calibración a instrumentos y calificación de equipos analíticos

Los servicios de calibración a instrumentos llevados a cabo de manera externa deberán ser realizados por proveedores con acreditación ante la EMA (Entidad Mexicana de Acreditación) o ante algún organismo de reconocimiento mutuo con ésta, o bien, que cuenten con patrones trazables al CENAM (Centro Nacional de Metrología), o equivalente como el NIST (National Institute of Standards and Technology). Para servicios de calibración de manera interna, deberán ser realizados conforme a los procedimientos aplicables, en sus versiones vigentes, y con patrones trazables al CENAM (Centro Nacional de Metrología).

Para aceptar o rechazar un instrumento cuando este sea calibrado, deberá considerarse el EMT conforme a lo establecido por el fabricante/proveedor, proceso para el cual sea utilizado, exactitud del instrumento, clase según aplique. Esto para instrumentos que sean calibrados externamente.

Para aquellos instrumentos que sean calibrados internamente, deberá considerarse el EMT conforme a los procedimientos internos aplicables según la magnitud evaluada.

Los instrumentos que se encuentren fuera de uso por razones inherentes a la falta de operación de un área, equipo y/o sistema; podrán ser calibrados previo a la puesta en marcha de los mismos para la intervención en los procesos de fabricación correspondientes.

#### *5.8.8.2 CALIFICACIÓN Y/O VALIDACIÓN DE ÁREAS, EQUIPOS, SISTEMAS CRÍTICOS, PROCESOS DE FABRICACIÓN, PROCESOS DE LIMPIEZA Y SISTEMAS COMPUTARIZADOS / COMPUTACIONALES, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN.*

Para todas las áreas, equipos de fabricación, sistemas críticos, procesos de fabricación, procesos de limpieza y sistemas computarizados/computacionales que sean sujetos a calificación y/o validación según aplique, deberán llevarse a cabo conforme a lo descrito en los procedimientos aplicables en y/o Planes Maestros específicos correspondientes (si aplica) en sus versiones vigentes. En la Figura 14 del presente plan se muestra el proceso general para dichas actividades.

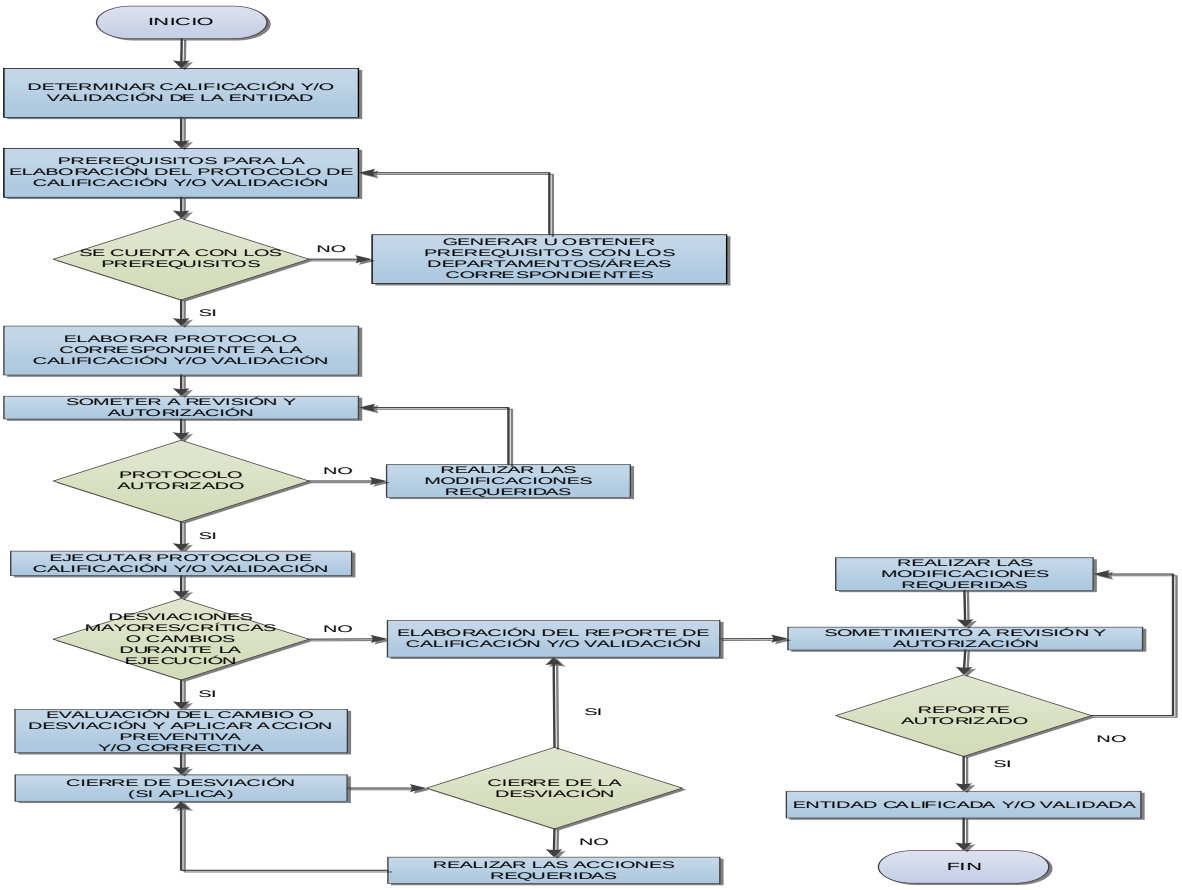


**Figura 14.** Proceso de calificación y/o validación de áreas, equipos, sistemas críticos, procesos de fabricación, procesos de limpieza y sistemas computarizados/computacionales

Las etapas o fases de calificación que deberán llevarse a cabo serán de acuerdo con lo indicado en los numerales 5.8.6 y 5.8.7 del presente plan, tales como: Pruebas FAT/SAT, Calificación de Diseño (CD), Calificación de Instalación (CI), Calificación de Operación (CO) y Calificación de Desempeño (CE) según aplique.

Cada etapa de calificación tiene un objetivo particular, mismo que será llevado a cabo de la siguiente manera:

5.8.8.2.1 Pruebas de Aceptación en Fábrica (FAT) y Pruebas de Aceptación en Sitio (SAT)

Tiene como objetivo contar con evidencia documentada para demostrar que la entidad cumple con las especificaciones requeridas, antes y después de la entrega oficial por parte del proveedor conforme a las Especificaciones de Requerimientos

de Usuario (ERU's), a lo establecido en regulaciones nacionales e internacionales vigentes, así como a Especificaciones Funcionales (EF's) y Diseño (ED's) si aplica.

Las Pruebas FAT serán realizadas en las instalaciones del proveedor (previo a la entrega) y las SAT en las instalaciones de (posterior a la entrega).

Esta etapa será aplicada para entidades nuevas principalmente.

La evaluación correspondiente deberá estar basada principalmente en una revisión documental, física de la instalación, funcionalidad y desempeño; de una forma general.

Cuando sea requerido y justificado, la revisión de la documentación y algunas de las pruebas podrán realizarse durante las Pruebas FAT u otras etapas, sin necesidad de repetirlas durante la ejecución de la Calificación de Diseño (CD), Instalación (CI) u Operación (CO) según aplique, siempre y cuando se demuestre que la funcionalidad no se ve impactada por el transporte y la instalación del equipo.

5.8.8.2.2 Calificación de Diseño (CD)

Tiene como objetivo contar con evidencia documentada para demostrar que el diseño propuesto de las entidades es conveniente para el propósito proyectado, es decir, de acuerdo con las necesidades del proyecto, especificaciones de requerimientos de usuario (ERU's), a lo establecido en regulaciones nacionales e internacionales vigentes, así como a especificaciones funcionales (EF's) y diseño (ED's) si aplica.

Esta etapa será aplicada para entidades nuevas, por adquirirse o modificadas en su diseño original, aun siendo heredadas ("legacy"). Para el caso de estas últimas entidades, será con base en la verificación del cumplimiento normativo nacional e internacional vigente, así como requerimientos del proceso para el cual son utilizadas.

La evaluación correspondiente debe estar basada principalmente en una revisión documental.

Algunos de los puntos a evaluar en la presente etapa de calificación, pero sin limitarse a estos son los siguientes, según aplique a cada entidad:

1. Descripción general del diseño principal de la entidad.
2. Datos del proveedor.
3. Revisión de documentación proporcionada por el proveedor, manuales, planos y/o diagramas eléctricos, mecánicos, arquitectónicos, isométricos, DTI, fichas técnicas, órdenes de compra, cotizaciones, etc.).
4. Revisión de especificaciones de requerimientos de usuario (ERU's).
5. Revisiones de especificaciones funcionales (EF's) si aplica.

6. Revisión de especificaciones de diseño (ED’s) si aplica.
7. Otros.

5.8.8.2.3 Calificación de Instalación (CI)

Tiene como objetivo contar con evidencia documentada para demostrar que las entidades se han instalado de acuerdo con las especificaciones de diseño previamente establecidas, es decir, de acuerdo con las especificaciones del fabricante, a lo establecido en las regulaciones nacionales e internacionales vigentes, así como requerimientos de la empresa. La presente etapa dará soporte a las siguientes calificaciones (operación y desempeño), demostrando que la integridad física de las entidades soporta los parámetros de operación, límites y variables críticas de los mismos.

Esta etapa será aplicada para entidades nuevas, por adquirirse, modificadas y heredadas (“legacy”).

La evaluación correspondiente debe estar basada principalmente en una revisión física de la instalación y documental.

Algunos de los puntos a evaluar en la presente etapa de calificación, pero sin limitarse a estos son los siguientes, según aplique a cada entidad:

1. Descripción general de la instalación y componentes principales.
2. Dimensiones.
3. Servicios Requeridos.
4. Ubicación.
5. Documentación (manuales, planos y/o diagramas eléctricos, mecánicos, arquitectónicos, isométricos, DTI, fichas técnicas, especificaciones, certificados de materiales, informes de calibración, lista de refacciones, lista de lubricantes, lista de puntos de uso, programa de calibraciones, programa de mantenimiento preventivo, certificados de filtros, reportes de pruebas realizadas por el proveedor como pasivación, hidrostática, boroscopía, integridad, FAT, SAT, etc.).
6. Instalación de componentes principales.
7. Instalación de componentes eléctricos.
8. Instalación de dispositivos de seguridad.
9. Instalación de alarmas.
10. Instalación de sensores, accesorios, etc.
11. Condiciones de instalación tales como ubicación de acuerdo con lo indicado en planos correspondientes, libre flujo de personal, materiales, operación, limpieza y mantenimiento, seguridad, etc.
12. Revisión de Instrumentos requeridos para el funcionamiento de la entidad.
13. Instalaciones del equipo, tuberías, servicios e instrumentación revisados contra planos, manuales y especificaciones de ingeniería, etc.
14. Revisión de acabados y materiales de construcción.

15. Revisión de puntos de uso.
16. Identificación.
17. Área de ubicación.
18. Materiales de Construcción.
19. Otros.

5.8.8.2.4 Calificación de Operación (CO)

Tiene como objetivo contar con evidencia documentada para demostrar que las entidades operan consistentemente de acuerdo con las especificaciones de diseño establecidas, es decir, de acuerdo con las especificaciones del fabricante, a lo establecido en las regulaciones nacionales e internacionales vigentes, así como requerimientos de la empresa. En esta etapa se realizarán pruebas que demuestren que la entidad cumple con las especificaciones, incluyendo los rangos de diseño y de operación con base en el fabricante y requerimientos de la empresa, considerando pruebas reto a los sistemas de seguridad dependiendo de cada entidad, así como pruebas que demuestren una condición o conjunto de condiciones que impliquen límites de operación superiores e inferiores o del “peor caso”.

Esta etapa será aplicada para entidades nuevas, por adquirirse, modificadas y heredadas (“legacy”).

La evaluación correspondiente debe estar basada principalmente en una revisión de la funcionalidad de cada uno de los componentes de control de la entidad, funcionalidad de los dispositivos de seguridad y alarmas, así como cada una de las pruebas estar desarrolladas a partir del conocimiento de los procesos, sistemas y equipos.

En caso de ser requerido y justificado, la conclusión satisfactoria de esta etapa de calificación podrá permitir la emisión oficial de los procedimientos aplicables para la operación, limpieza y manteniendo de las entidades, así como la capacitación del personal involucrado en dichas actividades.

