

Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF)

Segunda parte: Validación

Redactado por:

Gillian Chaloner-Larsson, Ph.D, GCL Bioconsult, Ottawa

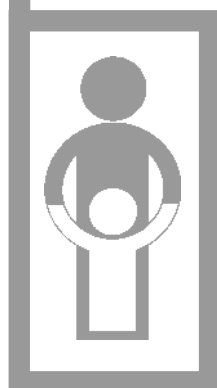
Roger Anderson, Ph.D, Director de Operaciones de Calidad, Laboratorios de Productos Biológicos para la Salud Pública de Massachusetts

Anik Egan, BSc, GCL Bioconsult, Ottawa

Con la colaboración de:

Manoel Antonio da Fonseca Costa Filho, M.Sc., Consultor en Garantía de la Calidad, Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, Brasil

Dr. Jorge F. Gómez Herrera, Director de Garantía de la Calidad, Gerencia General de Biológicos y Reactivos, Secretaría de Salud, México



PROGRAMA MUNDIAL DE VACUNAS E IMMUNIZACIÓN
SUMINISTRO Y CALIDAD DE LAS VACUNAS
RED MUNDIAL DE CAPACITACIÓN



*Organización Mundial de la Salud
Ginebra 1998*

La Red Mundial de Capacitación fue concebida para el personal de los servicios nacionales de control y para ciertos fabricantes de vacunas que cumplen determinados criterios para su incorporación. El presente documento se elaboró para los participantes de la Red Mundial de Capacitación, especialmente los que tienen que ver con programas de estudios y prácticas adecuadas de fabricación.

Los programas de estudios y el material didáctico para la Red Mundial de Capacitación han sido revisados por cuadros de expertos convocados por la OMS y formados por expertos que tienen reputación internacional por su capacidad en un campo determinado. Suministro y Calidad de las Vacunas agradece en especial a las personas que examinaron el presente documento y que formaron parte del cuadro de expertos para el examen: Dr. Ian Sykes, Servicio de Asesoramiento Farmacéutico, Haastrecht, Países Bajos; Dr. Chung K. Lee, Instituto Salk, Swiftwater, Pensilvania, EE.UU.; y la Sra. Carolyn Woodruff, de la Dirección de Productos Terapéuticos, Melbourne, Victoria, Australia. La Red Mundial de Capacitación se financia en parte con fondos donados por el Banco Mundial.

La unidad de Suministro y Calidad de las Vacunas, del Programa Mundial de Vacunas e Inmunización, da las gracias a los siguientes donantes, cuyo apoyo financiero hizo posible la producción del presente documento: Banco Mundial, AID, JICA, la Fundación Rockefeller y los gobiernos de Australia, China, República de Corea, Dinamarca, Irlanda, Japón, Noruega, Países Bajos, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte, y Suecia.

Código de pedido: WHO/VSQ/97.02

Impreso en agosto de 1998

Versión inglesa impreso en enero de 1998

Para obtener información relacionada con este documento pueden dirigirse a :

Programa Mundial de Vacunas e Inmunización

Organización Mundial de la Salud

Programa Mundial de Vacunas e Inmunización

CH-1211 Ginebra 27, Suiza

• *Telefax:* +41 22 791 4192/93 • *Correo electrónico:* cvi@who.ch •

Este documento puede obtenerse a través de Internet en la siguiente dirección:

<http://www.who.ch/gpv-documents>

© Organización Mundial de la Salud 1998

El presente documento no es una publicación oficial de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Aunque la Organización se reserva todos los derechos, el documento se puede reseñar, resumir, reproducir o traducir libremente, en parte o en su totalidad, pero no para la venta u otro uso relacionado con fines comerciales.

Las opiniones expresadas en los documentos por autores cuyo nombre se menciona son de la responsabilidad exclusiva de éstos.

Índice

Abreviaturas	v
1. Introducción y finalidad de la presente guía	1
2. Prácticas adecuadas de fabricación (PAF)	2
3. Validación	3
4. Protocolos.....	4
5. Plan maestro de validación	5
6. Control de los cambios	6
7. Sistemas y equipo del establecimiento	7
7.1 Certificación de la instalación (CI)	7
7.2 Certificación operativa (CO).....	8
7.3 Certificación funcional (CF)	8
8. Formato para el protocolo de certificación de la instalación	9
9. Formato para un protocolo de certificación operativa	15
10. Formato para un protocolo de certificación funcional	25
11. Sistemas y equipos: ejemplos de protocolos de CI, CO y CF	33
11.1 Sistema: CI, CO y CF del sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado (CVAA)	33
11.2 Equipos de gran tamaño: CI, CO, y CF del autoclave.....	43
11.3 Equipo de tamaño pequeño: CI y CO del medidor de pH	48
11.4 Requisitos más comunes para otros equipos/sistemas	52
12. Validación de procesos	57
13. Formulario del protocolo de validación del proceso	59
14. Requerimientos típicos para el contenido de validaciones de proceso	67
15. Validación de valoraciones analíticas	70
Bioensayos	70
16. Formulario de un protocolo de validación de un ensayo analítico	75
17. Otros tipos de datos de validación	82
17.1 Validación concurrente.....	82
17.2 Validación retrospectiva	82
17.3 Validaciones a escala de laboratorio y a escala piloto.....	83
Apéndice 1: Documentos necesarios	85
Apéndice 2: Lista de protocolos de validación de tres fabricantes de vacunas	89
Apéndice 3: Referencias	92
Apéndice 4: Glosario	96
Apéndice 5: Protocolos de validación proporcionados por un fabricante de vacunas	103

Abreviaturas

CC:	control de la calidad
FE:	Farmacopea Europea
FEU:	Farmacopea de los Estados Unidos
FM:	fórmula maestra
GC:	garantía de la calidad
OC:	operaciones de calidad
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PAF:	prácticas adecuadas de fabricación
PON:	procedimientos de operación normalizados
SIT:	Serie de Informes Técnicos (publicación de la Organización Mundial de la Salud)

1. Introducción y finalidad de la presente guía

La presente guía se ha preparado para ayudar a los fabricantes de vacunas a preparar y realizar los estudios de validación exigidos por las prácticas adecuadas de fabricación (PAF) de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Para preparar este documento se consultaron las publicaciones de la OMS sobre PAF, otros reglamentos y guías sobre PAF y muchas publicaciones sobre el concepto y el proceso de la validación aplicables a la fabricación de productos farmacéuticos. Dichas referencias se enumeran en el apéndice 3. La presente guía centra su atención en los requisitos de validación fijados por la OMS.

