



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE QUÍMICA

PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN

Trabajo escrito vía cursos de educación continua.

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A  
VALDEMAR MARTÍNEZ BACA



MEXICO, D.F. 2007



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **AGRADECIMIENTOS.**

**A Vicky, el amor de mi vida y mi fuente de inspiración gracias por tu energía, entusiasmo y fe.**

**Gracias al Ing. Ricardo Meza Pérez, mi asesor, por su apoyo y atinados comentarios.**

**A mis padres, por el apoyo y comprensión que nunca cesan.**

**A mis hermanos, que siempre dan motivos para ser y querer ser.**

**A Martha, Roberto, Natalia y Regina, por brindarme su amistad y contagiarme su ímpetu.**

**A Index de México S.A. y al Ing. J. Navarro.**

**A todos muchas gracias.**

## **CONTENIDO**

<b>CAPÍTULO</b>	<b>PÁGINA</b>
1    Objetivos general y específicos	2
1.1  Introducción	3
1.2.1 Origen y evolución de la validación	7
1.2.2 Importancia desde el punto de vista regulatorio y del paciente	7
1.2.3 Validación de procesos asépticos y no asépticos	9
1.2.4 Clasificación de la validación	10
1.2.5 Protocolo de validación	11
1.3  Plan Maestro de Validación	13
1.3.1 Definición	13
1.3.2 Desarrollo	14
1.3.3 Factores a considerar en su elaboración	20
1.4  Retos del Plan Maestro de Validación	21
1.5  Conclusiones	21
1.6  Bibliografía	22

## **OBJETIVOS**

- \_       Mostrar que el Plan Maestro de Validación es indispensable en el manual de calidad de las organizaciones farmacéuticas.
  
- \_       Determinar los factores que influyen en el Plan Maestro de Validación y definir cuáles son de mayor peso, para poder realizar la asignación adecuada de recursos.
  
- \_       Definir la estrategia para llevar a cabo las actividades de validación en una industria farmacéutica determinada.

## **Introducción.**

El trabajo sobre el Plan Maestro de Validación (PMV) se enfoca en hacer conciencia del riesgo que existe al no validar adecuadamente todos los elementos que intervienen en el proceso específico para obtener un producto de calidad y las consecuencias que puede implicar. De la misma forma, qué beneficios pueden generar a las organizaciones el calificar equipos y validar sistemas, de tal manera que al analizar en la empresa mexicana Index de México S.A. (compañía a la que se aboca este trabajo), trae como resultado una ruta lógica sobre los sistemas a validar y a calificar, para ello se realiza un desglose de información acerca de estos, examinando su impacto tanto directo, como indirecto sobre la calidad de los productos. El resultado de este análisis es complementario a otro donde se califica la tendencia en la que suceden eventos de falla, asignando un valor bajo para los que nunca o rara vez fallan, valor medio cuando la falla ocurre de manera espontánea y un valor elevado cuando la falla es constante y que puede poner en riesgo la calidad del producto o hasta el mismo negocio, finalmente el factor obtenido de estos análisis determina la prioridad del trabajo de validación.

A este resultado sumamos otros factores de gran importancia como cumplir con la regulación, el aspecto económico, la infraestructura, los recursos humanos los sistemas críticos y los proveedores. Una vez integrado lo anterior el PMV debe contener el tiempo aproximado para desarrollar el trabajo, número de personas y recursos que lo sustentarán.

En este trabajo se da a conocer el alcance del programa de validación (costo, personal y tiempo), al mismo tiempo que se plantea la necesidad del manejo de éste.

## Generalidades

“Validación es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos”<sup>1</sup>. Es decir proporciona un alto grado de confianza en que un sistema integral o proceso funciona de la manera prevista en el ambiente de operación normal.

La oficina de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) define a la validación como “contar con evidencia documental que provee un alto grado de seguridad de que un proceso específico, produce consistentemente un producto de acuerdo a especificaciones predeterminadas y atributos de calidad”.

¿Porque debemos validar en la Industria Farmacéutica?

Porque no es suficiente con establecer la eficacia de un medicamento con monitoreo de su contenido, hay que asegurar la calidad del proceso de manufactura.

La FDA define que, “la garantía de la calidad de un producto es derivada de una cuidadosa atención hacia numerosos factores” incluyendo, la selección de la calidad de los materiales, el adecuado diseño del proceso y del producto, el control de procesos y las pruebas de entrada de proceso y salida de producto. Debido a la complejidad de los productos farmacéuticos actuales, las rutinarias pruebas de producto terminado por sí solas, por diversas razones no son suficientes para asegurar la calidad del producto, por ejemplo, algunas pruebas de producto terminado tienen una limitada sensibilidad.