Algunos de los puntos a evaluar en la presente etapa de calificación, pero sin limitarse a estos son los siguientes, según aplique a cada entidad:

1. Revisión de Procedimientos Normalizados de Operación (PNO) de operación, limpieza y mantenimiento.
2. Evidencia de capacitación del personal involucrado en la operación, limpieza y mantenimiento.
3. Revisión de operación de los componentes principales.
4. Revisión de operación de los dispositivos de seguridad y alarmas.
5. Revisión de operación de válvulas.
6. Pruebas que han sido desarrolladas a partir del conocimiento de los procesos, sistemas y equipos para demostrar que las entidades cumplen con las especificaciones de diseño.

7. Pruebas que incluyen una condición o conjunto de condiciones que abarquen límites de operación superiores e inferiores o las condiciones del “pero caso”.
8. Pruebas, muestreos, materiales utilizados en la producción, sustitutos calificados o productos simulados.
9. Velocidad de aire a nivel de difusor o filtro HEPA.
10. Conteo de partículas a nivel de áreas y difusor o filtro HEPA.
11. Temperatura y humedad relativa de áreas.
12. Presiones diferenciales de áreas.
13. Cálculo de cambios de aire por hora.
14. Biocarga ambiental de áreas.
15. Otro.

5.8.8.2.5 Calificación de Desempeño (CE)

Tiene como objetivo contar con evidencia documentada para demostrar que las entidades se desempeñan cumpliendo los criterios de aceptación previamente establecidos, es decir, que son capaces de realizar el trabajo para lo cual fueron diseñados de manera consistente y reproducible de acuerdo a los parámetros específicos del proceso en el que serán utilizadas, probando con materiales de referencia, productos simulados o placebos, de acuerdo a las especificaciones del fabricante, requerimientos de la empresa, y lo establecido en las regulaciones nacionales e internacionales vigentes.

Esta etapa será aplicada para entidades nuevas, por adquirirse, modificadas y heredadas (legacy).

La evaluación correspondiente debe estar basada principalmente en una revisión de que las entidades realizan su trabajo consistentemente cada vez que sea utilizada en un periodo de tiempo específico cumpliendo con los criterios de aceptación. Esta etapa deberá realizarse en tres corridas empleando lotes comerciales para entidades nuevas, o bien, una corrida en entidades modificadas de acuerdo a la evaluación de riesgo correspondiente realizada por el cambio o en entidades heredadas (“legacy”) de acuerdo al comportamiento observado en el Mantenimiento del Estado Calificado; podrán utilizarse materiales equivalentes de producción/acondicionamiento y/o placebos/productos simulados, para la ejecución de dicha etapa en caso de ser requerido.

Algunos de los puntos a evaluar en la presente etapa de calificación, pero sin limitarse a estos son los siguientes, según aplique a cada entidad:

1. Parámetros y límites de operación de las variables críticas.
2. Pruebas que han sido desarrolladas para demostrar que los equipos o sistemas se desempeñan de acuerdo con los parámetros y especificaciones de los procesos y productos específicos.

3. Pruebas, muestreos, materiales utilizados en la producción, sustitutos calificados o productos simulados.
4. Velocidad de aire a nivel de difusor o filtro HEPA.
5. Conteo de partículas a nivel de áreas y difusor o filtro HEPA.
6. Temperatura y humedad relativa de áreas.
7. Presiones diferenciales de áreas.
8. Cálculo de cambios de aire por hora.
9. Biocarga ambiental de áreas.
10. Otro.

No se podrá proceder a la siguiente etapa de calificación si no se cuenta con la ejecución y un dictamen parcial o final del cumplimiento de la calificación precedente según aplique, pudiendo iniciar la siguiente etapa correspondiente, sólo cuando se demuestre que no existen no conformidades mayores/críticas abiertas y haya una evaluación documentada de que no hay un impacto significativo en la siguiente etapa. Cada una de las etapas o fases de calificación (CD, CI, CO y CE) deberán realizarse de manera independiente, sin embargo, en caso de ser requerido y con base en la complejidad de las entidades, podrán conjuntarse dichas etapas de manera simultánea de acuerdo a lo siguiente:

- Calificación de Diseño (CD) e Instalación (CI).
- Calificación de Instalación (CI) y Operación (CO).
- Calificación de Operación (CO) y Desempeño (CE).
- Calificaciones de Diseño (CD), Instalación (CI), Operación (CO) y Desempeño (CE).

Si una entidad cuenta con una complejidad mínima (ejemplo un agitador), no depende de sí misma para su desempeño (ejemplo áreas de fabricación), o bien, por la función para la cual fue diseñada y/o proceso para el cual será utilizada (ejemplo tanque de almacenamiento); se podrá concluir su ciclo de calificación únicamente hasta la etapa Operación (CO).

En caso de ser requerido y conforme a las necesidades, las Calificaciones de Desempeño (CE) para los equipos podrán llevarse a cabo paralelamente con la Validación de Procesos de Fabricación (etapa 2), donde el producto fabricado podrá ser liberado para su comercialización siempre y cuando, cumpla con lo indicado en el numeral 5.8.6.2 del presente plan y que demuestre el cumplimiento a especificaciones, así como atributos de calidad correspondientes.

La Validación a Procesos de Fabricación, Procesos de Limpieza, Sistemas Computarizados/ Computacionales, deberá llevarse acabo de la siguiente manera:

5.8.8.2.6 Validación de Procesos de Fabricación (Producción y Acondicionamiento)

La Validación de Procesos de Fabricación tiene como objetivo disponer de evidencia documental generada a través de la compilación y evaluación de información obtenida en la calificación, así como en el conocimiento del proceso para demostrar consistencia y robustez del mismo, encaminada al mismo tiempo a la obtención de un producto que cumple consistentemente con especificaciones y atributos de calidad establecidos, para finalmente confirmar la seguridad, identidad, potencia, calidad y pureza de los productos fabricados de acuerdo a la normativa nacional e internacional vigente.

Para llevar a cabo la Validación de los Procesos de Fabricación se utilizarán las normativas nacionales e internacionales vigentes aplicables, así como lo indicado en el numeral 5.8.6.2 del presente plan relacionado a procesos de fabricación (etapa 1, 2 y 3).

Para la etapa 1 se deberá definir la estrategia para el control del proceso. Ésta deberá incluir la calidad de los materiales, el monitoreo de los parámetros críticos del proceso (CPP´s) y atributos críticos de la calidad (CQA's) que se han identificado mediante racionales técnico-científicos para los parámetros de proceso y diseño de experimentos (DOE's) realizados que reflejen la calidad por diseño. Una vez concluida la evaluación del diseño del proceso, se deberá realizar la transferencia o escalamiento a lote comercial, con la cual se realizará la entrega del proceso para iniciar con la etapa 2.

Para la etapa 2 de los procesos de fabricación de productos nuevos o de transferencia, se deberá realizar el seguimiento de los mismos, corroborando que el proceso ha sido estandarizado previo a la validación del proceso, de no ser así se deberá solicitar al área responsable de Investigación y Desarrollo la optimización y estandarización del proceso.

La Validación de Procesos de Fabricación deberá verificar que parámetros críticos sean monitoreados y controlados durante dichos estudios que demuestren mantener bajo control los atributos críticos de calidad. La validación deberá tener un fundamento y razonamiento científico, así como requerimientos de las áreas/departamentos involucrados, documentándose previamente a la ejecución de la misma, por ejemplo: la selección del "peor caso" para el reto de los tiempos de almacenamiento o permanencia "holding time" de graneles.

El número de lotes requerido para validar los procesos de fabricación dependerá de la complejidad del mismo y/o desplazamiento comercial, utilizando un mínimo de tres lotes como se indica en el numeral 5.8.6.2, donde todos los atributos del producto y parámetros del proceso considerados como críticos, deberán encontrarse dentro de los criterios de aceptación establecidos, o bien, en el caso de parámetros críticos que se implementen por primera vez, establecer el intervalo de operación de los mismos que permita mantener dentro de especificaciones al producto en los atributos de calidad en los cuales tiene impacto.

Para la etapa 3, se deberán utilizar los sistemas de gestión integral de calidad (sistemas de soporte), tales como y sin limitarse a:

- Control de Cambios.
- Desviaciones y Sistema CAPA.
- Programa de Mantenimiento Preventivo.
- Calibración periódica de instrumentos.
- Revisión Anual del Producto.
- Análisis de Tendencias.

Para evaluar que los controles implementados para la detección de cambios en la variabilidad del proceso son funcionales, se mantiene la estabilidad del proceso, y permite el mejoramiento continuo de los procesos.

5.8.8.2.7 Validación de Procesos de Limpieza

La Validación de Procesos de Limpieza incluyendo la Sanitización tiene como objetivo contar con evidencia documentada generada a través de la compilación y evaluación de información obtenida para demostrar que un procedimiento de limpieza de áreas o equipos utilizados en la fabricación de productos, reduce a un nivel preestablecido los residuos del agente de limpieza y/o principio activo, para finalmente confirmar la seguridad, identidad, potencia, calidad y pureza de los productos fabricados de acuerdo con la normativa nacional e internacional vigente.

Para llevar a cabo la Validación de Procedimientos de Limpieza incluyendo la Sanitización, deberán utilizarse las normativas nacionales e internacionales vigentes.

Previo a la ejecución de Validación se deberá realizar y/o contar con el diseño de la misma, la cual deberá incluir sin limitarse a:

1. Prerrequisitos.
2. Definir indicadores de limpieza.
3. Determinación del peor caso a evaluar.
4. Determinación de los límites de aceptación del residuo (LAR) o criterios de aceptación.
5. Definir el método analítico validado para el residuo (agente de limpieza y principio activo) a evaluar.
6. Definir la técnica y puntos de muestreo.
7. Elaboración de protocolo de validación de procedimientos de limpieza.

La Validación de Limpieza deberá realizarse bajo el esquema o filosofía de que durante la fabricación de un producto específico (Producto A), el siguiente lote de producto fabricado (Producto B) no ha sido contaminado por cualquier otra fuente, ya sea física, química o microbiológica, y a su vez considerando un método de

muestreo efectivo, una adecuada frecuencia de muestreo, un método analítico apropiado para identificar el residuo, así como la determinación de un criterio de aceptación lo suficientemente robusto y justificado con base a argumentos científicos y/o lógicos.

Se deberá corroborar el acabado sanitario de las superficies a evaluar durante la validación de limpieza previa a su ejecución. La validación debe ser con base en la definición de indicadores de limpieza tales como: residuos físicos (partículas, polvo, producto u otros), químicos (principio activo y agente de limpieza) y microbiológicos (biocarga).

La definición de los indicadores de limpieza deberá ser bajo el siguiente esquema:

1. Equipos y áreas no dedicadas.

- Físicos: Inspección visual de partículas, polvo, producto, etc. (visualmente limpio).
- Químicos: Principio activo y agente de limpieza.
- Microbiológicos: Cuenta microbiológica total y microorganismos objetables.

2. Equipos y áreas dedicadas.

- Físicos: Inspección visual de partículas, polvo, producto, etc. (visualmente limpio).
- Químicos: Únicamente agente de limpieza.
- Microbiológicos: Cuenta microbiológica total y microorganismos objetables.

Se utilizará la evaluación del “peor caso” para demostrar que los procedimientos de limpieza incluyendo la sanitización son efectivos.

Para definir los indicadores de limpieza físicos y químicos se deberá tomar en cuenta lo siguiente, sin limitarse a:

1. Partículas sólidas y fibras sintéticas.
2. Tipos de residuos principales en áreas y equipos (principios activos, productos de degradación, excipientes, agente de limpieza).

**Nota:** Los indicadores microbiológicos siempre serán considerados por requisito regulatorio, sean o no equipos y/o áreas dedicadas.

Para llevar a cabo la determinación de los residuos considerados como “peor caso”, se deberá tomar en cuenta lo siguiente en áreas y equipos sin limitarse a:

1. Tipo de residuo.
2. Toxicidad (DL50) o Potencia (DE50).
3. Solubilidad (en agua).
4. Dificultad de remover (dificultad de limpieza).
5. Frecuencia de fabricación (número de lotes fabricados anualmente).

6. Longitud de campaña.
7. Productos con el mismo principio activo y diferente concentración.

Para llevar a cabo la determinación de los límites de aceptación del residuo (LAR) se deberá tomar en cuenta lo siguiente, sin limitarse a:

1. Los niveles aceptables de limpieza deberán establecerse en función del tipo de residuo a evaluar, su determinación y la técnica de muestreo considerando el enfoque de contaminación del siguiente producto (Producto B).
2. Límites basados en la actividad farmacológica del producto. Este nivel es aplicable a residuos en la cual se conozca la actividad farmacológica del residuo y del próximo producto a fabricar.
3. Límites basados en la toxicidad del residuo. Este nivel puede ser aplicable a productos intermedios u otros productos generados en el proceso, siempre y cuando se encuentre reportada su LD50.
4. Límite basado en el criterio de 10 ppm de residuo en producto. Este nivel puede ser aplicable a productos intermedios u otros productos generados en el proceso.
5. Límite basado en criterio organoléptico. Nivel basado en la inspección (visual y/o, nasal) y aplicable a cualquier residuo. Es sugerido dentro de campañas de producción.
6. Los límites microbiológicos dependerán de la forma farmacéutica del producto (sólido, líquido, semisólido, etc.), así como la vía de administración del mismo (oral, rectal, tópico, vaginal, ótico, etc.).