Se examinan los tipos y la magnitud de las validaciones exigidas por las PAF, la preparación de un plan maestro de validación, formatos para la certificación de equipos y sistemas, protocolos para la validación de procesos y valoraciones analíticas, y ejemplos de los requisitos característicos de diversos estudios de validación. No se abordan aquí los sistemas de validación computarizados.

Además de estos ejemplos, los fabricantes que han colaborado en la elaboración de la guía han facilitado una lista de títulos de sus documentos de validación y uno de ellos ha proporcionado varios documentos de este tipo como ejemplo. Dichas listas y ejemplos se presentan con la finalidad de ayudar a los fabricantes a elaborar la amplia gama de documentos de validación y la información sobre el funcionamiento y registro de datos. Estos pueden ser utilizados por los fabricantes como referencia para preparar o modificar sus propios protocolos de validación. También pueden usarse para evaluar los servicios de CI y de CO ofrecidos por los proveedores de equipos nuevos.

La presente guía sobre validación constituye la segunda de dos partes; la primera parte es una guía sobre los procedimientos de operación normalizados y fórmulas maestras.

2. Prácticas adecuadas de fabricación (PAF)

La OMS define las prácticas adecuadas de fabricación (PAF) como “el área de garantía de la calidad que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización”. Las PAF abarcan todos los aspectos del proceso de fabricación locales, almacenamiento y transporte adecuados; personal calificado y capacitado para la producción y el control de la calidad; laboratorios apropiados; procedimientos e instrucciones escritas aprobados; registros donde consten todas las etapas de los procedimientos definidos adoptados; posibilidad de seguir un producto en todas sus etapas mediante registros de procesado de lotes y registros de distribución; y sistemas para el retiro de un producto y la investigación de quejas.

El principio rector de las PAF es que la calidad forma parte integral de la elaboración del producto, y no es algo que meramente se somete a prueba en el producto. Por consiguiente, con esto se asegura que el producto no sólo cumple con las especificaciones finales, sino que se ha hecho por los mismos procedimientos y en las mismas condiciones cada vez que se elabora. Hay muchas formas de lograr esto: la validación es la parte de las PAF por la cual se logra que los sistemas, los equipos, los procesos y los procedimientos para los ensayos del establecimiento estén bajo control y, por consiguiente, se produzca uniformemente un producto de calidad.

3. Validación

La validación se define como el establecimiento de pruebas documentales que aportan un alto grado de seguridad de que un proceso planificado se efectuará uniformemente en conformidad con los resultados previstos especificados. Los estudios de validación son aplicables a las pruebas analíticas, los equipos, los sistemas y servicios del establecimiento (como aire, agua, vapor) y procesos (como el de fabricación, limpieza, esterilización, llenado estéril, liofilización, etc.). Se hará una validación para el liofilizador como equipo y otra para el proceso de liofilización; una para la limpieza del material de vidrio y otra para la limpieza del establecimiento; y una para el proceso de esterilización y otra para las pruebas de esterilidad. Es preciso demostrar que cada paso del proceso de fabricación de un medicamento se efectúa según lo previsto. Los estudios de validación verifican el sistema en estudio y en condiciones de prueba extremas semejantes a las que cabría esperar durante el proceso, a fin de comprobar que dicho sistema está bajo control. Una vez que el sistema o proceso se ha validado, cabe prever que permanezca bajo control, siempre y cuando no se hagan cambios en el mismo. Si se producen modificaciones o surgen problemas, o si un equipo se sustituye o se cambia de ubicación, habrá que efectuar la revalidación. Los equipos y procesos de importancia crítica se revalidan en forma sistemática a intervalos adecuados a fin de demostrar que el proceso sigue bajo control.

La validez de los sistemas, equipos, pruebas o procesos se puede establecer mediante estudios prospectivos, concurrentes o retrospectivos. La validación prospectiva se basa en datos recopilados de conformidad con un protocolo previamente establecido. Éste es el método más controlado y el método de validación que se examina en la presente guía.

4. Protocolos

Un protocolo es un conjunto de instrucciones por escrito cuyo alcance es mayor que el de un procedimiento de operación normalizado (PON). Los PON son las instrucciones detalladas por escrito para efectuar procedimientos que se efectúan normalmente en el curso de cualquiera de las actividades relacionadas con la fabricación de productos farmacéuticos. Por el contrario, un protocolo describe los detalles de un estudio integral planificado para investigar el funcionamiento uniforme de un nuevo sistema/equipo, un nuevo procedimiento o la aceptabilidad de un nuevo proceso antes de ejecutarlo. Los protocolos incluyen antecedentes importantes, explican el fundamento lógico y el objetivo del estudio, ofrecen una descripción completa de los procedimientos que habrán de seguirse, fijan los parámetros que habrán de medirse, describen como se analizarán los resultados y facilitan criterios de aceptación determinados con anterioridad para extraer las conclusiones. Los estudios de validación, los estudios de estabilidad y los estudios clínicos son ejemplos de protocolos escritos para la industria farmacéutica. Los protocolos de validación son importantes para asegurar que se recaben pruebas documentadas a fin de demostrar que un equipo, un sistema, un proceso o un método se desempeña uniformemente en conformidad con el nivel especificado.

5. Plan maestro de validación

El plan maestro de validación es un documento que atañe al establecimiento en su totalidad y en el que se describe qué equipos, sistemas, métodos y procedimientos habrán de validarse y cuándo lo serán. En el documento deberá especificarse la forma de presentación necesaria para cada documento de validación (certificación de la instalación, certificación operativa y certificación funcional en el caso de equipos y sistemas; validación de procesos; validación de valoración analítica) e indicar qué tipo de información deberá reflejarse en cada documento. Algunos equipos sólo necesitan la certificación de la instalación y operativa, y en diversas pruebas analíticas lo único que se necesita establecer son ciertos parámetros del funcionamiento; esto deberá explicarse en el protocolo maestro, junto con algunos principios sobre como determinar cuáles cualificaciones son necesarias en cada caso, y quién decidirá las validaciones que habrán de realizarse.

El plan maestro de validación indicará también por qué y cuándo se efectuarán las revalidaciones, ya sea después de hacerse modificaciones o cambios en la ubicación de equipos o sistemas, cambios de los procesos o equipos usados en la fabricación, o cambios en los métodos de valoración o equipos utilizados en las pruebas.