---

<sup>1</sup> NOM-059-SSA1-2006 Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medicamentos

En muchos casos, las pruebas destructivas requieren demostrar que los procesos de fabricación fueron los adecuados y en otras situaciones las pruebas de producto terminado no revelan todas las variaciones, puede ocurrir que en un producto las variaciones impacten sobre la seguridad y eficacia.<sup>2</sup>

El principal objetivo de la validación es proteger al paciente. Cuando los métodos o los procesos no están validados los problemas comienzan a relucir (rechazos, reprocesos y los retiros del mercado de productos). Las 10 razones con las que la FDA justifica el retiro del mercado de productos de la industria Farmacéutica son:

Desviaciones a las GMP (fallas por no llevarlas a cabo o por no documentar ).

Productos con baja potencia.

Datos de estabilidades sin soporte alguno.

Discrepancias con los lineamientos de la FDA.

Fallas en la disolución de los fármacos.

Mezclas en las etiquetas o errores en el etiquetado.

Fallas en la uniformidad de contenido.

Presencia de sustancias extrañas.

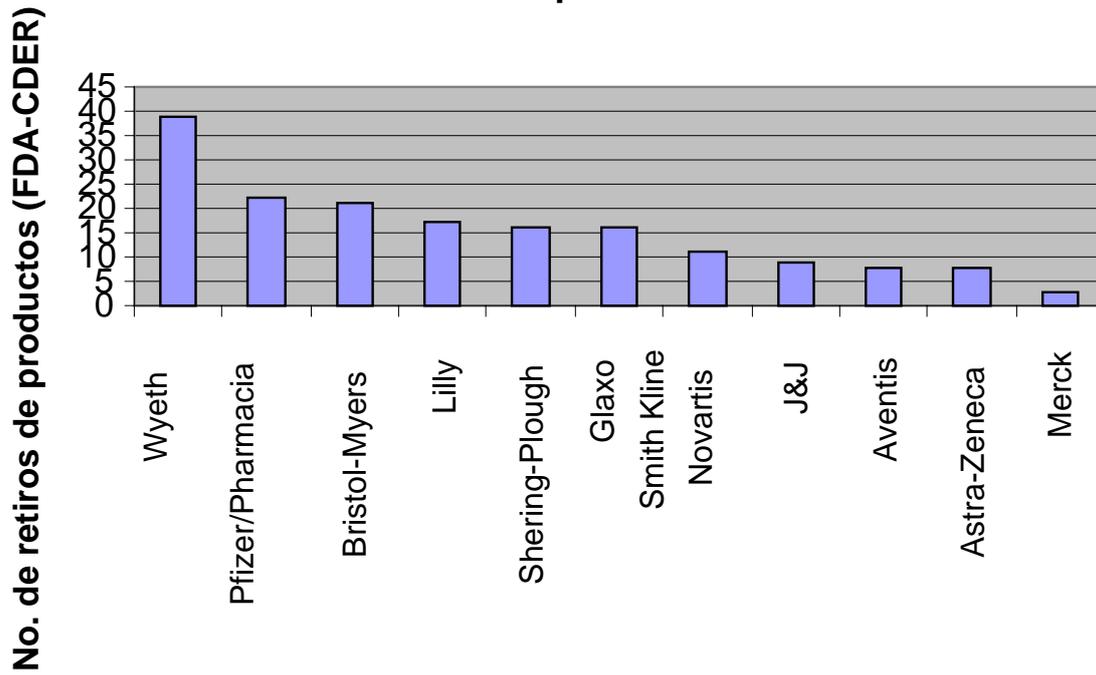
pH incorrectos.

Contaminación microbiana de productos no estériles

Estas razones son las que básicamente maneja la FDA para realizar el retiro del mercado de productos de la Industria Farmacéutica y según las estadísticas del año 2002 al 2005 de la FDA, el Centro para la Investigación y Evaluación de Medicamentos, (CDER por sus siglas en inglés), se resume como a continuación se ilustra.