Para definir el método o técnica de muestreo se deberá tomar en cuenta lo siguiente, sin limitarse a:

1. El muestreo con hisopo es recomendable para superficies duras planas o casi planas como son paredes internas de equipos (reactores, tanques, secadores, mezcladores, mirillas, válvulas, etc.), para lo cual deberá definirse: naturaleza del hisopo, la manera de obtención de la muestra, solvente y cantidad en el hisopo para favorecer la absorción del residuo (si procede), extensión de la superficie donde debe ser recuperada la muestra (comúnmente se muestrea 25 cm2 o 100 cm2), tipo de contenedor de la muestra, condiciones de almacenamiento y transporte de la misma. Deberá realizarse de acuerdo con lo establecido en el procedimiento aplicable en su versión vigente.
2. El muestreo por enjuague es recomendable para superficies blandas como sellos, zonas inaccesibles, superficies duras, circulares o sinuosas como la superficie en válvulas, bombas, cuchillas, etc., para lo cual deberá definirse: tipo y cantidad de solvente, dispositivo para enjuague (piseta, jeringa, vaso, etc.), tipo de contenedor de la muestra, condiciones de almacenamiento y transporte de esta. Deberá realizarse de acuerdo a lo establecido en el procedimiento aplicable en su versión vigente.

Para llevar a cabo la determinación de los puntos de muestreo se deberá tomar en cuenta lo siguiente, sin limitarse a:

1. Dificultad de remover el residuo en el sitio.
2. Capacidad adherente y acumulación del residuo en el sitio.
3. Naturaleza de la superficie a muestrear (materiales: acero inoxidable, acrílico, hule, teflón, etc.).

La definición del método analítico considerará la capacidad de detección y/o cuantificación del residuo y su recobro de manera confiable (en diferentes materiales), para lo cual los métodos podrán ser, pero no limitarse a:

1. Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC).
2. Carbono Orgánico Total (TOC).
3. Espectrofotometría UV.

Como parte fundamental, así como un valor agregado a la validación de procesos limpieza, se deberá llevar a cabo estudios que permitan determinar el tiempo de permanencia (vigencia) que los equipos y áreas pueden estar sin uso cuando se encuentren sucios (término del proceso de fabricación e inicio del proceso de limpieza), así como el tiempo de permanencia que los equipos y áreas pueden estar sin uso cuando se encuentren limpios (término del proceso de limpieza y su reúso), siendo este último el más crítico, de manera que no se comprometa la seguridad, identidad, potencia, calidad y pureza de los productos fabricados.

En cada uno de los protocolos de validación de limpieza correspondientes para la determinación de equipos y áreas sucias y/o limpias, se deberá describir detalladamente la manera de llevar a cabo dichos estudios, tomando en consideración la fecha en que haya finalizado la fabricación de una campaña con el mayor número de lotes fabricados para el peor caso. Los tiempos de permanencia como equipos y áreas sucias y/o limpias, se establecerán de acuerdo con requerimientos del área de producción y acondicionamiento.

De la misma forma que para la vigencia de equipos y áreas limpias/sucias, como parte fundamental de los procesos de limpieza y en caso de que lleven a cabo fabricación de productos por campañas, deberán llevarse a cabo estudios que permitan determinar el número de lotes máximo permitido durante la fabricación en campaña antes de realizar una limpieza profunda, de manera que no se comprometa la seguridad, identidad, potencia, calidad, pureza y rendimiento de los productos; a fin de determinar el impacto sobre la facilidad de la limpieza final de la campaña. Sin embargo, esto deberá realizarse en una segunda etapa mediante la evaluación de equipo “sucio” empleando el/los principio(s) activos “peor caso” con mayor número de lotes en campaña una vez concluidos los estudios de limpieza principales: evaluación de procedimientos de limpieza y tiempos de permanencia como equipos/áreas sucias/limpias.

El número de aplicaciones del procedimiento de limpieza requerido para validar los procedimientos correspondientes deberá ser al menos tres como se indica en el numeral 5.8.6.2 del presente plan, donde todos los resultados deberán encontrarse dentro de los criterios de aceptación establecidos.

5.8.8.2.8 Validación de Sistemas Computarizados/Computacionales

La Validación de Sistemas Computarizados/Computacionales tiene como objetivo contar con evidencia documentada generada a través de la compilación y evaluación de los datos obtenidos en la calificación, basadas en el conocimiento del sistema para demostrar la funcionalidad, consistencia y robustez, es decir la adecuabilidad al uso del mismo, alcanzando el cumplimiento con las regulaciones nacionales e internacionales aplicables.

Los sistemas computarizados/computacionales deberán validarse tomando como referencia las Buenas Prácticas de Fabricación Automatizadas (GAMP5), misma que dependerá de la caracterización (clasificación y/o categorización) del sistema en cuanto a software y hardware se refiere de acuerdo a lo indicado en la Tabla 14 y 15 del presente plan, evaluando pero sin limitarse a sistemas de protección, integridad y respaldo de la información, acceso controlado (físico y/o lógico), contraseñas (passwords), niveles de acceso, bloqueo de usuario después de una cantidad definida de intentos de ingreso fallidos y conformidad con CFR 21 parte 11, si aplica (obligatorio cumplir únicamente ante FDA); cuando el sistema genere registros electrónicos y/o emplee firmas electrónicas, estos deberán considerarse durante la validación correspondiente. Dado que la mayor parte de los sistemas computarizados/computacionales están asociados/embebidos al equipo/sistema la validación podrá ser incluida en las calificaciones correspondientes de los mismos, es decir, podrá incluirse en las correspondientes Calificaciones de Diseño (CD), Instalación (CI), Operación (CO) y Desempeño (CE), según aplique.

Los sistemas de impacto a BPF deberán validarse tomando en consideración lo siguiente, pero sin limitarse a:

- Impacto en la seguridad del paciente y calidad del producto, así como integridad de los datos.
- Impacto al negocio.
- Dificultad para su uso y costo.

En caso y de ser necesario, para ciertos sistemas que tengan impacto en BPF y al negocio tal, podrá llevarse a cabo un análisis GAP (Análisis de Brechas), donde en conjunto con el análisis de riesgo ayudarán a determinar la estrategia y prioridad de las acciones a tomar para la validación específica del mismo, si aplica. Podrán emitirse documentos de soporte que avalen el Plan de Validación, Especificaciones de Requerimientos de Usuario (ERU's), Análisis de Riesgos (AR), Especificaciones

Funcionales (EF's), Especificaciones de Diseño (ED's), Matriz de Trazabilidad (MT), Reporte de Validación, para cada sistema computacional/computarizado según sea requerido.

**Tabla 14.** Categorización del Software, ejemplo y enfoque de Validación para Sistemas Computarizados/Computacionales conforme a GAMP 5[5]

| CATEGORÍA | DESCRIPCIÓN | EJEMPLOS TÍPICOS | ENFOQUE DE VALIDACIÓN |
|---|---|---|---|
| 1. Software de Infraestructura. | Software de capas (por ejemplo, sobre los que se construyen diferentes aplicaciones).<br><br>Software utilizado para gestión del entorno operativo (ambiente operativo). | Sistemas Operativos.<br>Motores de base de datos.<br>Lenguajes de programación.<br>Paquetes estadísticos.<br>Algunas hojas de cálculo.<br>Herramientas de supervisión de red.<br>Herramientas de programación.<br>Herramientas de control de versiones.<br>Algunas hojas de cálculo (paquetes/aplicativos). | Registrar número de versión, verificar la correcta instalación siguiendo los procedimientos de instalación aprobados.<br>La compatibilidad del sistema operacional será verificada indirectamente por las pruebas funcionales de la aplicación y la comparación de las versiones de las especificaciones técnicas.<br>Es necesario verificar si la instalación está siendo realizada con base procedimientos específicos. |
| La categoría 2 ya no es considerada para validación de sistemas computarizados/computacionales de acuerdo con GAMP 5[6] | | | |
| 3. Software No Configurable. | Los parámetros de ejecución pueden ser introducidos y almacenados, pero el software no se puede configurar para cumplir con los procesos de negocio. | Aplicaciones basadas en Firmware.<br>Software comercial o COTS (Commercial of the Shelf Systems).<br>Instrumentos.<br>Algunas hojas de cálculo utilizadas como calculadoras (desechables), plantillas simples/sin configuración, bases de datos simples, planes y cronogramas de trabajo, etc. | Enfoque de actividades de validación (Modelo "V") resumido.<br>ERU's.<br>Enfoque basado en el riesgo a la evaluación de proveedores.<br>Registrar número de versión, verificar la correcta instalación.<br>Basado en el riesgo probado contra los requerimientos de usuario conforme a su uso.<br>Procedimientos para mantener el cumplimiento y la aptitud de uso prevista. |
| 4. Software Configurable. | Software a menudo muy complejo que debe ser configurado por el usuario para satisfacer las necesidades específicas de los procesos de negocio.<br><br>No se altera el código del software. | LIMS ((Laboratory Information Management System).<br>Sistemas de adquisición de datos.<br>SCADA (Supervisory Control and Data Acquisition).<br>ERP (Enterprise Resource Planning).<br>EDMS (Enterprise Document Management System).<br>BMS (Building Management System).<br>CRM (Customer Relationship Management).<br>Algunas hojas de cálculo.<br>HMI (Human Machine Interfaces) simples.<br>Algunas hojas de cálculo utilizadas como plantillas, donde la hoja toma decisiones para hacer cálculos en función de las entradas, hojas con macros sencillos, etc.<br>NOTA: Los ejemplos de los sistemas especificados anteriormente pueden contener elementos personalizados sustanciales. | Enfoque de actividades de validación (Modelo "V").<br>Enfoque basado en el riesgo a la evaluación de proveedores.<br>Demostrar que el proveedor cuenta con un adecuado sistema de gestión de calidad (QMS).<br>Parte de la documentación requerida es solo por medio del proveedor (por ejemplo, especificaciones de diseño: ED's).<br>Registro de número de versión, revisión de la correcta instalación.<br>Pruebas con un enfoque basado en riesgos para demostrar que la aplicación funciona tal como fue diseñada en su entorno de prueba.<br>Pruebas con un enfoque basado en riesgos para demostrar que la aplicación diseñada funciona dentro del proceso de negocio.<br>Procedimientos para mantener el cumplimiento y la aptitud de uso prevista.<br>Procedimientos para la gestión de datos. |
| 5. Software Personalizado (hecho a la medida). | Software diseñado y configurado a la medida para adaptarse a los procesos de negocio. | Varía, pero incluye:<br>Aplicaciones de TI desarrolladas interna o externamente.<br>Aplicaciones de control de procesos desarrolladas interna o externamente.<br>Algunas hojas de cálculo (macros).<br>Algunas hojas de cálculo que cuentan con macros personalizados, funciones lógicas avanzadas y vínculo con otras tablas, que ejecutan secuencias de programación, etc. | Mismo que para el software categoría 4 (software configurable) y, además:<br>Evaluación más estricta del proveedor, con una posible auditoria al mismo.<br>Documentación del enfoque completo de actividades de validación (Modelo "V") (especificaciones funcionales y de diseño: EF's y ED's, pruebas estructurales, etc.).<br>Revisión de diseño y código fuente. |

[5] ISPE, GAMP 5, A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computarized System. 2008

[6] La GAMP 5 fue emitida en 2008, y en la secuencia para categorización se elimina la categoría 2.

**Tabla 15.** Categorización del Hardware, ejemplo y enfoque de Validación para Sistemas Computarizados/Computacionales conforme a GAMP 5[7]

| CATEGORÍA | DESCRIPCIÓN | ENFOQUE DE VALIDACIÓN |
|---|---|---|
| 1. Componentes de Hardware Estándar. | La mayoría del hardware usado por las compañías reguladas entrará en esta categoría. | Registrar los componentes estándar de hardware incluyendo detalles del fabricante o proveedor y los números de versión.<br>Verificar correcta instalación y conexión de los componentes.<br>Registrar modelo, número de versión y ubicación de los componentes.<br>El hardware pre-ensamblado no tiene que ser desmontado, en tal caso las características pueden ser tomadas de las hojas técnicas del mismo o de otro material de especificación. |
| 2. Componentes de Hardware Personalizados (Hechos a la medida). | La mayoría del hardware personalizado se adiciona a los componentes de hardware estándar. | Registrar las especificaciones de diseño (ED's) de los componentes personalizados del hardware y someter a pruebas de aceptación.<br>Enfoque basado en el riesgo a la evaluación de proveedores, con una posible auditoria al mismo.<br>El hardware pre-ensamblado de diversas fuentes que sea utilizado requiere verificación de compatibilidad de los componentes del hardware interconectado.<br>Definir cualquier configuración del hardware en el diseño y verificar/revisar. |

En las Figuras 15, 16 y 17 se muestran los diferentes enfoques para las actividades de validación modelo en "V" conforme a GAMP 5 para cada categoría de software.