Si se pone en práctica un nuevo proceso o sistema, puede ser necesaria una certificación del diseño (CDi). Las pautas a seguir en casos como éstos deberán incluirse en el plan maestro de validación. Una certificación del diseño sería necesaria al planificar y escoger el equipo o los sistemas, para garantizar que los componentes escogidos tendrán la capacidad adecuada para funcionar de acuerdo con la finalidad prevista y satisfarán debidamente las necesidades de las operaciones o funciones de otro equipo u operación. Por ejemplo: a) un sistema de agua debe producir agua suficiente de determinada calidad para satisfacer los requisitos del establecimiento, incluyendo producción, control y como fuente de vapor o para abastecer otro sistema productor de agua de mayor calidad; b) un generador de vapor debe producir vapor suficiente de la calidad correcta para satisfacer todas las necesidades de esterilización por autoclave y procedimientos de limpieza mediante vapor in situ (VIS) del establecimiento; o c) el equipo escogido para una operación particular deberá tener espacio y acceso suficientes para efectuar debidamente las operaciones de limpieza y mantenimiento.

El orden en que cada parte del establecimiento será validada habrá de especificarse en el plan maestro de validación. Por ejemplo, el sistema de agua se validará antes de validar un equipo que utilice dicho sistema. La CI, la CO y la CF tendrán que realizarse en orden: el plan maestro de validación indicará como abordar cualquier desviación de estas cualificaciones, e indicará el intervalo permitido entre cada validación.

6. Control de los cambios

Un estudio de certificación/validación está diseñado para parámetros definidos y mide resultados específicos. Cualesquiera modificaciones hechas a equipos, sistemas, procesos o procedimientos pueden cambiar los parámetros o afectar los resultados previstos. Por consiguiente, todo cambio que se haga después de haber efectuado la validación inicial deberá controlarse. El “control de los cambios” debe ser un proceso formal que se ciña a un procedimiento determinado con anterioridad en un documento de garantía de la calidad (por ejemplo, un PON de GC o el plan maestro de validación). El procedimiento de control de los cambios incluirá la planificación y la presentación de una propuesta de cambio en la que se indique la justificación de éste y se calculen sus repercusiones sobre la función, la operación y el funcionamiento. La propuesta será preparada por el departamento que solicite el cambio y examinada y aprobada por los departamentos de GC, la gerencia y otros departamentos según corresponda. Se indicarán los efectos del cambio sobre el sistema/proceso específico correspondiente, así como las consecuencias más amplias para otros sistemas y procesos del establecimiento. Dependiendo de la importancia del cambio, puede ser necesaria la revalidación del sistema/proceso o de otros sistemas. No se harán cambios en ningún equipo, sistema, prueba o proceso aprobado y validado sin antes obtener el examen y la aprobación oficiales mediante el procedimiento de control de los cambios.

7. Sistemas y equipo del establecimiento

Los protocolos de validación para equipos y sistemas se dividen normalmente en tres segmentos: certificación de la instalación, certificación operativa y certificación funcional, que se abrevian respectivamente CI, CO y CF. En el caso de los sistemas y equipos, la certificación funcional a menudo es sinónimo de validación. Dependiendo de la función y la operación de ciertos equipos, sólo se requieren CI/CO. En el caso de equipos cuya operación correcta es un indicador suficiente de su funcionamiento y que se monitorean o calibran regularmente (por ejemplo, medidores de pH, incubadoras, centrífugas, congeladores), se efectúan las cualificaciones de la instalación y operativa. Sistemas tales como los de abastecimiento de aire, agua, vapor y los equipos importantes que desempeñan procesos de apoyo cruciales, como la esterilización (en autoclave o en horno), la despirogenación (horno o túnel) o la liofilización, requieren cualificaciones de la instalación, operativa y funcional.

Se enumeran a continuación las categorías típicas de sistemas y equipos que requieren certificación funcional

<u>Sistemas</u>	<u>Equipo</u>
Aire (CVAA)	Autoclave
Aire comprimido	Despirogenación, horno o túnel
Vapor puro	Liofilizador
Vapor crudo	Centrífuga de flujo continuo
Agua purificada	
API	
Vacío central	

En cada protocolo de CI, CO y CF se explica el procedimiento exacto que hay que seguir, la información que debe registrarse, un conjunto de criterios de aceptación y una lista de los materiales, el equipo y los documentos necesarios para efectuar la validación.

7.1 Certificación de la instalación (CI)

Este documento deberá escribirse en relación con el equipo y los sistemas de importancia crucial en el procesado que se usen dentro del establecimiento, por ejemplo, sistema de CVAA, autoclave o medidor de pH. En el protocolo de CI se consignará toda la información de identificación, la ubicación, los requisitos de servicios básicos y cualesquiera características de seguridad del equipo.

En el protocolo de CI que se prepara para cada equipo o sistema se detallan el nombre, la descripción, los números de modelo e identificación, la ubicación, los requisitos de servicios básicos, las conexiones y toda medida de seguridad del sistema/equipo que sea preciso documentar. Se debe verificar que el producto cumpla con las especificaciones de compra y que se tenga fácil acceso a todos los planos, manuales, lista de repuestos, dirección del vendedor y número telefónico de contacto, así como otra documentación pertinente.

7.2 Certificación operativa (CO)

Este documento describe la información necesaria para aportar pruebas de que todos los componentes de un sistema o de un equipo funcionan según lo especificado. Esto exige someter a prueba todos los controles de operación normal, todos los puntos de alarma, todos los interruptores y dispositivos visualizadores, controles interactivos y cualquier otra indicación de operaciones y funciones. El documento de CO incluirá una lista de PON (o referencias a instrucciones específicas del manual) sobre operación, mantenimiento y calibración; información sobre la capacitación de los operarios; e instrucciones sobre cualquier prueba estática o dinámica para comprobar que el equipo opera según lo previsto bajo condiciones normales. Se deben definir las especificaciones y los criterios de aceptación para todas las operaciones. El documento de CO incluirá información sobre la calibración del equipo o el sistema, actividades anteriores a la operación, operaciones ordinarias y sus criterios de aceptación.

7.3 Certificación funcional (CF)

Esta parte de la validación de sistemas y equipos se efectúa después de haber finalizado, examinado y aprobado las certificaciones de la instalación y operativa.