<sup>2</sup> <http://www.fda.gov/cder/guidance/pv.htm>

## Retiro del mercado de productos de la Industria Farmacéutica



2002-May 2005- FDA, CDER 1

Estos problemas de retiro del mercado de productos de la industria farmacéutica, atacan fuertemente a la imagen de las organizaciones, pero existen otros problemas en los procesos productivos como lo son los rechazos internos o los reprocesos, que sin poner en riesgo a los pacientes, sin duda causan pérdidas a las organizaciones

## **Origen y evolución de la validación en la Industria Farmacéutica.**

La validación es el resultado de una constante búsqueda del sector farmacéutico privado y oficial para asegurar la calidad de los medicamentos. Bajo esta visión en 1963 la FDA emite las GMP's (actuales buenas prácticas de fabricación). La aplicación de la validación inició a mediados de los años 70, cuando se establece la necesidad de contar con evidencia de la consistencia de los procesos de esterilización. Es hasta los años 80 que se establece la validación de los procesos como un aspecto regulatorio, iniciándose en los procesos más críticos (fabricación de productos parenterales) y extendiéndose a todos los aspectos que intervienen en la calidad del producto (limpieza, sistemas de cómputo, certificación de proveedores, etc.).

- En 1963 la FDA emite las Buenas Prácticas de Fabricación.
- En 1987 emite la Guía de Principios Generales para la Validación de Procesos.
- En 1998 la Secretaría de Salud emite la NOM-059-SSA1-1993 Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
- En 2006 se emite la NOM-059-SSA1-2006, la cual establece (sec 1.1) los requerimientos mínimos necesarios para el proceso de los medicamentos.

## **Importancia desde el punto de vista regulatorio y del paciente.**

La validación de los procesos permite asegurar la calidad de los medicamentos que se fabrican, enfáticamente se puede decir que el principal objetivo de la validación es proteger al paciente.

Al validar se reduce la posibilidad de rechazos y reprocesos, se optimizan procesos, se incrementa la competitividad y productividad de la organización y se cumple con un requerimiento oficial.

Los beneficios de la validación son varios:

- Incrementa la eficiencia de la producción.
- Reduce rechazos y repetición de trabajos.
- Reduce costos en servicios.
- Minimiza las discrepancias relacionadas con las fallas del proceso.
- Reduce las determinaciones analíticas del producto durante el proceso.
- Cuando se presentan desviaciones del proceso o productos fuera de especificaciones, las investigaciones son más rápidas.
- El arranque de equipo nuevo es más rápido y confiable.
- Favorece los programas de mantenimiento preventivo y correctivo.
- Favorece el conocimiento del proceso por el personal.
- Favorece una rápida implementación de la automatización.

Un proceso validado se considera como “robusto”, esto es, que absorbe las variaciones inherentes al proceso y a los materiales dando un producto dentro de especificación, reduce desperdicios y en consecuencia reduce costos. Como subproductos de la validación está el garantizar la robustez del proceso y de los productos, mejorando el desempeño de la empresa con base en:

- Cumplir con el marco regulatorio.
- Aumentar la capacidad del proceso, lo que repercute en la efectividad de la empresa.

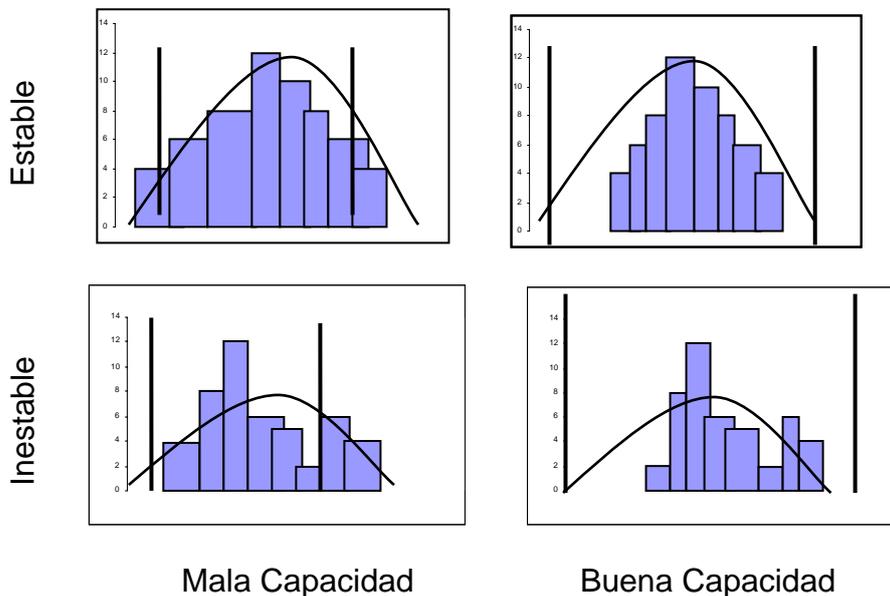
Un término importante dentro de las herramientas para validar procesos es “saber medir” y entonces se puede determinar la capacidad de un proceso, que se refiere a la habilidad del proceso de generar productos que se encuentran dentro de los límites de especificación.