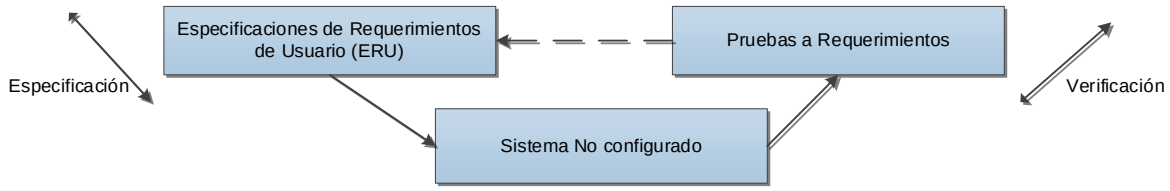


**Figura 15.** Modelo en "V" para Software con categoría 3 conforme a GAMP 5[7]

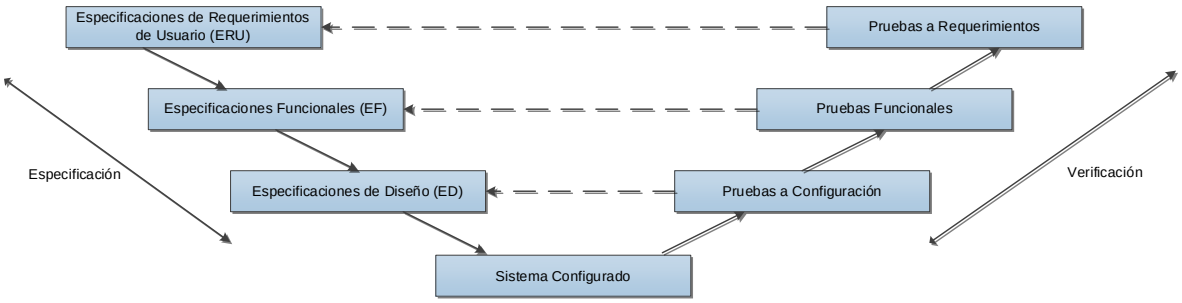


**Figura 16.** Modelo en "V" para Software con categoría 4 conforme a GAMP 5[7]

[7] ISPE, GAMP 5, A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computarized System. 2008

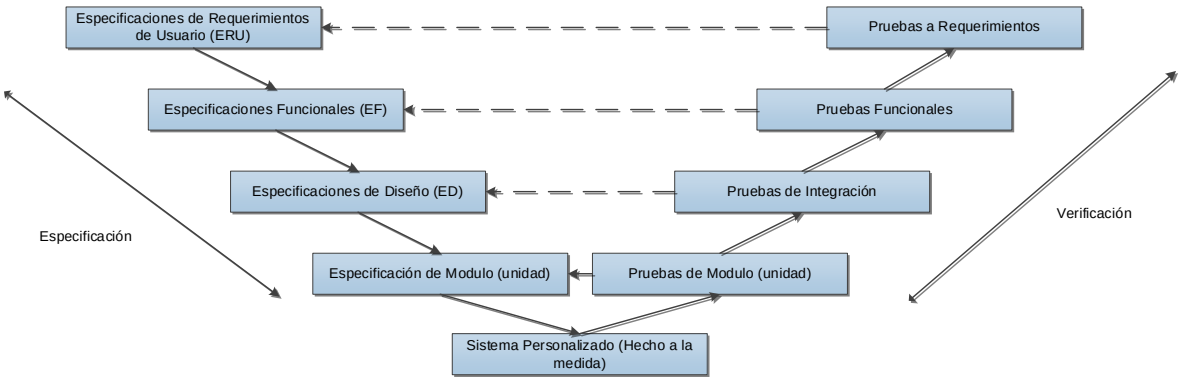


**Figura 17.** Modelo en "V" para Software con categoría 5 conforme a GAMP 5[8]

Es importante considerar la ejecución de pruebas equivalentes a las realizadas en fábrica y en sitio para la adquisición de los sistemas computarizados/computacionales, a fin de poder reducir el riesgo durante la implementación de los mismos a las operaciones de la compañía; sin embargo, estas pruebas no deberán ser limitativas.

Algunos de los puntos a evaluar en la validación, pero sin limitarse a estos son los siguientes:

1. Pruebas de calificación de diseño (CD)

- Descripción general del diseño principal del sistema.
- Revisión de documentación proporcionada por el proveedor, manuales, planos y/o diagramas eléctricos, mecánicos, arquitectónicos, isométricos, DTI, fichas técnicas, órdenes de compra, cotizaciones, etc.).
- Revisión de especificaciones de requerimientos de usuario (ERU's).
- Revisión de especificaciones funcionales (EF's) si aplica.
- Revisión de especificaciones de diseño (ED's) si aplica.
- Otros.

2. Pruebas de calificación de instalación (CI)

- Nombre y versión del software.
- Fecha y tiempo de instalación.
- Modelos, nombres y versiones.
- Documentos de análisis de fallas.

[8] ISPE, GAMP 5, A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computarized System. 2008

- Revisión de condiciones ambientales (humedad, temperatura, electromagnetismo, radiofrecuencia, etc.) no afecten los componentes e instrumentos.
- Revisión de que el Software haya sido debidamente instalado.
- Revisión de que el Hardware haya sido debidamente instalado.
- Revisión de cables y conexiones según diagramas y especificaciones.
- Realizar pruebas diagnósticas a los componentes que lo requieran.
- Revisión de especificaciones de seguridad física y lógica.
- Identificar listado de piezas de repuesto.
- Revisión de que los instrumentos estén calibrados.
- Otros.

3. Pruebas de calificación de operación (CO)

- Revisión de los peores casos.
- Pruebas funcionales.
- Revisión de comunicación.
- Revisión de alarmas.
- Revisión de interfaces con el usuario.
- Revisión de valores límites o fronteras.
- Revisión del control de operación.
- Revisión de fallas eléctricas.
- Pruebas de seguridad.
- Revisión de firmas y registros electrónicos.
- Plan de recobro en caso de alguna contingencia.
- Revisión de entradas y salidas discretas.
- Revisión de datos y secuencias.
- Revisión de controles de seguridad, alarmas y registros de fallas (“Audit Trail”).
- Administración de usuarios, registros y resguardo de los mismos.
- Simulación de señales (entradas y salidas analógicas y digitales).
- Revisión de procedimientos normalizados de operación (PNO).
- Revisión de evidencia de capacitación del personal.
- Otros.

4. Pruebas de calificación de desempeño (CE)

- Estas deben contener la mayor parte de desafíos de las condiciones de funcionamiento normales, y se trata de revisar desde el comienzo hasta el final todos los procesos del sistema.

La validación deberá abarcar todas las fases relevantes del ciclo de vida del sistema, de acuerdo con la categoría y arquitectura del mismo, a fin asegurar la exactitud, integridad y consistencia en el desempeño previsto.

Se deberá realizar la matriz de trazabilidad donde se documenten las múltiples etapas de especificaciones (incluyendo las revisiones) y las pruebas una vez que hayan cumplido de manera satisfactoria.

5.8.8.2.9 Calificación / Validación de Almacenamiento y Distribución

Se deberán llevar estudios relacionados a Calificación y/o Validación según aplique, conforme a lo siguiente:

1. Se deberá identificar los equipos y/o procesos según aplique, que deberán someterse a calificación y/o validación. El alcance y extensión de dichos estudios como almacenamiento y distribución dependerán de las actividades realizadas y riesgos asociados a las mismas.
2. Se deberán contar con equipos e instrumentos adecuados para monitorear la temperatura y humedad relativa de almacenamiento (si aplica) a fin de garantizar el almacenamiento.
3. Deberá llevarse a cabo una verificación (mapeo de condiciones ambientales) inicial de temperatura y humedad relativa en el almacén antes de su uso o posterior al mismo, siempre y cuando se presenten cambios que impacten el mapeo inicia. Dicho mapeo deberá ser conforme a especificaciones en marbete de los productos almacenados.
4. Se deberá demostrar que los productos no han sido expuestos a condiciones que puedan poner en riesgo la calidad e integridad de los mismos, sin embargo, debido a las condiciones variables inherentes esperadas al proceso de transporte, bastará con una verificación de las condiciones de temperatura y humedad relativa (si aplica) del mismo conforme a las especificaciones en marbete de los productos transportados; tomando en consideración los riesgos inherentes al proceso, debido a los factores variables implicados durante el mismo, así como rutas de transporte, cambios estacionales y otras variaciones aplicables.
5. Cuando la distribución sea llevada por un tercero, se deberá contar con la documentación oficial donde se reflejen las responsabilidades de cada parte y evaluación del mismo para demostrar la capacidad técnica requerida. Dicho proveedor deberá garantizar en todo momento las condiciones de temperatura y humedad relativa (si aplica) conforme a los productos transportados, así como contar con instalaciones, equipos, procedimientos, personal, etc., de tal manera que demuestre ser idóneo para las actividades aplicables.

6. Cuando se cuente con diferentes rutas de transporte, se podrá utilizar el enfoque de “braketing” para demostrar las condiciones de transporte de los productos.

### *5.8.8.3 CALIFICACIÓN Y/O VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS, PERSONAL Y PROVEEDORES*

Al igual que las calificaciones y/o validaciones de áreas, equipos, sistemas críticos, sistemas computarizados/computacionales, procesos de fabricación y procesos de limpieza según aplique tienen un objetivo, la validación de métodos analíticos, calificación de personal y proveedores cuentan con el suyo, donde las actividades de las mismas serán llevadas a cabo de acuerdo a lo estipulado por cada una de las áreas/departamentos involucrados, sin embargo, la manera general deberá ser conforme a lo siguiente:

#### 5.8.8.3.1 Validación de Métodos Analíticos

La Validación de Métodos Analíticos tiene como objetivo contar con evidencia documental a través de la compilación y evaluación de datos obtenidos en estudios de laboratorio, a fin de demostrar que las características de desempeño del método cumplen con los requerimientos establecidos para las aplicaciones analíticas previstas.

Algunos de los puntos a considerar para la validación, son los siguientes:

1. El personal responsable de la validación, incluyendo personal temporal, deberá estar calificado con base a su experiencia y formación o capacitación para la función que desempeña.
2. Los métodos analíticos desarrollados y que intervengan directamente en la calidad de los productos o BPF deberán ser validados.
3. Aquellos métodos analíticos que sean famacopeicos, no será necesaria la correspondiente validación y en caso de ser requerido, se deberá demostrar la aplicabilidad de los mismos al producto.
4. Serán validados con base a lo indicado en la normativa nacional e internacional vigente, farmacopeas nacionales e internacionales.
5. Alguno de los parámetros de desempeño a evaluar, pero sin limitarse a estos son los siguientes:

- Precisión.
- Exactitud.
- Especificidad.
- Límite de Detección.

- Límite de Cuantificación.
- Linealidad.
- Robustez.

6. La validación implica que el comportamiento del método se conoce y que se puede evaluar la incertidumbre en el valor obtenido, de modo que el usuario puede estar seguro del grado de confianza que puede tener el resultado.
7. Se deberá aplicar la validación cuando se requiera incorporar un método nuevo al trabajo de rutina del laboratorio, también cuando se comparan dos metodologías, o bien, cuando se está desarrollando un nuevo método.

La Validación de Métodos Analíticos será llevada a cabo con base en el procedimiento aplicable en su versión vigente.

En el anexo 9 del presente plan se muestra el listado general de los métodos analíticos con su estatus actual de validación.

5.8.8.3.2 Calificación de Personal

La Calificación de Personal tiene como objetivo disponer de la evidencia documental requerida a través de la aplicación de pruebas y evaluaciones, a fin de demostrar que el personal posee la competencia técnica aplicable al puesto.

Alguno de los puntos a considerar para la calificación, pero sin limitarse a estos son los siguientes:

1. Formación profesional o técnica, la cual incluye capacitación y experiencia previa.
2. Capacitación y/o entrenamiento periódico del personal en las funciones que desempeña.
3. De manera específica, capacitación en BPF cada año y cada vez que ocurran cambios en la documentación regulatoria, o bien, modificación de los procedimientos que apliquen internamente.

La Calificación del Personal será llevada a cabo con base en el procedimiento aplicable en su versión vigente.