En el documento de CF se describe el procedimiento o procedimientos necesarios para demostrar que un sistema o un equipo puede funcionar uniformemente y cumplir las especificaciones exigidas bajo la operación ordinaria y, cuando corresponda, en las peores situaciones posibles. El protocolo de CF debe incluir una descripción de los procedimientos preliminares necesarios, las pruebas detalladas del funcionamiento que deben efectuarse, y los criterios de aceptación de cada prueba. También exige que otro equipo de apoyo utilizado durante la certificación se haya validado (por ej., el sistema de vapor tendrá que validarse antes de poder validar el autoclave).

8. Formato para el protocolo de certificación de la instalación

En el siguiente formato se describen los requisitos de una certificación de la instalación para equipo y sistemas de equipo. Este formulario proporciona la información necesaria para redactar un PON titulado “como efectuar una certificación de la instalación”.

Nombre del establecimiento _____ pág. _ de ___
Protocolo de validación N° _____ Certificación de la instalación
Título _____ _____
Protocolo redactado por _____
Aprobación departamental por _____ Fecha _____
Aprobación de GC por _____ Fecha _____
Objetivo: Asegurar que el sistema/equipo instalado cumpla las especificaciones de compra y la información escrita proporcionada por el fabricante, y reunir información documental de que el equipo cumple las especificaciones.
Alcance Deberá efectuarse en el momento de la instalación, modificación o cambio de ubicación.
Responsabilidad La persona que supervise la instalación efectuará la certificación y registrará los datos. El ingeniero encargado verificará los registros y redactará el informe. El departamento de garantía de la calidad examinará y aprobará el protocolo e informe de la CI.

Sistema/equipo _____ Código N° _____

a Descripción del sistema/equipo que se instala: Descripción general de la función y los componentes principales.

b Lista de los componentes principales

- 1 _____ Código N° _____
- 2 _____ Código N° _____
- 3 _____ Código N° _____
- 4 _____ Código N° _____
- 5 _____ Código N° _____
- 6 _____ Código N° _____

c Descripción de cualquier servicio básico de apoyo (cañerías, conexiones, suministro de agua).

- 1 _____ Código N° _____
- 2 _____ Código N° _____
- 3 _____ Código N° _____
- 4 _____ Código N° _____

Procedimiento

Prepare una lista de comprobación de todos los componentes y partes, incluidas las partes de repuesto según la orden de compra y las especificaciones del fabricante.

Registre la información de cada una de las partes, componentes, equipo auxiliar, instalaciones de apoyo, etc., y compárela con las especificaciones del fabricante.

Registre cualquier desviación observada en el sistema/equipo.

Prepare un informe de desviaciones en el que se incluya la justificación de la aceptación y el impacto sobre la función.

Prepare un informe de certificación de la instalación: éste deberá incluir la fecha en que comenzó el estudio, fecha en que terminó, observaciones, problemas observados, integridad de la información reunida, resumen del informe de desviaciones, resultados de cualquier prueba efectuada, datos de muestra, si se considera adecuado, ubicación de los datos originales, otra información pertinente al estudio, y conclusiones sobre la validez de la instalación.

El informe se presentará a GC para su examen y aprobación.

Protocolo de validación _____ Certificación de la instalación _____ pág. _ de _
 Título _____ Nombre del establecimiento _____

Lista de comprobación para el componente N° __ Nombre _____ Código N° _____

Función del componente: _____

		Requerido/ encargado	Efectivo	Desviaciones
1	Modelo/No de serie			
2	Especificaciones			
3	Manual/folleto			
4	Planos			
5	Alambres/cable			
6	Corriente, fusibles			
7	PON de operación PON de mantenimiento PON de calibración(o del manual)			
8	Controles de entrada/salida			
9	Requisitos ambientales			
10	Equipo o instrumentos de prueba			
11	Servicios básicos y Generales			
12	Lista de repuestos, número de partes y proveedor			
13	Otra información			

(2-01)

Efectuado por: _____ Fecha _____

Desviaciones: _____

Verificado por: _____ Fecha _____

Informe de desviaciones :

Desviaciones:

Justificación de la aceptación:

Impacto sobre la operación:

Informe redactado por: _____ **Fecha** _____

Protocolo de validación _____ Certificación de la instalación _____ pág. _ de ____
Título _____ Nombre del establecimiento _____

Informe de certificación de la instalación

Resultados:

Conclusiones

Informe redactado por: _____ **Fecha** _____

Aprobación de GC por: _____ **Fecha** _____

9. Formato para un protocolo de certificación operativa

En el siguiente formato se esbozan los requisitos de una certificación operativa de equipos y sistemas de equipos. Se proporciona en este formulario la información necesaria para redactar un PON titulado “como efectuar una certificación operativa”.

Nombre del establecimiento _____ pág. _ de ___
Protocolo de validación N° _____ Certificación operativa
Título _____ _____
Protocolo redactado por _____
Aprobación departamental por _____ Fecha _____
Aprobación de GC por _____ Fecha _____
Objetivo Determinar que el sistema/equipo opera de acuerdo con las especificaciones, y registrar toda la información y datos pertinentes para demostrar que funciona según lo previsto.
Alcance Habrá de efectuarse después de la instalación, modificación o cambios de ubicación, y después de haber efectuado la certificación la certificación de la instalación.
Responsabilidad La persona encargada de operar el sistema/equipo efectuará la certificación y registrará los datos. El supervisor vigilará el estudio, verificará que los registros estén completos, redactará el informe de desviaciones y el informe de certificación operativa. El departamento de garantía de la calidad examinará y aprobará el protocolo y el informe de CO.

Materiales, equipo, documentos

Lista de equipo de calibración requerido (gráfico 1)

Materiales o suministros necesarios para efectuar la certificación operativa

1 _____ Código N° _____

2 _____ Código N° _____

3 _____ Código N° _____

4 _____ Código N° _____

5 _____ Código N° _____

6 _____ Código N° _____

Los PON y las hojas de datos de las operaciones normales del sistema sometido a prueba (gráfico 2).

Registros de capacitación en los que se compruebe que los operarios han sido capacitados (gráfico 2).

Manuales del equipo (gráfico 2).

Procedimiento

Someta a prueba y registre los datos de calibración del aparato y los instrumentos de calibración (gráfico 1).

Someta a prueba y registre la condición operativa de los puntos de control y las alarmas (gráfico 3).

Someta a prueba y registre los datos de salida (gráfico 4).

Enumere los requisitos de calibración del sistema sometido a prueba y los registros de la calibración del sistema (gráfico 5).