### Capacidad del proceso

Es la relación existente entre los límites de especificación y la amplitud del proceso, dándonos información de qué tan capaz es un proceso para generar un producto dentro de especificación.

La capacidad de un proceso permite predecir el número de unidades defectuosas que genera dicho proceso, ayuda a cuantificar las mejoras en un proceso midiendo la capacidad antes y después de un proyecto de mejora y permite comparar el desempeño de dos procesos diferentes, entre dos plantas.

### Capacidad vs Estabilidad ( En control estadístico )



## Validación de Procesos asépticos y no asépticos.

Proceso. Es el conjunto de operaciones a que es sometida una situación para elaborarla o transformarla.

Proceso aséptico. Aquel en donde las partes del producto (el fármaco, y el empaque primario) son sujetos a una esterilización por separado, para luego conjuntarse, en este caso no hay esterilización terminal, por lo que las condiciones ambientales son aún más críticas.

Proceso no aséptico. Aquel que no requiere de condiciones que involucren esterilidad (síntesis de principios activos, fabricación de tabletas, fabricación de cápsulas, fabricación de suspensiones y jarabes, fabricación de cremas y productos de uso tópico, acondicionamiento primario y acondicionamiento secundario).

En el Plan Maestro de Validación la prioridad de validación es como a continuación se muestra:

Prioridad de validación.

- Parenterales de alto volumen.
  - Parenterales de bajo volumen.
  - Oftálmicos y biológicos.
  - Sólidos estériles.
  - Sólidos orales de baja dosificación y alta potencia.
  - Otras tabletas y cápsulas
  - Líquidos orales y tópicos
- 
- Procesos Asépticos
- Procesos No asépticos

## **Clasificación de la Validación.**

### Validación Prospectiva

Es la que establece evidencia documentada mediante un protocolo de validación predefinido de que un proceso, procedimiento, sistema, equipo o mecanismo usado en la manufactura de un producto, “hace lo que se espera que haga”.

La validación prospectiva es indispensable cuando los productos son estériles, o nuevos, o en el caso particular de nuestro país, cuando se pretende exportar a EU o a la comunidad Económica Europea, ya que en estos países es la única aceptada.

### Validación Retrospectiva

Es la validación de un proceso de fabricación para un producto que ha sido comercializado tomando como base los datos acumulados de manufactura, ensayo y control.

Para aplicar la validación retrospectiva hay que cumplir con los siguientes requerimientos.

Contar con:

- Evidencia del 100% de cumplimiento de las BPF. (Buenas prácticas de fabricación).
- Programas vigentes de mantenimiento preventivo.
- Programas vigentes de calibración.
- Programas vigentes de calificación de áreas, equipos, sistemas y personal.
- Los resultados analíticos obtenidos en los lotes de evaluación en este periodo, los cuales no deben estar fuera de especificaciones, ni presentar tendencias, por ejemplo: tres de cinco resultados en forma consecutiva superiores a dos sigma.
- Los registros requeridos en el proceso de fabricación, de los lotes incluidos en el estudio.
- Tener evidencia documentada del empleo de métodos analíticos y de muestreo validados.

### Validación concurrente

Establece la evidencia documentada de que el proceso, “hace lo que se propuso hacer”, basada en la información generada durante el proceso.

Este tipo de validación es empleada en casos de fabricación esporádica, de fabricación de productos de alto riesgo o en maquilas.

## Protocolo de Validación

Es un plan escrito de cómo será realizada la validación, incluyendo parámetros de prueba, especificaciones, datos a ser obtenidos, equipos y criterios de aceptación. Debe indicar un número suficiente de lotes o corridas para demostrar reproducibilidad. La validación debe incluir la situación más crítica del proceso, a lo que se denomina “el peor caso”.

Es un diseño experimental delineado a través de un programa de validación. Este documento describe la metodología a seguir para la obtención de datos para su análisis, incluyendo el monitoreo de parámetros críticos del proceso, no se limita a definir el diseño experimental y puede incorporar información adicional.