5.8.8.3.3 Calificación de Proveedores

La Calificación de Proveedores tiene como objetivo disponer de la evidencia documental a través de la evaluación de los mismos mediante auditorias, a fin de

demostrar que estos cumplen con los requerimientos establecidos por la empresa, bajo documentación oficial como acuerdos de calidad y confidencialidad, así como entregas de insumos y servicios en tiempo y forma.

Alguno de los puntos a considerar para la calificación, pero sin limitarse a estos son los siguientes:

1. Aplicación de auditorías programadas con base en requerimientos regulatorios.
2. Tipo de insumo o servicio que provee a la compañía.
3. Manejo y seguimiento a observaciones y desviaciones.

La calificación de proveedores será llevada a cabo con base en el procedimiento aplicable en su versión vigente.

## 5.9 CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

Los criterios de aceptación específicos serán establecidos en cada uno de los protocolos de calificación y/o validación de la entidad a evaluar, así como ser satisfactorios en su totalidad, los cuales podrán ser establecidos sin ser limitativos a partir de:

1. Requerimientos regulatorios nacionales e internacionales.
2. Bibliografía y/o guías nacionales e internacionales.
3. Requerimientos internos.
4. Recomendaciones del fabricante.
5. Especificaciones del fabricante.
6. Requerimientos del producto.
7. Otro documento de carácter formal.

Se deberá cumplir con cada uno de los puntos establecidos en el presente plan.

Paralelamente a las actividades de Calificación y antes de la Validación de Procesos, deberán completarse las actividades de Validación de Métodos Analíticos, Calificación de Personal y Calificación de Proveedores según aplique.

Los programas que se emitan y/o incluyan en el presente plan podrán ser susceptibles a cambios por prioridades o requerimientos internos que tengan lugar durante la vigencia de los mismos.

La elaboración de protocolos y reportes de calificación, así como de validación deberán cumplir con los documentos que se indican en cada apartado del presente plan cuando apliquen.

Todos los documentos generados durante la calificación y/o validación deberán ser elaborados, revisados y autorizados/aprobados por el personal apropiado de cada

área/departamento según aplique, donde deberá contemplar al menos las siguientes:

**Tabla 16.** Áreas / Departamentos involucrados en la elaboración, revisión y autorización de documentos por entidad

| Área / Departamento | Áreas | Equipos | Sistemas Críticos | Sistemas Computarizados /Computacionales | Procesos de Fabricación | Procesos de Limpieza |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Validación | X | X | X | X | X | X |
| Mantenimiento / Ingeniería | X | X | X | | | |
| Área Usuaria / Dueño del proceso, sistema / Administrador del proceso, sistema | X | X | X | X | X | X |
| Aseguramiento de Calidad | X | X | X | X | X | X |
| Responsable Sanitario | X | X | X | X | X | X |

Se deberá llevar a cabo la liberación formal de la entidad para la realización de las etapas subsecuentes y/o uso, mediante el dictamen parcial de calificación y/o validación u reporte final correspondiente.

Para la emisión de los criterios de aceptación, las primeras fuentes documentales a considerar y a cumplir serán las nacionales, y cuando por inspección sanitaria sea requerido, se utilizarán guías y recomendaciones internacionales.

La vigencia de calificación y/o validación para cada una de las entidades a evaluar será con base a lo especificado en el numeral 5.7 del presente plan.

El mantenimiento del estado calificado y/o validado para cada entidad será con base a lo descrito en los numerales 5.7 y 2 del presente plan.

Cuando exista algún incumplimiento a los programas de calificación, validación y/o calibración establecidos, deberá generarse la justificación correspondiente mediante un documento de soporte; y cuando la causa lo amerite, deberá generarse la desviación correspondiente de acuerdo con lo indicado en el numeral 10 del presente plan y asignar las acciones correctivas y/o preventivas según aplique.

## 5.10 DESVIACIONES

El seguimiento a las desviaciones que se generen durante los estudios de calificación, validación y calibración, será con base a lo establecido en el procedimiento aplicable en su versión vigente.

## 5.11 CONTROLES DE CAMBIO

La generación y seguimiento a cualquier cambio en instalaciones, equipos, sistemas críticos, procesos de fabricación, procedimientos de limpieza, sistemas computarizados/computacionales y actividades de calibración, entre otros, será con base a lo establecido en el procedimiento aplicable en su versión vigente.

## 5.12 MANTENIMIENTO DEL ESTADO VALIDADO / CALIFICADO

El mantenimiento del estado calificado y/o validado deberá realizarse una vez que se haya logrado el estado calificado y/o validado, a fin de garantizar y demostrar que los resultados de calificación y/o validación siguen siendo vigentes, asegurando así que el proceso se mantiene bajo control.

El mantenimiento del estado calificado y/o validado se deberá realizar de acuerdo con lo indicado en el numeral 5.7 del presente plan y conforme en los procedimientos en sus versiones vigentes, así como en los planes maestros específicos que apliquen según la entidad. El mantenimiento se revisará bajo los siguientes puntos y sistemas de gestión de calidad (sistemas de soporte) no limitativos:

1. Programas de capacitación de personal.
2. Controles de cambio.
3. Desviaciones.
4. Programas de mantenimiento preventivo y/o correctivo.
5. Programa de calibraciones de instrumentos críticos.
6. Programas de monitoreo ambiental.
7. Auditorias técnicas.
8. Limpieza y sanitización de equipos y áreas.
9. Procedimientos normalizados de operación.
10. Pruebas críticas para la verificación de operación/desempeño (aplicables a cada entidad).

El seguimiento del estado calificado y/o validado será a través de programas, los cuales deberán ser actualizados con la frecuencia requerida, mismos que

dependerán de la entidad a evaluar, así como ser documentados bajo un documento de evaluación.

Si las entidades no han registrado cambios significativos, la evidencia documental de que éstos cumplen las especificaciones establecidas es suficiente como evidencia de su mantenimiento del estado calificado y/o validado.

El mantenimiento del estado validado de los procesos de fabricación deberá llevarse a cabo conforme a lo indicado en el numeral 5.8.6.2 (verificación continua del proceso, etapa 3) del presente plan.

La frecuencia del mantenimiento del estado validado/ calificado para cada entidad según aplique, será considerando que, para poder determinar la frecuencia del mantenimiento del estado calificado/validado, no existe alguna restricción normativa/ regulatoria como en el caso específico para llenados asépticos simulados, monitoreos de aire acondicionado (HVAC), aire comprimido, etc.; la frecuencia para Áreas, Equipos y Sistemas Computarizados/Computacionales deberá determinarse conforme a lo obtenido en el análisis de riesgos indicado en el numeral 8.7 quedando de la siguiente manera:

| **Entidad** | **Número de prioridad de riesgo** | **Frecuencia de Evaluación** |
|---|---|---|
| Áreas, Equipos y Sistemas Computarizados/ Computacionales | < 24 | 36 meses (3 años) |
| | 25 a 27 | 24 meses (2 años) |
| | > 28 | 12 meses (1 año) |

Para la frecuencia de Sistemas de Aire Acondicionado (HVAC) y Aire Comprimido que será conforme a la normativa/regulación vigente (6 meses/12 meses), y para Sistemas de Agua purificada será cada 12 meses considerando la criticidad inherente de los mismos.

| **Entidad** | **Frecuencia de evaluación** |
|---|---|
| Sistema de Aire Acondicionado (HVAC) / Sistema de Aire Comprimido | 6 meses (medio año) (Conteo de Partículas Totales) |
| | 12 meses (1 año) (Pruebas completas) |
| Sistema de Agua Purificada | 12 meses (1 año) |

Para el caso de Validación de Procesos de Fabricación la frecuencia será con base en la cantidad de lotes fabricados anualmente, y los resultados obtenidos de la Verificación Continua; para el caso de Validación de Limpieza será contemplando

el “Peor Caso” evaluado según corresponda. Para Métodos Analíticos será cada 5 años.

| Entidad | Frecuencia de evaluación |
|---|---|
| Procesos de Fabricación | Con base en la programación de seguimiento de lotes del RAP del producto. |
| Procesos de Limpieza | 12 meses (1 año) Sistema de Gestión de Calidad (SGC).<br>36 meses (3 años) SGC y operacional/desempeño. |
| Proveedores / Métodos Analíticos / Personal | Conforme a lo establecido por las áreas responsables (Aseguramiento de Calidad, Investigación y Desarrollo, así como Capacitación) |

Con base en el mantenimiento del estado calificado y/o validado, deberá determinarse si es necesario llevar a cabo una nueva calificación y/o validación (recalificación y/o revalidación), misma que deberá realizarse con base en los siguientes aspectos:

Por cambios: Cuando la entidad evaluada presente algún cambio significativo que afecte la calidad o característica del producto, o componentes de la misma y/o proceso, tales como cambios que afecten el diseño, instalación, operación o desempeño bajo el cual fue calificada y/o validada.

Por el no cumplimiento durante la evaluación periódica realizada: Cuando se tengan desviaciones o No Conformidades críticas durante la revisión del MEC/MEV correspondiente, y estas afecten la calidad o características del producto, o componentes de la misma y/o procesos.

El proceso de recalificación y/o revalidación es esencial para el mantenimiento del estado calificado y/o validado de cada entidad, por lo que cuando existan cambios o se detecten tendencias en las entidades evaluadas que puedan afectar la calidad del producto, seguridad del paciente e integridad de los datos, se deberá considerar llevar a cabo la recalificación y/o revalidación.

Algunas de las posibles razones no limitativas para iniciar el proceso de recalificación y/o revalidación por cambios son las siguientes:

1. Cambios en las características de las materias primas (densidad, viscosidad, tamaño de partícula, entre otros).
2. Cambio de fabricantes de principios activos.
3. Cambios en materiales de empaque (por ejemplo, sustituir plástico por vidrio, tamaño o diseño del empaque, entre otros).

4. Cambio en el sitio de fabricación del mismo proveedor.
5. Cambios en el proceso (parámetros críticos del proceso y atributos críticos de calidad).
6. Cambios de equipo (por otro igual, por otro del mismo diseño y fundamento, cambio de equipo semiautomático a automático, por instrumentación diferente a la de diseño, entre otros).
7. Cambios de área (en otra planta, modificación al diseño, por instrumentación diferente a la de diseño, entre otros).
8. Cambios en tamaños de lote (mayores o menores).
9. Cambios en la formulación.
10. Cambios en la regulación sanitaria.
11. Obtención de productos con desviaciones críticas de forma sucesiva.
12. Transferencia de un producto de una planta a otra.
13. En métodos analíticos (cambio en dispositivo de medición, concentración de la solución de referencia, formulación del producto, proveedor de columnas, etc.).
14. Otros.

El alcance y complejidad de la recalificación y/o revalidación por cambios dependerá del impacto de los mismos y con base en el análisis de riesgo correspondiente, es decir, se tendrá que evaluar qué etapas de recalificación y/o revalidación serán requeridas retar, donde no siempre será necesario ejecutar todas las actividades nuevamente. Asimismo, la frecuencia de evaluación del MEC/MEV dependerá del impacto de estos y con base en el análisis de riesgo correspondiente, conforme a lo descrito en el numeral 8.7 del presente plan.

## 5.13 DEFINICIONES Y ABREVIATURAS

La mayor parte de los términos empleados en el presente plan, tienen el significado tal y como se encuentra especificado en la sección de definiciones de la NOM-059-SSA1-2015. En la medida en que exista documentación específica para los estudios de calificación, validación y/o calibración, los términos que se utilicen en el mismo y que no estén definidos en el presente plan, tendrán el significado que se les asigne dentro de cada uno de los mismos.

### 5.13.1 DEFINICIONES

**Adendum o Adenda**: Documento añadido a otro existente, de tal forma que se puede ampliar la información. Adición a una validación y/o calificación ya existente como complementación.

**Acabado sanitario**: Terminación que se le da a las superficies interiores de las áreas con la finalidad de evitar la acumulación de partículas viables y no viables y facilitar su limpieza.

**Acción correctiva:** Actividades que son planeadas y ejecutadas, con el fin de eliminar la causa de una desviación o no conformidad.

**Acción preventiva:** Actividades que son planeadas y ejecutadas, para eliminar la causa de una desviación o no conformidad u otra situación potencialmente indeseable y evitar su recurrencia.

**Acuerdo técnico:** Documento en el que se formalizan y detallan las condiciones en que serán llevadas a cabo actividades o servicios prestados entre las partes y en el que se describen claramente las obligaciones y responsabilidades de cada una de ellas, especialmente en lo referente a los aspectos de calidad y las BPF.

**Acondicionamiento:** Todas las operaciones a las que tiene que someterse un producto a granel hasta llevarlo a su presentación como producto terminado. Se considera primario al que se encuentra en contacto directo con el medicamento y secundario al que se incluye al medicamento en su empaque primario.