Mida y registre los resultados de una prueba específica del sistema en situaciones normales y en las peores condiciones posibles, cuando sea apropiado (gráfico 6).

Registre cualquier desviación de los procedimientos efectuados.

Prepare un informe de desviaciones que incluya la justificación de la aceptación y el impacto sobre la operación.

Protocolo de validación _____ Certificación operativa _____ pág. __ de __
 Título _____ Nombre del establecimiento _____

Procedimiento (continuación)

Prepare un informe de certificación operativa: éste deberá incluir la fecha de inicio del estudio; fecha de finalización; observaciones; problemas encontrados; integridad de la información reunida; resumen de los informes de desviación; resultados de las pruebas de control/alarma; datos de muestra, si es adecuado; ubicación de los datos originales; otra información pertinente para el estudio; y las conclusiones sobre la validez de las operaciones del equipo/sistema.

El informe se presentará a GC para su examen y aprobación.

Preparación

Gráfico 1: Calibración del aparato y los instrumentos.

Aparato/instrumentos	Método de calibración	Fecha de calibración
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Efectuado por: _____ **Fecha** _____

Desviaciones: _____

Verificado por: _____ **Fecha** _____

Protocolo de validación _____ Certificación operativa _____ pág. _ de _
 Título _____ Nombre del establecimiento _____

Preparación

Gráfico 2: comprobación de documentos.

Título y N° de PON	Ubicación de archivo	Fecha de aprobación de GC/CC
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Registros de capacitación

Cursos sobre PON N°	Nombre del empleado	Fecha
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Marca y modelo del equipo

Hay manual

_____	S [] N []
_____	S [] N []
_____	S [] N []

Efectuado por: _____ **Fecha** _____

Desviaciones: _____

Verificado por: _____ **Fecha** _____

Protocolo de validación _____ Certificación operativa _____ pág. _ de ____
Título _____ Nombre del establecimiento _____

Resultados

Gráfico 3: Puntos de control y alarmas

Punto de control/alarma	Resultados	Fecha
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Efectuado por: _____ **Fecha** _____

Desviaciones: _____

Verificado por: _____ **Fecha** _____

Protocolo de validación _____ Certificación operativa _____ pág. _ de ____
 Título _____ Nombre del establecimiento _____

Resultados

Gráfico 4: Datos de salida

Datos de salida	Resultados	Fecha
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Efectuado por: _____ **Fecha** _____

Desviaciones: _____

Verificado por: _____ **Fecha** _____

Resultados

Gráfico 5: Calibración del equipo/sistema

PON de calibración (título abreviado y N°)	Resultados	Fecha
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Efectuado por: _____ **Fecha** _____

Desviaciones: _____

Verificado por: _____ **Fecha** _____

Gráfico 6: Desafío específico del equipo o sistema:

Prueba en condiciones normales:

Prueba en las peores condiciones posibles:

(por ej., reinicio después de corte de luz, tiempo de recuperación de la temperatura, desequilibrio de la centrífuga)

Efectuado por: _____ **Fecha** _____

Desviaciones: _____

Verificado por: _____ **Fecha** _____

Protocolo de validación _____ Certificación operativa _____ pág. _ de ____
Título _____ Nombre del establecimiento _____

Informe de desviaciones

Desviación:

Justificación de la aceptación:

Impacto sobre la operación:

Redactado por: _____ **Fecha** _____

Protocolo de validación _____ Certificación operativa _____ pág. _ de ____
Título _____ Nombre del establecimiento _____

Informe de la certificación operativa

Resultados:

Conclusiones:

Redactado por: _____ **Fecha** _____

Aprobación de GC por: _____ **Fecha** _____

10. Formato para un protocolo de certificación funcional

El siguiente formato incluye los requisitos de una certificación funcional para equipos y sistemas de equipos. Este formulario da la información necesaria para redactar un PON titulado “Cómo efectuar una certificación funcional”.

Nombre del establecimiento _____ pág. _ de ___
Protocolo de validación N° _____ Certificación funcional
Título _____ _____
Protocolo redactado por _____
Aprobación departamental por _____ Fecha _____
Aprobación de GC por _____ Fecha _____
Objetivo Determinar que los sistemas/equipos operen según lo previsto haciendo funcionar repetidamente el sistema según los calendarios previstos y registrando toda la información y los datos pertinentes. Los resultados habrán de demostrar que la operatividad cumple regularmente las especificaciones determinadas con anterioridad tanto en condiciones normales como, cuando sea necesario, en las peores condiciones posibles.
Alcance Deberá efectuarse después de haber realizado y aprobado las certificaciones de la instalación y operativa. Deberá efectuarse después de la instalación, modificación o cambio de ubicación y para la revalidación a intervalos adecuados. Cada pieza de equipo habrá de validarse antes de que pase a formar parte de otro equipo/sistema durante la validación de este último (por ej., el sistema de agua antes que el generador de vapor; el generador de vapor antes que el autoclave).

Responsabilidad

La persona encargada de operar el sistema o equipo realizará la certificación y registrará los datos.

El supervisor supervisará el estudio, comprobará que los registros estén completos y redactará el informe de desviaciones y el informe de certificación funcional.

El departamento de garantía de calidad examinará y aprobará el protocolo e informe de la certificación funcional.

Materiales, equipos, documentos

Los PON para las operaciones normales del equipo o sistema sometido a prueba (incluidos los formularios para el registro de datos, gráficos, diagramas, materiales y equipos necesarios). Adjúntense copias.

Lista de PON:

Los PON específicos para pruebas de funcionamiento (con inclusión de formularios para el registro de datos, gráficos, diagramas, materiales y equipos necesarios, cálculos y análisis estadísticos que hay que efectuar, y las especificaciones y los criterios de aceptación determinados con anterioridad). Adjúntense copias.

Lista de PON:

Procedimiento

Equipos: ejecute el procedimiento normal tres veces por cada uso (configuración o carga) y registre los datos necesarios y cualquier desviación del procedimiento.

Sistemas: Pónganse a funcionar por 20 días laborables consecutivos, registrando los datos necesarios y cualquier desviación del procedimiento.

Prepare el resumen de datos (gráfico 1).

Evaluación

Adjunte todos los formularios de registro de datos debidamente completados y firmados.

Complete el resumen de datos (gráfico 1)

Efectúe todos los cálculos y análisis estadísticos requeridos (gráfico 2).

Compare los datos con los criterios de aceptación (gráfico 3).

Prepare el Informe de desviaciones, e incluya la justificación de la aceptación y las repercusiones sobre el funcionamiento.