La carátula debe contener la siguiente información:

- Compañía
- Tipo de documento
- Título
- Número
- Fecha de preparación
- Preparado por (nombre, firma y puesto).
- Revisado por (nombre, firma y puesto).
- Contenido
- Aprobaciones
- Pie de página (número de protocolo y páginas en todas las hojas)

El protocolo de validación debe incluir los siguientes elementos:

Objetivo.- Describir el propósito de la validación, identificar los sistemas y procesos a ser validados.

Alcance.- Definir claramente la sección, proceso/sistema o equipo que se va a incluir en el protocolo y qué actividades se llevarán a cabo.

Responsabilidades.- Se describen las responsabilidades del personal involucrado en la validación de un proceso específico.

Consideraciones preliminares.- Determinar todos los factores que pueden afectar la calidad del producto, definir las características de los productos, es decir sus propiedades químicas y físicas; traducir estas características en especificaciones.

Prerrequisitos.- Realizar la calificación de equipo e instalaciones, la calificación de sistemas automatizados, la calificación del personal, la validación de métodos analíticos y de muestreo para producto terminado, en proceso, de materias primas y materiales de empaque, la identificación de equipos críticos (parámetros de operación ), definir el plan de muestreo, el número de muestras, los puntos de muestreo, establecer criterios de aceptación para cada variable, en cada punto de muestreo, realizar el análisis estadístico.

Desarrollo experimental.- Para la validación prospectiva se requiere un mínimo de 3 corridas ( 3 lotes), se debe tomar en cuenta también “el peor caso”.

Elaboración del reporte.

Resumen.- Debe incluir las condiciones de operación establecidas y su sistema de control, el análisis de resultados, así como el intervalo y grado en el que se cumplen los criterios de calidad establecidos.

Conclusiones y recomendaciones.

Bibliografía.

## **Plan Maestro de Validación**

### Definición

El Plan Maestro de Validación es (PMV) es un documento que establece la filosofía y estrategia integral a utilizar por cada compañía, para calificar/validar sus instalaciones, equipos, sistemas críticos, personal, procesos, procedimientos de limpieza, software, sistemas computarizados, métodos analíticos y proveedores.

En este documento se describe qué equipos, sistemas, métodos, procedimientos, etc., habrán de validarse, cómo y cuándo.

En el momento en que una organización decide establecer un programa de validación de procesos, es indispensable iniciar con el desarrollo de un plan maestro de validación.

Un plan maestro de validación debe estructurarse de la forma siguiente:

- Introducción.
- Descripción de los procesos.
- Responsabilidades, actividades y estructura organizacional.
- Programas de apoyo: mantenimiento preventivo, programas de calibración, programas de capacitación.
- Estrategia de validación. Definir que se va a calificar y establecer el nivel de calificación.
- Criterio de aceptación. Establecer los criterios para cada uno de los sistemas. Requisitos de documentación ( PNO's, instructivos de operación, etc.,). Control de cambios.

## Desarrollo

El PMV debe ser elaborado a la medida de la empresa, de los requerimientos del proyecto, de los cambios, de los planes de expansión, de remodelación, de reingeniería, etc. Para ello existen varios tipos y modelos de Planes Maestros de Validación entre los que tenemos:

- Integrado.
- Por línea de fabricación o producto.
- Por fases.
- Por especialidad.
- Por planta.
- Por cambios.
- Por área.

Estos se describen a continuación:

PMV integrado: Plan Maestro que considera en un sólo documento, instalaciones, sistemas críticos, equipos, procesos, limpieza, software y sistemas computarizados.

PMV por línea de fabricación o producto: Las actividades en este tipo de PMV se encuentran separadas por línea de fabricación o producto, donde cada uno de los subprocesos o etapas se documentan en un Plan Maestro.

PMV por Fases: En este modelo las actividades están divididas por etapas y cada una de ellas es documentada en un Plan Maestro en particular.

- Fase I, para instalaciones
- Fase II, para sistemas críticos
- Fase III, para equipos y sistemas
- Fase IV, para procesos.

PMV por especialidad: Es el diseñado en específico por áreas, actividades o procesos en particular, por ejemplo: PMV para limpieza, PMV para Software, PMV para sistemas computarizados, etc.

PMV por planta:

a) Para una planta nueva. Se considera el diseño, construcción, instalaciones, sistemas críticos, equipos, procesos y personal.

b) Para una planta existente. En el desarrollo de este modelo debe incluirse el historial de la planta, instalaciones, sistemas críticos, equipos, procesos y personal.

PMV por Cambios: Se elabora un PMV en particular para documentar un cambio en áreas, o de equipos o de sistemas, por ejemplo; remodelación o ampliación de alguna área, o adquisiciones de equipo, etc.