**Almacenamiento:** Conservación de insumos, producto a granel y terminado en áreas con condiciones establecidas.

**Análisis de Riesgo:** Método para evaluar con anticipación los factores que pueden afectar la funcionalidad de sistemas, equipos, procesos o calidad de insumos y productos.

**Área:** Cuarto o conjunto de cuartos y espacios diseñados y construidos bajo especificaciones definidas.

**Área autocontenida**: Área completa y separada en los aspectos de operación, incluyendo flujos de personal y equipos. Esto incluye barreras físicas, así como sistemas de aire independientes, aunque no necesariamente implica dos edificios distintos ni separados.

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

**Atributo Crítico de Calidad:** Propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que debe encontrarse dentro de un límite, rango o distribución aprobado para garantizar la calidad del producto deseado.

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

**Autocontención:** Conjunto de condiciones físicas y operacionales que evitan la liberación de partículas de alto riesgo al exterior, lo cual incluye barreras físicas,

colectores y sistemas de aire independientes y dedicados, así como el tratamiento de efluentes de aire, agua y materiales antes de su disposición final.

**Biocarga:** Nivel y tipo de microorganismos que pueden estar presentes en cualquiera de los elementos de la fabricación (insumos, instalaciones, personal, entre otros).

**Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución (BPAD)**: Son parte del aseguramiento de calidad, el cual garantiza que la calidad de los medicamentos es mantenida a través de todas las etapas de la cadena de suministro desde el sitio de fabricación hasta la farmacia.

**Buenas Prácticas de Fabricación (BPF):** Conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los medicamentos elaborados tengan y mantengan las características de identidad, pureza, seguridad, eficacia y calidad requeridas para su uso.

**Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL):** Conjunto de reglas, procedimientos operacionales y prácticas establecidas para asegurar la calidad e integridad de las actividades realizadas en el laboratorio y de los datos analíticos obtenidos de ensayos o pruebas.

**Buenas Prácticas de Ingeniería (BPI):** Conjunto de métodos y estándares de ingeniería establecidos, que aplicados a través del ciclo de vida de un proyecto permiten entregar soluciones apropiadas y efectivas en costo de acuerdo con las necesidades del cliente. Involucran instalaciones, sistemas, servicios y equipos.

**Braketing:** Enfoque/sistema de validación por el cual si el proceso cumple los criterios de aceptación en las condiciones extremas también puede considerarse validado para las condiciones intermedias como: concentración de principio activo, tamaño del lote o del envase.

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

**Calidad:** Cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso.

**Calificación:** Realización de las pruebas específicas basadas en conocimiento científico, para demostrar que los equipos, sistemas críticos, instalaciones, personal y proveedores cumplen con los requerimientos previamente establecidos, la cual debe ser concluida antes de validar los procesos.

**Calificación de Desempeño**: Evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas, y equipos se desempeñan cumpliendo los criterios de aceptación previamente establecidos.

**Calificación de Diseño:** Evidencia documentada que demuestra que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipos es conveniente para el propósito proyectado.

**Calificación de Instalación:** Evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos se han instalado de acuerdo con las especificaciones de diseño previamente establecidas.

**Calificación de Operación:** Evidencia documentada que demuestra que el equipo, las instalaciones y los sistemas operan consistentemente, de acuerdo con las especificaciones de diseño establecidas.

**Campaña de fabricación:** Fabricación de una serie de lotes del mismo producto en un periodo definido de tiempo seguido por actividades de limpieza y, en su caso, de sanitización, antes de pasar a otro producto. Los productos diferentes no son producidos al mismo tiempo, pero si utilizando el mismo equipo.

**Cambio crítico:** Cambio que impacta en la fabricación y calidad del producto.

**Cambio mayor:** Cambio que impacta en la fabricación del producto y no en la calidad de este.

**Cambio menor:** Cambio que no impacta en la fabricación, ni en la calidad del producto.

**Capacitación:** Actividades encaminadas a generar o desarrollar habilidades en el personal.

**Ciclo de vida:** Todas las fases de un producto, instalación, equipo o sistema desde el desarrollo inicial o uso hasta el retiro/descontinuación del mismo.

**Condiciones dinámicas:** Aquéllas en donde la instalación se encuentra funcionando en el modo operativo definido y con el número especificado de personal.

**Condiciones estáticas:** Aquéllas en las que el sistema de aire se encuentra operando, con el equipo de producción completo e instalado, sin personal presente.

**Contaminación:** Presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables.

**Contaminación cruzada:** Presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables, procedentes de un proceso o producto diferente.

**Contaminante:** Impurezas indeseables de naturaleza química o microbiológica, o de materia extraña, presentes en un insumo, producto intermedio y/o producto terminado.

**Control de cambios:** Evaluación y documentación de cualquier cambio que pudiera impactar en la calidad del producto.

**Control en proceso**: Verificaciones realizadas durante la fabricación para el seguimiento, y de ser necesario, ajuste del proceso.

**Comisionamiento (Commissioning):** Actividades planeadas, documentadas, y gestionadas bajo un enfoque de ingeniería para la puesta en marcha y entrega de instalaciones, equipos y sistemas para el usuario final, que se traduce en un ambiente seguro y funcional que cumple con lo establecido en el diseño y requerimientos de usuario.

**Criterios de aceptación:** Especificaciones, estándares o intervalos predefinidos que deben cumplirse bajo condiciones de prueba preestablecidas.

**Decomisionamiento (Decommissioning):** Actividades planeadas, documentadas, y gestionadas bajo un enfoque de ingeniería para el retiro de uso de instalaciones, equipos y sistemas, debido a una sustitución o actualización/remodelación. Ocurre al final de la vida de una instalación, equipo o sistema.

**Desviación o no conformidad:** Al no cumplimiento de un requisito previamente establecido.

**Documentos maestros:** Documentos autorizados que contienen la información para realizar y controlar las operaciones de los procesos y actividades relacionadas con la fabricación de un producto.

**Entidad nueva:** Área, equipo, sistema, etc., recién adquirida o construida por un proveedor, sin haber sido usada.

**Entidad modificada:** Área, equipo, sistema, etc., que se tiene instalada o construida en la empresa y que ha sufrido cambios antes y/o después de su uso.

**Entidad heredada o "legacy":** Área, equipo, sistema, etc., recién adquirida por un proveedor de segunda mano, o bien, la que ya lleva un tiempo considerable instalada o construida en la empresa y nunca ha sido calificada.

**Envasado:** Secuencia de operaciones por la cual una forma farmacéutica es colocada en su envase primario.

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

**Especificaciones de Requerimientos de Usuario:** Descripción que define las necesidades del usuario en términos de lo que la instalación, equipo, sistema o instrumento debe cumplir, así como en términos del producto a fabricar, rendimientos y las condiciones bajo las que debe ser fabricado. Esto incluye requerimientos obligatorios (regulatorios y/o normativos) y no obligatorios (deseables u opcionales).

**Especificaciones Funcionales:** Descripción que tiene como finalidad definir de manera clara y completa de lo que las instalaciones, sistemas, y equipos podrán

realizar con sus características, funciones o habilidades, es decir, son las especificaciones de cómo los elementos funcionales efectuaran las acciones esperadas para el cumplimiento de las ERU´s establecidas.

**Especificaciones de Diseño:** Descripción que tiene como finalidad definir de manera clara y completa los componentes de las instalaciones, sistemas, y equipos, documentando la forma de cómo debe ser o será construido, es decir, son las especificaciones de las características de los elementos que los constituyen para el cumplimiento de las ERU´s establecidas.

**Estado de control:** Condición en la cual el conjunto de controles proporciona consistentemente garantías de la realización del proceso de forma aceptable y de la calidad del producto.

**Fabricación:** Operaciones involucradas en la elaboración o producción de un medicamento desde la recepción de insumos, liberación, almacenamiento y distribución como producto terminado.

**Firma electrónica:** Compilación de datos computacionales o cualquier símbolo o serie de símbolos, ejecutados, adoptados, o autorizados por un individuo para ser legalmente adjuntados y equivalentes a la firma autógrafa del individuo.

**Gestión de riesgos de calidad:** Proceso sistemático para la valoración, control, comunicación y revisión de los riesgos a la calidad de los medicamentos a través de su ciclo de vida.

**Instalación:** Áreas, equipos y servicios destinados para realizar una operación o proceso específico.

**Liberación concurrente:** Liberación para distribución de un lote de medicamento fabricado, siguiendo un protocolo de calificación de proceso que cumple los criterios para su liberación establecidos antes de que el protocolo haya sido completado.

**Liberación de lote:** Dictamen que indica la disposición del producto a partir de una revisión sistemática para asegurar la calidad desde todos los aspectos, particularmente los de las Buenas Prácticas de Fabricación.

**Limpieza:** Proceso para la disminución de partículas no viables a niveles establecidos.

**Mantenimiento:** Acciones rutinarias para mantener los equipos, instalaciones, etc., trabajando de forma rutinaria (mantenimiento planeado) o para evitar que incidentes posibles se presenten (mantenimiento preventivo).

**Maquila:** Proceso o etapa de un proceso involucrado en la fabricación de un medicamento, realizado por un establecimiento diferente del titular del Registro Sanitario; puede ser nacional, internacional, temporal o permanente.

**Muestra:** Cantidad de material cuya composición es representativa del lote que va a ser examinado.

**Parámetro Crítico de Proceso:** Parámetro de proceso cuya variabilidad tiene un impacto en un atributo crítico de calidad y por lo tanto debe ser monitoreado o controlado para asegurar que el proceso produzca la calidad deseada.

**Partículas viables:** Cualquier partícula que bajo condiciones ambientales apropiadas puede reproducirse.

**Peor caso:** Condición o conjunto de condiciones que abarcan límites y circunstancias superiores y/o inferiores de proceso, dentro de procedimientos normalizados de operación, que poseen la mayor oportunidad de falla en el proceso cuando se compara con condiciones ideales. Tales condiciones no inducen necesariamente a fallas en el producto o proceso.

**Placebo:** Sustancia inerte usada como medicamento supuesto o sustancia con actividad farmacológica.

**Plan Maestro de Validación:** Documento que especifica la información referente a las actividades de validación que realizará el establecimiento, donde se definen detalles y escalas de tiempo para cada trabajo de validación a realizar. Las responsabilidades relacionadas con dicho plan deben ser establecidas.

**Procedimiento Normalizado de Operación o Procedimiento:** Documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.

**Producción:** Operaciones involucradas en el procesamiento de insumos para transformarlos en un producto a granel.

**Producto a granel:** Producto en cualquier etapa del proceso de producción antes de su acondicionamiento primario.

**Producto intermedio:** Material obtenido durante etapas de la producción antes de convertirse en un producto a granel.

**Producto semiterminado:** Producto que se encuentra en su envase primario y que será sometido a etapas posteriores para convertirse en producto terminado.

**Producto terminado:** Medicamento en su presentación final.

**Programa de monitoreo ambiental:** Establecimiento de una secuencia cronológica de actividades para evaluar el cumplimiento de los parámetros establecidos de partículas viables y no viables en un ambiente controlado.

**Protocolo:** Plan de trabajo escrito que establece los objetivos, procedimientos, métodos y criterios de aceptación, para realizar un estudio.

**Registro electrónico:** Conjunto de información que incluye datos electrónicos (texto, numérico, gráfico) que es creado, modificado, mantenido, archivado, restaurado o transmitido a través de un sistema computarizado.

**Recalificación:** Revisión y reto completo o parcial de una pieza de equipo, sistema o área ya calificado con objeto de continuar su funcionamiento bajo condiciones de control.

**Regulación/Normativa Nacional**: A la regulación o normativa vigente de BPF, como NOM-059 de la Secretaría de Salud.

**Regulación/Normativa Internacional**: A la regulación o normativa vigente de BPF.

**Reporte:** Documento de la realización de operaciones, proyectos o investigaciones específicas, que incluye resultados, conclusiones y recomendaciones.

**Revisión anual de producto o revisión de la calidad del producto:** Análisis histórico de la calidad de un producto, el cual toma como referencia todos los documentos regulatorios vigentes en el ámbito químico farmacéutico nacional, los criterios internacionales reconocidos generalmente, así como los lineamientos internos de cada empresa.

**Robustez:** Capacidad de un proceso de ser insensible, en cierta medida conocida, a factores que pudieran afectarlo en las condiciones establecidas.

**Sanitización:** Acción de eliminar o reducir los niveles de partículas viables por medio de agentes físicos o químicos, posterior a la actividad de limpieza.

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

**Sistema de Gestión de Calidad:** Manera como la organización dirige y controla las actividades asociadas con la calidad.