Prepare un Informe de certificación funcional: este incluirá lo siguiente: fecha de inicio del estudio; fecha de finalización; observaciones efectuadas; problemas encontrados; integridad de la información reunida; resumen del Informe de desviaciones; resultados de las pruebas; indicar si los resultados cumplen con los criterios de aceptación; ubicación de los datos originales; otra información pertinente al estudio; y conclusiones sobre la validez del equipo/sistema.

El informe de certificación funcional se presentará a GC para su examen y aprobación.

Protocolo de validación _____ Certificación funcional _____ pág. _ de ____
Título _____ Nombre del establecimiento _____

Cuadro 1: Resumen de datos (deberá prepararse para el procedimiento sometido a prueba)

Efectuado por: _____ Fecha _____

Verificado por: _____ Fecha _____

Protocolo de validación _____ Certificación funcional _____ pág. _ de ____
Título _____ Nombre del establecimiento _____

Cuadro 2: Cálculos y análisis estadísticos

Efectuado por: _____ Fecha _____

Verificado por: _____ Fecha _____

Protocolo de validación _____ Certificación funcional _____ pág. _ de ___
Título _____ Nombre del establecimiento _____

Cuadro 3: comparación de los criterios de aceptación con los resultados de la prueba de funcionamiento

Criterios	Resultados	Aprobado/rechazado
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Efectuado por: _____ Fecha _____

Verificado por: _____ Fecha _____

Informe de desviaciones

Desviación:

Justificación de la aceptación:

Impacto sobre la operación, función o proceso:

Redactado por: _____ Fecha _____

Verificado por: _____ Fecha _____

Protocolo de validación _____ Certificación funcional _____ pág. _ de ____
Título _____ Nombre del establecimiento _____

Informe de certificación funcional

Resultados

Conclusiones

Redactado por: _____ Fecha _____

Verificado por: _____ Fecha _____

11. Sistemas y equipos: ejemplos de protocolos de CI, CO y CF

11.1 Sistema: CI, CO y CF del sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado (CVAA)

CI DEL SISTEMA CVAA
<p>Objetivo</p> <p>Demostrar que el sistema de CVAA instalado en el edificio _____, constituido por _____ unidades de manejo de aire modelo N° _____, cumple con las especificaciones de compra y la literatura del fabricante, y documentar la información de que el equipo cumple las especificaciones.</p>
<p>Alcance</p> <p>Deberá efectuarse en la instalación, modificación, sustitución o cambio de ubicación de cualquier componente del sistema CVAA.</p>
<p>Responsabilidad</p> <p>El ingeniero del establecimiento se encargará de redactar el protocolo, supervisar la realización de la CI, verificar los datos y redactar el informe de la CI.</p> <p>GC se encargará de aprobar el protocolo y examinar y aprobar los datos y las conclusiones.</p>
<p>Sistema/equipos</p> <p><i>Unidades de manejo de aire</i></p> <p>a) Descripción:</p> <p>Para cada unidad de manejo de aire (UMA) instalada, describir las unidades y preparar una lista de las mismas; los datos sobre los cuartos y la calidad del aire que suministran se introducirán en una matriz del cuarto con CVAA:</p>

CI del sistema CVAA (Continuación)

Nº 3 Cuarto Nº 1 Cuarto Nº 2 Cuarto

Nombre del cuarto
UMA Nº
Clase
Superficie (pies²)
Altura
Presión estática (pulgadas en manómetro de agua)
Temperatura (± 2 °C)
Humedad relativa (%)
Extracción, proceso (pies cúbicos por minuto)
Extracción, presión (pies cúbicos por minuto)
Flujo del aire suministrado (pies cúbicos por minuto)
Velocidad media en el cuarto
Cambios del aire (aire acondicionado/ humedad relativa $\pm 20\%$)

b) Los componentes típicos de cada UMA son:

- 1) ventilador de suministro
- 2) prefiltro
- 3) serpentín de recalentamiento
- 4) serpentín de enfriamiento
- 5) filtros HEPA en los difusores.

c) Describa cualquier servicio de apoyo necesario: electricidad, agua, tomas de aire, etc.

Procedimiento

Para cada UMA, anote en la lista de comprobación preparada las especificaciones mecánicas y eléctricas detalladas, planos, etc. (tal como se desglosan en el formulario de CI) correspondientes a cada componente que figure en el formulario de CI.

La lista de comprobación de cada componente incluye un espacio para registrar la información así como cualquier desviación observada durante la comprobación de la instalación.

Informes

La persona encargada verifica que la información esté completa, prepara el informe de desviaciones y el informe de certificación de la instalación y los presenta a GC.

CO DEL SISTEMA CVAA

Objetivo

Determinar que el sistema CVAA modelo N° ____ opera de acuerdo con las especificaciones, y registrar toda la información y los datos pertinentes para demostrar que funciona según lo previsto.

Alcance

Deberá efectuarse después de haber finalizado y aprobado la CI.

- a) Para la instalación inicial, modificación, sustitución o cambio de ubicación de cualquier componente del sistema CVAA.
- b) Revalidación anual
- c) Si hay un problema de contaminación

Responsabilidad

El ingeniero del establecimiento se encarga de redactar el protocolo, supervisar la realización de la CO, verificar los datos y redactar el informe de la CO.

GC se encarga de aprobar el protocolo y de examinar y aprobar los datos y las conclusiones.

Materiales, equipos y documentos

- a) Ejemplos de equipos de calibración necesarios: sondas de humedad, sondas de temperatura, sondas de presión estática.
- b) Lista de los materiales necesarios para efectuar cualquiera de las funciones de la operación.
- c) Ejemplos de los PON que se necesitarán.
PON N° ____: Operación y mantenimiento de las unidades de manejo de aire
PON N° ____: Calibración de la sonda de temperatura
PON N° ____: Calibración de la sonda de humedad
PON N° ____: Calibración de la sonda de presión estática
- d) Registros de capacitación del personal que opera y mantiene los aparatos de manejo de aire.
- e) Manuales para los componentes de los sistemas.

Procedimiento

Instrumentos indispensables para la calibración: sensores para diferenciales de presión estática, sensores de temperatura, sensores de humedad, sensores de presión para los filtros HEPA y los prefiltros.

Los puntos de control que generalmente se comprueban son: encendido/apagado y modulación, y comprobación del reinicio o reencendido de todos los ventiladores de suministro, reflectores, interruptores del flujo de aire, calentadores eléctricos, secuencia de corriente de emergencia, válvulas solenoides, control de la temperatura.