PMV por área: Se elabora un PMV para área estéril y un PMV para el área no estéril.

El modelo que se desarrollará en este trabajo, es un PMV integrado. Una vez contando con este modelo surge la pregunta de qué debe validarse y se encontrará en la respuesta, que deben validarse los métodos analíticos, los sistemas de información, los sistemas críticos, los sistemas de limpieza y los procesos productivos.

La segunda pregunta que debe plantearse es, qué vamos a validar primero, cómo y cuándo.

Para ello se tiene que elaborar un listado de todos los sistemas, ver tabla 1, equipos, procesos e instrumentos que tenemos en funcionamiento en la organización, y analizar si tienen un impacto directo o indirecto en la calidad de los productos.

De cada uno de los anteriores enlistados se tiene que realizar un análisis de riesgo evaluando de dos a tres puntos con una escala de la probabilidad de ocurrencia. Esto puede ser del uno al cinco, donde el uno corresponde a que difícilmente podría ocurrir y el cinco, a que ocurrirá varias veces al año. Lo mismo se puede hacer para el impacto del evento, donde el uno se refiere a que no tiene impacto regulatorio y el cinco indica que el impacto es de gran magnitud y que puede llevar hasta una posible pérdida del negocio. El otro análisis es la no detección, donde en el uno los controles detectarán fácilmente las fallas y en cinco no se tienen controles para el evento. Para terminar con este análisis de riesgo, se determina un coeficiente de riesgo que es el resultado de la ocurrencia por el impacto por la no detección, conociendo este coeficiente de riesgo ordenamos a todos los sistemas y equipos en un orden

descendente con respecto a este valor, de esta manera ya se tiene la priorización para comenzar con la validación.

### **Análisis de Datos**

Listado de los sistemas, equipos, procesos e instrumentos que se tienen en funcionamiento en Index de México S.A. y su impacto directo o indirecto en la calidad de los productos.

**Tabla 1. Determinación del Impacto en la calidad de los productos**

EQUIPO, INSTRUMENTO, SISTEMA O PROCESO	IMPACTO	
	DIRECTO	INDIRECTO
1 Sistema de agua	√	
2 Sistema de presiones diferenciales	√	
3 Monitoreo de temperatura y humedad en áreas de fabricación	√	
4 Campana de flujo laminar	√	
5 Autoclave	√	
6 Emblistadora	√	
7 Dosificadora de líquidos	√	
8 Dosificadora de líquidos viscosos	√	
9 Dosificadora de polvos	√	
10 Dosificadora de polvos por volumen	√	
11 Encapsuladora	√	
12 Espectrofotómetro UV-Visible	√	
13 Cromatógrafo de líquidos de alta resolución ( HPLC ).	√	
14 Incubadoras	√	
15 Contador de partículas	√	
16 Sistema interno de comunicación ( Intranet )	√	
17 Sistema de capacitación	√	
18 Control de materias primas	√	
19 Sistema de almacenamiento de resultados analíticos para liberar PT		√
20 Registro de mantenimiento preventivo		√
21 Hojas digitalizadas de control (peso, dureza, espesor promedio)		√
22 Control de acceso a áreas		√
23 Circuito cerrado		√
24 Sistema de detección temprana (ejemplo alarma de incendio, seguridad, sismos, etc.)		√

Con el anterior análisis se tiene un listado que, usando la evaluación racional, se cataloga si el equipo, sistema o proceso, impacta directamente en la calidad de los productos, pero este análisis solo marca la priorización para validar entre los directos y los indirectos. Esto no quiere decir que los sistemas o equipos que impactan indirectamente en la calidad no se deban validar. Sólo los sistemas o equipos que no se validarán deberán tener por escrito y autorizada la justificación de la decisión de no validación.

No es posible validar todo al mismo tiempo y para poder decidir con qué se iniciará, es importante realizar un análisis del riesgo en donde se calificará:

- probabilidad de ocurrencia
- impacto del evento
- probabilidad de no detección

Para hacer cuantificable la información que proporciona cada equipo, proceso o sistema, es importante el análisis de la tabla 2, en donde los tres anteriores rubros pueden recibir una calificación que va del 1 al 5, según la opción que mejor califique.