**Sistemas críticos:** Aquellos que tienen impacto directo en los procesos y productos.

**Trazabilidad:** Capacidad de reconstruir la historia, localización de un elemento o de una actividad, por medio de registros de identificación.

**Validación:** Evidencia documental generada a través de la recopilación y evaluación de los datos obtenidos en la calificación y de las pruebas específicas, a lo largo de todo el ciclo de vida de un producto, cuya finalidad es demostrar la funcionalidad, consistencia y robustez de un proceso dado en cuanto a su capacidad para entregar un producto de calidad.

**Validación concurrente**: Validación que se concluye durante la fabricación rutinaria de productos destinados a la comercialización.

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

**Validación prospectiva:** Validación que se concluye previo a la comercialización de los medicamentos.

**Verificación Continua del Proceso:** Enfoque alternativo para la validación del proceso mediante el cual se garantizan los atributos críticos de calidad deseados por medio del monitoreo y evaluación continua durante la fabricación, evidenciando documentalmente que el proceso permanece en un estado de control durante la misma.

**Revalidación:** Revisión y reto completo o parcial de un sistema o proceso ya validado con objeto de continuar demostrando su funcionalidad, consistencia y robustez.

### 5.13.2 ABREVIATURAS

**ACC:** Atributo Crítico de Calidad.

**ANMAT:** Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

**BPAD:** Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución.

**BPF:** Buenas Prácticas de Fabricación.

**BPL:** Buenas Prácticas de Laboratorio.

**BPI:** Buenas Prácticas de Ingeniería.

**BPx:** Buenas Prácticas de, en donde la “x” puede ser para: Fabricación, Laboratorio, Ingeniería, Documentación, Almacenamiento, etc. (GxP por sus siglas en ingles).

**CD:** Calificación de Diseño.

**CI:** Calificación de Instalación.

**CO:** Calificación de Operación.

**CE:** Calificación de Desempeño.

**CFM:** Pies cúbicos por minuto (Cubic feet per minute por sus siglas en ingles).

**CPPs:** Parámetros críticos de proceso (Critical Process Parameters por sus siglas en ingles).

**CMAs:** Atributos críticos de materiales (Critical Material Attributes por sus siglas en ingles).

**CQAs:** Atributos críticos de calidad (Critical Quality Attributes por sus siglas en ingles)

**ERU's:** Especificaciones de Requerimientos de Usuario.

**EF's:** Especificaciones Funcionales.

**ED's:** Especificaciones de Diseño.

**FEUM:** Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

**FDA:** Administración de Medicamentos y Alimentos (Food and Drug Administration por sus siglas en ingles)

**GAMP:** Good Automated Manufacturing Practice pos sus siglas en inglés (Buenas Prácticas de Fabricación Automatizada).

**HPLC:** Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (High Performance Liquid Chromatography por sus siglas en ingles).

**HVAC:** Aire Acondicionado, Calefacción y Ventilación (Heating, Ventilating and Air Conditioning por sus siglas en ingles).

**HR:** Humedad Relativa.

**INVIMA:** Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.

**ml:** Mililitro.

**µm:** Micrómetro.

**MEC:** Mantenimiento del estado calificado

**MEV:** Mantenimiento del estado validado

**N/A**: No Aplica.

**NOM:** Norma Oficial Mexicana.

**NPR:** Número de prioridad de riesgo

**LAR:** Límite de aceptación del residuo.

**PCP:** Parámetro Critico de Proceso.

**PMV:** Plan Maestro de Validación.

**PMC:** Plan Maestro de Calificación.

**PNO:** Procedimiento Normalizado de Operación.

**TOC:** Carbono Orgánico Total.

**UFC:** Unidad Formadora de Colonias.

**°C:** Grados Celsius.

**%:** Porcentaje.

## 5.14 ANEXOS

### 5.14.1 **ANEXO 1** Zonificación de áreas por unidad manejadora de aire (UMA).

En el presente anexo se muestran las Unidades Manejadora de Aire (UMA) que tienen impacto sobre BPF, así como el área y cuarto a los cuales dan servicio.

| UMA | Áreas a las que proporciona servicio | |
|---|---|---|
| | Área | Cuarto |
| UMA-PP-01 | Sólidos | Sólidos 1 |
| | | Sólidos 2 |
| | | Sólidos 3 Bombo 2 |

### 5.14.2 **ANEXO 2** Listado/programa general de áreas y estatus actual de calificación.

En el presente anexo se muestra el listado/programa general de las áreas de fabricación (producción y acondicionamiento) y el estatus actual de calificación de las mismas, así como el seguimiento conducente según aplique.

| Área | Clasificación | Estatus | Fecha de término de la calificación | Seguimiento conducente |
|---|---|---|---|---|
| Dispensario | Clase D (ISO-Clase 8) | Calificación vigente | CD, CI, CO y CE: ENE-22 | MEC cada 24 meses (2022) |
| Sólidos | | Calificación vigente | CD, CI, CO y CE: ENE-22 | MEC cada 36 meses (2025) |
| Acondicionamiento | | Calificación vigente | CD, CI, CO y CE: ENE-22 | MEC cada 36 meses (2025) |

### 5.14.3 **ANEXO 3** Listado/programa general de equipos y estatus actual de calificación/calibración.

En el presente anexo se muestra el listado/programa general de los equipos involucrados en la fabricación (producción y acondicionamiento) y el estatus actual de calificación de los mismos, así como el seguimiento conducente según aplique.

| Equipo | Código | Estatus | Fecha de término de la calificación/calibración | Seguimiento conducente |
|---|---|---|---|---|
| Granulador | GR00-GR-01 | Calificación vigente | CD, CI, CO y CE: ENE-22 | MEC cada 24 meses (2022) |
| Secador | GR00-SE-02 | Calificación vigente | CD, CI, CO y CE: ENE-22 | MEC cada 36 meses (2025) |
| Contadora | AC03-CO-01 | Calificación vigente | CD, CI, CO y CE: ENE-22 | MEC cada 36 meses (2025) |

5.14.4 **ANEXO 4** Listado/programa general de instrumentos y estatus actual de calibración.

En el presente anexo se muestra el listado y programación general de los instrumentos con los que se cuenta, que tienen impacto en la calidad del producto, así como fecha de la próxima calibración.

| **PRODUCCIÓN Y ACONDICIONAMIENTO** | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Descripción** | | | | | **Alcance** | **Ubicación** | **PROGRAMA CALIBRACIÓN** | |
| **Código** | **Instrumento** | **Marca** | **Modelo** | **No. Serie** | | | | |
| BAL-001 | Balanza | Ohaus | HH333 | N/A | 0 a 320 g | Producción | MAR-22 | MAR-23 |
| BAL-002 | Balanza | Ohaus | HH333 | N/A | 0 a 320 g | Acondicionamiento | MAR-22 | MAR-23 |

5.14.5 **ANEXO 5** Listado/programa general de sistemas críticos y estatus actual de calificación.

En el presente anexo se muestra el listado/programa general de los sistemas críticos con los que se cuenta y el estatus actual de calificación de los mismos, así como el seguimiento conducente según aplique.

| Sistema Crítico | Código | Área | Estatus | Fecha de término de la calificación | Seguimiento conducente |
|---|---|---|---|---|---|
| Aire Comprimido | SC-01 | Sólidos | Calificación vigente | CD, CI, CO y CE: ENE-22 | MEC cada 24 meses (2022) |
| Aire Acondicionado (HVAC) | SC-02 | Sólidos | Calificación vigente | CD, CI, CO y CE: ENE-22 | MEC cada 24 meses (2022) |
| Agua Purificada | SC-03 | Sólidos | Calificación vigente | CD, CI, CO y CE: ENE-22 | MEC cada 24 meses (2022) |

5.14.6 **ANEXO 6** Listado/programa general de productos y estatus actual de validación.

En el presente anexo se muestra el listado/programa general de productos y el estatus actual de validación de los mismos, así como el seguimiento conducente según aplique.

| Nombre Comercial | Forma Farmacéutica | Estatus | Fecha de término de la validación | Seguimiento conducente |
|---|---|---|---|---|
| A | Cápsulas | Validación vigente | ENE-22 | MEV cada 12 meses / 36 meses |

5.14.7 **ANEXO 7** Listado/programa general de procesos de limpieza y estatus actual de validación.

En el presente anexo se muestra el listado/programa general de procesos de limpieza por cada línea de fabricación en las instalaciones y el estatus actual de validación de los mismos, así como el seguimiento conducente según aplique.

| Nombre Comercial | Principio Activo "Peor Caso" | Forma Farmacéutica | Procedimientos de Limpieza Equipos / Áreas | Estatus | Fecha de término de la validación | Seguimiento conducente |
|---|---|---|---|---|---|---|
| A | B | Cápsulas | PL1 | Validación vigente | ENE-22 | MEV cada 12 meses / 36 meses |

5.14.8 **ANEXO 8** Listado/programa general de sistemas computarizados/computacionales y estatus actual de validación.

En el presente anexo se muestra el listado general de los sistemas computarizados/ computacionales y/o equipos que cuentan con algún sistema de impacto en la calidad del producto en las instalaciones y el estatus actual de validación de los mismos, así como el seguimiento conducente según sea requerido.

| Sistema computarizado/computacional | Estatus | Fecha de término de la validación | Seguimiento conducente |
|---|---|---|---|
| HPLC | Validación vigente | ENE-22 | MEV cada 36 meses |

5.14.9 **ANEXO 9** Listado general de métodos analíticos y estatus actual de validación.

En el presente anexo se muestra el listado general de métodos analíticos y el estatus actual de validación de los mismos.

| Nombre de Producto | Principio Activo | Estatus | Observaciones |
|---|---|---|---|
| A | AA | Validado | Cuantificación Capsulas |

# 6 PRESENTACIONES EN LÍNEA A LA COMUNIDAD ESTUDIANTIL

Se ejecutaron presentaciones en línea de acuerdo con la información contenida en la NOM-059-SSA1-2015, para el desarrollo de los temas: “Instalaciones y Equipo”, “Calificación y Validación” y “Almacenamiento y Distribución” con el propósito de la familiarización de los temas antes mencionados para el estudiante y a su vez una preparación oportuna en su vida profesional con enfoque farmacéutico.

# 7 ANÁLISIS DE RESULTADOS

## 7.1 ELABORACIÓN DE EJEMPLO DE PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN

Se elaboró un ejemplo de un Plan Maestro de Validación que servirá como guía para la comprensión del contenido de este y como base del conocimiento de los alumnos en materia a los puntos básicos que se indican en la NOM-059-SSA1-2015.

## 7.2 PRESENTACIONES EN LÍNEA DE LOS NUMERALES 8, 9 Y 14 DE LA NOM-059.

Se tuvo una asistencia al inicio de las presentaciones de 497, a las cuales se les aplicó un examen diagnóstico; obteniendo los siguientes resultados:

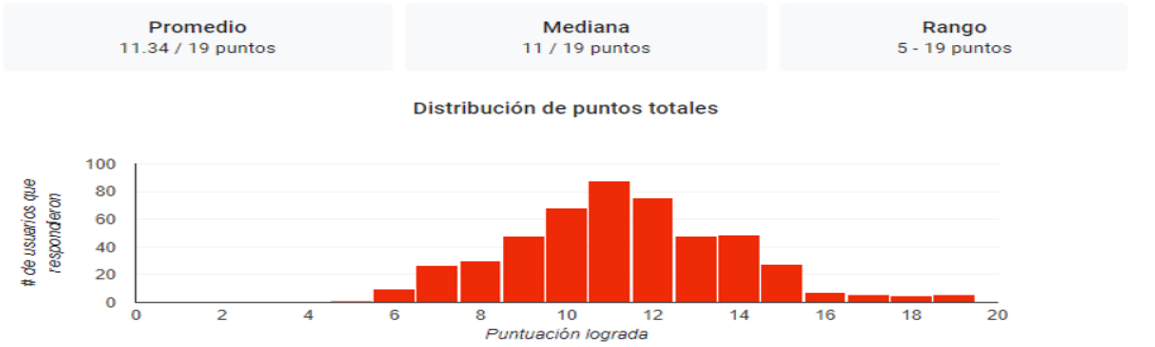


**Gráfico 1.** Resultados de evaluación diagnóstica.

**En el Gráfico 1**, podemos observar los resultados de la evaluación diagnóstica que le fue aplicada a la audiencia al inicio de las presentaciones que se impartieron, como se visualiza la media tuvo un valor de 11 respuestas correctas de las 20 preguntas aplicadas, lo cual evidencia el desconocimiento de los aspectos básicos que se indican en la NOM-059.

Durante las ponencias se atendían las dudas que se fueron suscitando, con el objetivo de esclarecer la información contendida en la NOM-059.