Los puntos de alarma que generalmente se verifican son: alarma de temperatura alta/baja, apagado del detector de humo y alarma, control y alarma del flujo de aire, y alarma de humedad alta/baja.

CO del sistema CVAA (continuación)

La CO de todo el sistema debe someter a prueba la operación de los aparatos de manejo de aire midiendo todos los productos del sistema integrado.

Si el sistema está controlado por computadora, las pruebas incluirán el control mediante computadora y el control manual.

Toda la información y datos recopilados se registrarán en los gráficos del CO.

Informes

La persona responsable comprueba que la información esté completa, prepara el informe de desviaciones y el informe de la certificación operativa y los presenta a GC para su examen y aprobación.

CF DEL SISTEMA CVAA

Objetivo

Determinar que el sistema CVAA modelo N° _____ funciona según lo previsto haciéndolo funcionar tal como se construyó, en reposo y en estado operativa durante 20 días laborables consecutivos cada vez, monitoreando y registrando toda la información y los datos pertinentes. Los resultados deben demostrar que el funcionamiento cumple uniformemente las especificaciones determinadas con anterioridad en condiciones normales y, si es adecuado, en las peores condiciones posibles.

Alcance

Habrà de efectuarse después de finalizar y aprobar la CO. Todo equipo o sistema que forme parte del sistema CVAA debe estar totalmente validado antes de comenzar la validación del sistema CVAA.

- a) Para la instalación inicial, modificación, sustitución o cambio de ubicación de cualquier componente del sistema CVAA.
- b) Revalidación anual.
- c) Si se produce un problema de contaminación.

Responsabilidad

El ingeniero del establecimiento tiene a su cargo redactar el protocolo, supervisar la realización de la CF, verificar los datos y redactar el informe de la CF.

GC se encarga de aprobar el protocolo y examinar y aprobar los datos y las conclusiones, así como de programar las revalidaciones.

Materiales, equipos y documentos

Los materiales necesarios son todos los que normalmente se utilizan para someter a prueba la calidad del aire en cuanto a recuento de partículas y recuento microbiano, las operaciones manuales o programas por computadora que controlan la temperatura, humedad, flujo de aire, constitución del aire, etc., en el establecimiento.

Antes de usar los siguientes materiales es preciso contar con la calibración documentada correspondiente:

Micromanómetro o medidor de presión diferencial

Anemómetro térmico

Anemómetro de tipo Vane

Micro-ohmímetro con campana de flujo de aire

Contador de partículas

Colector microbiológico de muestra de aire y placas con medio de cultivo

Tablas para registrar tiempo, temperatura y presión.

Los PON para cada método de prueba, para la operación y las calibraciones del equipo utilizado, los datos que habrán de registrarse y los criterios de aceptación deben estar preparados y aprobados antes de comenzar la certificación funcional.

CF del sistema CVAA (continuación)

Documentos de referencia:

IES: División de Control de la Contaminación. Práctica recomendada. 006.2 Prueba para áreas limpias.

IES: División de Control de la Contaminación. Práctica recomendada. 023.1 Microorganismos en áreas limpias.

OMS: Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos. SIT 823 Anexo 1, 1992.

Procedimiento

En esta tercera parte de la validación del sistema CVAA, se efectúan pruebas para comprobar que la calidad del aire cumple las especificaciones en cuanto a partículas, temperatura, humedad, recuento microbiano, niveles de iluminación, etc., según las especificaciones y la clasificación de cada cuarto.

La CF se efectúa en el establecimiento en tres etapas distintas:

“Tal como está construido” (sin equipo ni personal)

“En reposo” (equipado pero sin operaciones ni personal)

“Operativa” (con personal, equipos operando)

La siguiente lista de pruebas (excepto por los recuentos microbianos) para la validación de la calidad del aire se ha resumido del documento del Instituto de Ciencias del Ambiente titulado “Contamination Control Division Recommended Practice 006.2 Testing Cleanrooms”. En dicho documento también se describen los métodos para cada prueba.

Los métodos para el recuento microbiano se describen en el documento del Instituto de Ciencias del Ambiente titulado “Contamination Control Division Recommended Practice 023.1 Microorganisms in Cleanrooms”. Los recuentos microbianos se efectúan en las etapas “en reposo” y “operativa” de la validación del funcionamiento. Los requisitos para el recuento de partículas y microbios suspendidos en el aire en los cuartos limpios se han extraído de las pautas sobre PAF de la OMS, descritas en el SIT N° 823.

Todos los datos habrán de registrarse en formularios para el registro de datos preparados para los PON correspondientes a cada prueba efectuada.

Una certificación funcional exitosa requiere resultados consistentes dentro de las especificaciones durante 20 días laborables consecutivos para cada una de las tres etapas (tal como está construido, en reposo, operativa).

Informes

La persona responsable verifica que la información esté completa, prepara el informe de desviaciones y el informe de certificación funcional y los presenta a GC para su examen y aprobación.

CF del sistema CVAA (continuación)

Cuadro de las clasificaciones de limpieza del aire, según el SIT N° 823 de la OMS (39)

Grado	Máximo número de partículas permitidas por m ³		Máximo número de microorganismos viables permitidos por m ³
	0,5-5 µm	> 5 µm	
A Área de trabajo con flujo laminar	3 500	Ninguna	menos de 1
B	3 500	Ninguna	5
C	350 000	2 000	100
D	3 500 000	20 000	500

Para obtener aire que posea las características exigidas, deben emplearse los métodos indicados por las autoridades del país respectivo. Debe mencionarse que:

- Los sistemas de flujo laminar deben suministrar una velocidad de aire homogénea de aproximadamente 0,30 m/s para flujo vertical y de aproximadamente 0,45 m/s para flujo horizontal, pero la velocidad precisa del aire dependerá del tipo de equipo empleado.
- Para alcanzar los grados de aire B, C y D, el número de recambios de aire debe ser generalmente más alto que 20 por hora en un cuarto con un buen patrón de flujo de aire y filtros HEPA (High Efficiency Particulate Air) adecuados.
- Valores bajos de contaminantes son confiables solamente cuando se recoge un elevado número de muestras de aire.
- La orientación dada con respecto al número máximo de partículas permitido corresponde, aproximadamente, al Patrón Federal de los Estados Unidos 209E (1992) como sigue: Clase 100 (grados A y B), Clase 10 000 (grado C) y Clase 100 000 (grado D).