**Tabla 2. Análisis del riesgo**

Cal <sub>1</sub>	Probabilidad de ocurrencia	Impacto del evento	No detección
1	Difícilmente podría ocurrir en diez años	No tiene impacto regulatorio, en la reputación de la organización o financiero	Los controles detectarán sin falla el evento
2	Podría ocurrir sin lugar a dudas durante diez años	Podría tener un pequeño impacto	El error combinado con un problema de controles disminuirá la detección
3	Ocurrirá varias veces en diez años	Tendrá un impacto medio	Se tienen controles pero no se tiene certeza de la detección
4	Puede llegar a ocurrir en un año	Tendrá un impacto fuerte	Controles falibles con alta probabilidad de no detección
5	Ocurrirá varias veces en un año	Impacto catastrófico, incluyendo posible pérdida del negocio	No se tienen controles para el evento

<sup>1</sup> Cal= Calificación

**Tabla 3. Evaluación de análisis de riesgo**

Evaluación =prob. de ocurrencia X impacto del evento X no detección

	EQUIPO, INSTRUMENTO, SISTEMA O PROCESO	PROB. DE OCURRENCIA	IMPACTO DEL EVENTO	NO DETECCIÓN	EVALUACION O ANÁLISIS DE RIESGO
1	Sistema de agua	4	4	3	48
2	Sistema de presiones diferenciales	5	4	2	40
3	Monitoreo de temperatura y humedad en areas de fabricación	5	4	2	40
4	Campana de flujo laminar	3	4	4	48
5	Autoclave	5	5	5	125
6	Emblistadora	5	4	2	40
7	Dosificadora de líquidos	3	4	2	24
8	Dosificadora de líquidos viscosos	3	4	2	24
9	Dosificadora de polvos	3	4	2	24
10	Dosificadora de polvo por gramaje	3	4	2	24
11	Encapsuladora	5	4	2	40
12	Espectrofotómetro UV-Visible	5	4	3	60
13	Cromatógrafo de líquidos de alta resolución ( HPLC ).	5	4	3	60
14	Incubadoras	5	4	3	60
15	Contador de partículas	5	4	4	80
16	Sistema interno de comunicación (Intranet )	5	4	2	40
17	Sistema de capacitación	2	3	5	30
18	Control de materias primas	4	4	3	48
19	Sistema de almacenamiento de resultados analíticos para liberar PT	3	4	3	36
20	Registro de mantenimiento preventivo	3	4	3	36
21	Hojas de cálculo(peso,dureza,espesor promedio )	2	3	3	18
22	Control de acceso a áreas	4	3	2	24
23	Circuito cerrado	4	3	2	24
24	Sistema de detección temprana (alarma contra incendios)	2	5	2	20

**Tabla 4. Orden de prioridades para la validación de procesos, sistemas y equipos**

Evaluación = Análisis del riesgo

<b>No.</b>	<b>SISTEMA</b>	<b>ANÁLISIS DE RIESGO</b>
1	Autoclave	125
2	Contador de partículas	80
3	Espectrofotómetro UV-Visible	60
4	Cromatógrafo de líquidos de alta resolución ( HPLC ).	60
5	Incubadoras	60
6	Sistema de agua	48
7	Campana de flujo laminar	48
8	Control de materias primas	48
9	Sistema de presiones diferenciales	40
10	Monitoreo de temperatura y humedad en áreas de fabricación	40
11	Emblistadora	40
12	Encapsuladora	40
13	Sistema interno de comunicación ( Intranet )	40
14	Sistema de almacenamiento de resultados analíticos para liberar PT	36
15	Registro de mantenimiento preventivo	36
16	Sistema de capacitación	30
17	Dosificadora de líquidos	24
18	Dosificadora de líquidos viscosos	24
19	Dosificadora de polvos	24
20	Dosificadora de polvos en gramaje	24
21	Control de acceso a áreas	24
22	Circuito cerrado	24
23	Sistema de detección temprana (alarma contra incendios)	20
24	Hojas de cálculo (peso, dureza y espesor promedio)	18

Al ordenar de forma descendente todos los sistemas y equipos con respecto a su coeficiente de riesgo, se tiene la prioridad para ejecutar las actividades de validación. Es posible también, aplicar el análisis de los sistemas que tienen impacto directo e indirecto, (ver tabla 1), antes de resolver por la evaluación del análisis de riesgo, (ver tabla 3).

## **Factores a considerar en el Plan Maestro de Validación**

Para terminar de estructurar el PMV debe hacerse la asignación de tiempos y recursos para llevar a cabo la validación y aquí influyen distintos factores:

Económico.- Por el número de actividades a realizar, mientras más actividades generalmente más recursos y tiempo.