Al concluir la impartición de las presentaciones en línea se efectuó la evaluación final, con el objetivo de evaluar el impacto de las exposiciones sobre la audiencia y el aprendizaje obtenido, los resultados fueron los siguientes:

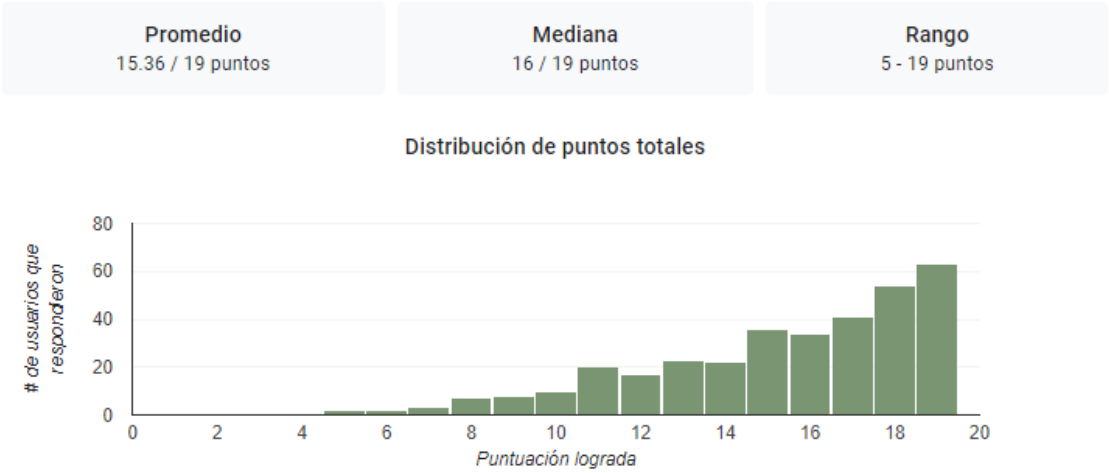


**Gráfico 2.** Resultados de evaluación final.

**En el Gráfico 2**, se muestran los resultados de la evaluación diagnóstica que le fue aplicada a la audiencia al final de las presentaciones que se impartieron.

El número de personas que respondió el examen final fue de 342, como se observa en el Gráfico 2, la mediana tuvo un aumento significativo en cuanto a respuestas correctas manteniéndose en 16, adicional se puede apreciar que los resultados muestran una tendencia hacia el lado derecho de la gráfica lo que simboliza un aumento significativo de respuesta correctas en la evaluación aplicada.

Como se puede observar en los gráficos, el impacto sobre la audiencia arrojó resultados positivos, mejorando significativamente el nivel de respuesta con respecto a la evaluación inicial sobre la evaluación final.

El examen que se aplico para poder evaluar a la audiencia de manera diagnostica y al final de las presentaciones es el siguiente (la respuesta correcta a la pregunta correspondiente es la opción subrayada):

1. Son ejemplos de procesos de acuerdo con la clasificación de área Clase D.

- Llenado aséptico, operaciones asépticas, muestreo, pesado y surtido de insumos estériles.
- <u>Entorno clase C, cuartos aisladores, cuartos incubadores y de refrigeración (localizados en área de producción), preparación y envasado primario de</u>

formas farmacéuticas no estériles, muestreo, pesado y surtido de insumos no estériles.

- Entorno clase A, para productos estériles que no llevan esterilización terminal, exclusas a cuartos de llenado, cuartos vestidores para áreas Clase A.

2. La identificación de tuberías debe ser conforme a:

- NOM-026-STPS-2008
- NOM-020-STPS-2011
- NOM-005-STPS-1998

3. Que elementos componen el plan maestro de validación:

- Política de validación, Estructura organizacional para las actividades de validación, Responsabilidades, Comité de validación o su equivalente, Listado de las instalaciones, equipos, sistemas, métodos y procesos a calificar y/o validar, Expediente maestro del sitio de fabricación, Formatos a emplearse para los protocolos y reportes, Matriz de capacitación y calificación del personal, Control de cambios, Referencia a documentos aplicables, Métodos analíticos, Sistemas computacionales que impactan a la calidad del producto, Sistemas críticos, Equipo de producción y acondicionamiento, Procedimiento o métodos de limpieza y/o sanitización, Procesos de producción y acondicionamiento, Mantenimiento del estado validado, Debe incluir un programa de actividades, el cual deberá ser actualizado con la frecuencia requerida.
- Política de validación, Estructura organizacional para las actividades de validación, Responsabilidades, Comité de validación o su equivalente, Listado de las instalaciones, equipos, sistemas, métodos y procesos a calificar y/o validar, Formatos a emplearse para los protocolos y reportes, Matriz de capacitación y calificación del personal, Control de cambios, Referencia a documentos aplicables, Métodos analíticos, Sistemas computacionales que impactan a la calidad del producto, Sistemas críticos, Equipo de producción y acondicionamiento, Procedimiento o métodos de limpieza y/o sanitización, Procesos de producción y acondicionamiento, Mantenimiento del estado validado, Debe incluir un programa de actividades, el cual deberá ser actualizado con la frecuencia requerida.
- Política de validación, Estructura organizacional para las actividades de validación, Responsabilidades, Comité de validación o su equivalente, Listado de las instalaciones, equipos, sistemas, métodos y procesos a calificar y/o validar, Formatos a emplearse para los protocolos y reportes, Matriz de capacitación y calificación del personal, Control de cambios, Referencia a documentos aplicables, Métodos analíticos, Sistemas computacionales que impactan a la calidad del producto, Equipo de

producción y acondicionamiento, Procedimiento o métodos de limpieza y/o sanitización, Procesos de producción y acondicionamiento, Mantenimiento del estado validado, Debe incluir un programa de actividades, el cual deberá ser actualizado con la frecuencia requerida.

4. Etapas de validación de procesos:

- Diseño del proceso (Etapa 1), Calificación del proceso (Etapa 2), Verificación continua del proceso (Etapa 3).
- Diseño del proceso (etapa 1), Validación del proceso (Etapa 2), Verificación continua del proceso (Etapa 3).
- Diseño del proceso (etapa 1), Calificación del proceso (Etapa 2), Mantenimiento del estado validado (Etapa 3).

5. Debe llevarse a cabo un mapeo inicial de temperatura y humedad en el área de almacenamiento antes de su uso, en condiciones representativas. Los equipos de monitoreo de temperatura y humedad deberán estar ubicados de acuerdo con los resultados del ejercicio de mapeo, colocándolos en las zonas de mayor fluctuación. El ejercicio de mapeo debe repetirse tras un ejercicio de valoración de riesgos o cuando haya modificaciones importantes en las instalaciones o en los equipos de control de temperatura.

- Falso
- Verdadero

6. La calidad por Diseño se aplica a todos los estadios de la vida del producto, desde la fabricación del medicamento en fase de investigación, la transferencia de tecnología, su fabricación comercial, hasta la discontinuación del medicamento. La gestión de calidad debe extenderse al periodo de desarrollo farmacéutico, debe favorecer la innovación y la mejora continua, y fortalecer la unión entre el desarrollo farmacéutico y las actividades de fabricación.

- Falso
- Verdadero

7. Definición de Sistema de Gestión de Calidad.

- Cualquier equipo, proceso u operación que tenga acoplada una o más computadoras y un software asociado o un grupo de componentes de hardware diseñado y ensamblado para realizar un grupo específico de funciones.
- Manera como la organización dirige y controla las actividades asociadas con la calidad.

- Aquellos sistemas que tienen impacto directo en los procesos y productos.

8. Proporcionan recomendaciones para el SGC dentro del cual debe realizarse el análisis de los ingredientes activos (API), excipientes y productos farmacéuticos para demostrar que los resultados son confiables.

- BPDA
- BPD
- BPL

9. La validación es un evento puntual en el tiempo.

- Falso
- Verdadero

10. Equipo multidisciplinario para el soporte de las actividades relacionadas a la validación, con el fin de dar cumplimiento a lo establecido en el PMV.

- Comité de validación
- Grupo auditor
- Gerente y Responsable Sanitario

11. Se puede pasar de una calificación a otra sin haber concluido satisfactoriamente la anterior.

- Falso
- Verdadero

12. La verificación de procedimientos normalizados de operación y la verificación de parámetros críticos de calidad son actividades que se realizan en:

- Calificación de diseño
- Calificación de desempeño
- Calificación de operación

13. Se deben utilizar métodos analíticos validados considerando la técnica de muestreo, para detectar trazas de contaminantes, detergente y/o sanitizantes.

- Falso
- Verdadero

14. El contar con BPAD asiste a los distribuidores en la realización de sus actividades, previene que medicamentos falsificados ingresen en la cadena de suministro, asegura el control de la cadena de distribución y mantiene la calidad e integridad de los medicamentos.

- Falso
- Verdadero

15. Se debe contar con personal calificado y suficiente para llevar a cabo todas las tareas que son responsabilidad del distribuidor. El personal debe tener claro cuáles son sus responsabilidades individuales que deben estar por escrito.

- Falso
- Verdadero

16. En donde se deben de colocar los instrumentos o equipos de monitoreo de temperatura y humedad.

- Punto frío
- Punto caliente
- Zonas de mayor fluctuación

17. Que significa PEPS.

- Son guías
- Zonas de mayor fluctuación de temperatura y humedad
- Primeras entradas / primeras salidas

18. El sistema HVAC debe estar diseñado y conformado de acuerdo con las consideraciones mínimas establecidas en la:

- NOM-073-SSA1-2015
- NOM-059-SSA1-2015
- FEUM

19. Las áreas correspondientes a Clase A, B y C deben contar como mínimo con filtros terminales HEPA de 99.97% de 0.3 µm. En el caso de Clase D deben contar como mínimo con filtros de eficiencia de 95% y para clase ISO 9 deben contar como mínimo con filtros de eficiencia de 85%:

- Falso
- Verdadero

20. Los materiales que se consideren para el diseño y construcción de los equipos de fabricación y los accesorios que estén contacto directo con el producto, deben ser inertes y ser absorbente o adsorbente.

- Falso
- Verdadero

## 8 CONCLUSIONES

Se alcanzaron los objetivos establecidos, obteniendo un ejemplo de Plan Maestro de Validación que servirá como guía para la comunidad estudiantil de la licenciatura de Químico Farmacéutica Biológica de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco.

Como parte de los objetivos se estableció la elaboración e impartición de presentaciones en línea de:

- Numeral 8. Instalaciones y equipo. NOM-059-SSA1-2015.
- Numeral 9. Calificación y validación. NOM-059-SSA1-2015.
- Numeral 8. Almacenamiento y Distribución. NOM-059-SSA1-2015.

Las presentaciones se llevaron a cabo y se obtuvieron resultados satisfactorios de acuerdo con las evaluaciones aplicadas; en las cuales se apreció una mejora en el conocimiento de la audiencia que respondió las evaluaciones aplicadas; en donde los resultados del número de respuestas correctas tuvieron un incremento significativo en la evaluación final con respecto a la inicial.

## 9 BIBLIOGRAFÍA

Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015 “Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos”.

PIC/S “Guide to Manufacturing Practice for Medicinal Products Annexes, Annex 15 Qualification and validation: January 2017”.

ISPE/Good Practice Guide “Applied Risk Management for Commissioning and Qualification”.

Journal of Validation Technology, volume 9 number 1, November 2002, Validation Mater Plan.

Pharmaceutical Master Validation Plan: The Ultimate guide to FDA, GMP, and GLP compliance / by Syed Imtiaz Haider.

Eudralex Volume 4, Good manufacturing practice (GMP) Guidelines, Introduction, Part I, Part III and Annexes 1, 2, 6, 8, 9, 11, 13, 14, 15 and 19.

Recommendations on Validation Mater Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation Cleaning Validation. Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (PIC/S): 2004.

ISO 14644-1 “Cleanrooms and associated controlled environments-Part 1: Classification of air cleanliness”.

ISO 8573-1 “Compressed Air-Part 1: Contaminants and purity classes”.

ISO 8573-1 “Compressed Air-Part 7: Test method for viable microbiological contaminant content”.

ICH Q9: Quality Risk Management (June 2006).

Code of Federal Regulations (CFR). Current Good Manufacturing Practices Regulations. Title 21, Food and Drugs, Part 211.67.

Guía de Buenas Prácticas de Fabricación CIPAM. Guía de Validación de Métodos Analíticos; Limpieza de Equipos.1ª ed. Monografía Técnica No. 22. México DF: 2004.

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). 13ª Edición: 2021.

World Health Organization. Technical Report Series, No. 937, Annex 4:2006.

ISPE Baseline Pharmaceutical Engineering Guide, volume 5, “Commissioning and Qualification”.

ISPE, GAMP 5, A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computarized System. 2008.