Regulatorio.- Cuando se tiene que cumplir con un requerimiento conforme a la ley, o cuando se tiene presión por parte del cliente y se solicita cumplir con un requerimiento de la empresa.

Infraestructura.- Cuando en la organización existen procesos asépticos, estos tendrán prioridad en la validación sobre los no asépticos.

Recursos Humanos.- El personal que lleve a cabo las actividades de validación debe ser personal capacitado dedicado al 100%. Por el número de actividades, aquí se visualizan dos casos, cuando no hay presión de entrega y cuando no se tiene más opciones de contratación de recursos.

Sistemas Críticos.- Son elementos necesarios para la operación de los procesos farmacéuticos (agua purificada, agua para inyección, vapor puro, aire comprimido, aire acondicionado).

Prioridad de riesgo.- Donde generalmente se requiere una rápida conclusión de las actividades que tienen un índice elevado de riesgo.

Desde luego las actividades que se retrasarán son de bajo nivel de riesgo.

Proveedores.- Los proveedores se deben certificar. Cuando el proveedor es único, la influencia sobre la validación es directa.

En cualquiera de los escenarios anteriores hay que señalar por escrito detalles, cronogramas y responsables de las actividades que serán llevadas a cabo.

### **Retos del Plan Maestro de Validación.**

El principal reto del PMV es que debe cumplirse, y el principal interesado en ello debe ser la dirección de la organización por lo que debe otorgar las facilidades para que las actividades de validación se realicen conforme a lo programado.

## Conclusiones

- El aplicar el PMV en una organización trae consigo una serie de beneficios entre los que se encuentran, el cumplimiento con regulaciones, la garantía de asegurar la pureza, la potencia, la identidad y la inocuidad de los productos, el cumplimiento con buenas prácticas de fabricación, el aumento de la productividad, la reducción de costo, y la planeación, la ejecución y el seguimiento de los programas de apoyo; en resumen hay mayor posibilidad de incrementar el grado de confianza, evitando con esto uno de los principales temores de la industria farmacéutica, los retiros de producto del mercado. Con base en lo analizado podemos afirmar que un plan maestro de validación es indispensable en cualquier manual de calidad de una organización.
- El PMV debe ser elaborado a la medida de la empresa y de los requerimientos del proyecto, de aquí se desencadenarán los factores que influyen directamente para su desarrollo. Entre los más importantes está el económico que sustentará todas las actividades, los recursos humanos no serán menos importantes para esperar logros, la infraestructura en sistemas y equipos, así como su impacto en la calidad de los productos, determinará que tan extenso será el trabajo de validación.
- Con un análisis de riesgos sumado a un análisis de impacto directo sobre la calidad de los productos, se presenta a la compañía Index de México S.A., una estrategia para llevar a cabo las actividades de validación. Al contar con un plan de validación se realiza una priorización de trabajos y con esto es factible llevar a cabo una adecuada asignación de recursos, cumpliendo puntualmente un cronograma definido para cumplir con los objetivos.

## Bibliografía

1. The Validation Master Plan: Reasons, Regulations, and Rules: A Guide to the Validation Master Plan (VMP) , Pharmaceutical Engineering: May/June 2001.
2. Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación. Segunda parte: Validación Gillian Chaloner-Larsson, Ph.D, GCL Bioconsul, et. Al, WHO/VSQ/97.02, Original: Ingles, distribución general.
3. Pharmaceutical Master Validation Plan: The Ultimate Guide to FDA, GMP, and GLP Compliance by Syed Imtiaz Haider. ISBN: 1574443305. Pub Date: December 2001.
4. Pharmaceutical Process Validation, Vol 129, by Wachter, Alfred H., Swarbrick, James, Nash, Robert A., ISBN: 0824708385 Pub Date: March 2003. Series Drugs and the Pharmaceutical Sciences SE.
5. Statistical Desing and analysis of Pharmaceutical Sciences: Validation, Process Controls, and Stability, Vol 143 by Sheing-Chung Chow, Jen-Pei Liu (Editor) Hardcover. ISBN: 0824793366 Pub Date: February 1995. Series Statistics Textbooks and Monographs, # 14.
6. Process Validation in Manufacturing of Biopharmaceuticals: Guidelines, Current Practices, and Industrial Case Studies. Edited by Anurag Singh Rathore, Gail Sofer. CRC Press 2005.
7. Pharmaceutical Equipment Validation: The Ultimate Qualification Guidebook by Phil Cloud, Steven Strauss. Hardcover. ISBN: 1574910795 Pub. Date: August 1998.