CF del sistema CVAA (continuación)

Cuadro de clasificaciones de aire propuestas y límites microbianos para el aire y las superficies, según la PDA letter (23)*

Propuesta de PAF de la UE: partículas totales

Grado A	En reposo		En operación	
	Número máximo permitido de partículas/m ³ igual o mayor que			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3.500	-	3.500	-
B (a)	3.500	-	350.000	2.000
C (a)	350.000	2.000	3.500.000	20.000
D (a)	3.500.000	20.000	-	-

- (a) A fin de alcanzar los grados B, C y D de aire, el número de recambios de aire generalmente deben ser mayor de 20 por hora en un cuarto con buenas características de flujo de aire y filtros adecuados: HEPA para los grados A, B y C.
- (b) Se deben fijar límites adecuados de alerta y de intervención para una operación determinada.

**Propuesta de la FEU: partículas totales
(Revisión en curso - marzo/abril de 1995, pág. 443)**

Clases de limpieza del aire con respecto a las partículas suspendidas*

Nombre de la clase	Tamaño de las partículas igual o mayor que 0,5 µm		
	La norma en EE.UU.	(m ³)	(ft ³)
SI			
M3.5	100	3.530	100
M4.5	1.000	35.300	2.000**
M5.5	10.000	353.000	20.000**
M6.5	100.000	3.530.000	100.000

* Adaptado del *US Federal Standard 209E*, 11 de septiembre de 1992.

** Probable error: debería decir 1.000 y 10.000 (?)

CF del sistema CVAA (continuación)

Microorganismos viables: propuesto en la FEU capítulo <1116>

Clase		Aire, ufc por m ³	Superficies, ufc por placa de contacto FEU (24-30 cm ²)	Placas de asentamiento ufc por 4 horas (90 mm)	Guantes, ufc por placa de contacto	Barbijos, botas y batas, ufc por placa de contacto
FEU	Norma en EE.UU.					
M3.5	100	3	3	-	3	5
M5.5	10.000	20	5 (piso: 10)	-	20	10
M6.5	100.000	100	-	-	-	-

Microorganismos viables: revisión propuesta al anexo 1, directiva de la UE sobre PAF

Clase	Aire, ufc por m ³	Superficies, ufc por placa de contacto (24-30 cm ²)	Placas de asentamiento ufc por 4 horas (90 mm)	Guantes, ufc por placa de contacto	Barbijos, botas y batas, ufc por placa de contacto
A	< 1	< 1	< 1	< 1	-
B	10	5	5	5	-
C	100	25	50	-	-
D	200	50	100	-	-

* Fuente: *Regulatory and Industry News, PDA Letter*, enero de 1996.

CF del sistema CVAA (continuación)

Cuadro de pruebas recomendadas según el tipo de cuarto limpio (IES) (17)

Sección	Pruebas	Flujo de aire unidireccional	Flujo de aire que no es unidireccional	Flujo de aire mixto
6.1	Volumen y uniformidad del flujo de aire	1, 2, 3	1, 2, 3	1, 2, 3
	Velocidad y uniformidad del flujo de aire	1, 2, 3	OPT	OPT
6.2	Escape del filtro	1, 2	1, 2	1, 2
6.3	Recuento de partículas	1, 2, 3	1, 2, 3	1, 2, 3
6.4	Presurización	1, 2, 3	1, 2, 3	1, 2, 3
6.5	Paralelismo	1, 2	N.C.	OPT (sólo 1 y 2)
6.6	Integridad	1, 2	1, 2	1, 2
6.7	Recuperación	N.C.	1, 2	1, 2
6.8	Polvo residual	1, 2, 3	1, 2, 3	1, 2, 3
6.9	Nivel de iluminación	1, OPT (2, 3)	1, OPT (2, 3)	1, OPT (2, 3)
6.10	Nivel de ruido	1, 2, 3	1, 2, 3	1, 2, 3
6.11-6.13	Uniformidad de temperatura	1, 2, 3	1, 2, 3	1, 2, 3
	Uniformidad de humedad	OPT	OPT	OPT
6.14	Vibraciones	OPT	OPT	OPT

Es facultativo el orden en que se efectúen las pruebas, pero algunas secuencias dan resultados óptimos.

N.C.: no corresponde en esta situación

1: Prueba idónea para la fase "tal como está construido"

2: La prueba es idónea para la fase de reposo

3: La prueba es idónea para la fase operativa

OPT: La prueba es optativa, dependiendo de los requisitos del proceso.

11.2 Equipos de gran tamaño: CI, CO, y CF del autoclave

CI DEL AUTOCLAVE
<p>Objetivo</p> <p>Demostrar que el autoclave modelo N° _____, fabricado por _____, y los accesorios instalados en el edificio _____, cuarto _____, cumple con las especificaciones de compra y la documentación del fabricante, y documentar la información de que el equipo cumple las especificaciones.</p>
<p>Alcance</p> <p>Para la instalación inicial, modificación, sustitución o cambio de ubicación de cualquier componente de importancia crucial del autoclave.</p>
<p>Responsabilidad</p> <p>El supervisor del departamento donde está ubicado el autoclave se encargará de redactar el protocolo, supervisar la realización de la CI, verificar los datos y redactar el informe de la CI.</p> <p>GC se encarga de aprobar el protocolo y examinar y aprobar los datos y las conclusiones.</p>
<p>Sistemas/equipos</p> <p>Hacer una breve descripción del autoclave, indicando el nombre y el número del fabricante y del modelo, la ubicación, qué tipo de materiales se esterilizarán, cualesquiera accesorios que lo acompañen (por ej., carritos), y describir brevemente cómo funciona el autoclave.</p> <p><i>Lista de componentes</i></p> <p>Los autoclaves suelen incluir los siguientes componentes principales:</p> <p style="padding-left: 40px;">Cámara del autoclave, deflectores, aislamiento de anaqueles, armazón, puertas, sellos de las puertas, detectores y sondas de temperatura (RTDs), registro de gráfico de temperatura, válvulas de seguridad, bomba de vacío, motor de la puerta lateral, carrito de esterilización, transmisores y medidores de presión, control mediante microcomputadora, sensor del nivel alto de agua en la cámara.</p>
<p>Procedimiento</p> <p>Con respecto a cada componente enumerado en el formulario de CI, anótense en los espacios en blanco de las listas de comprobación preparadas los pormenores de las especificaciones mecánicas y eléctricas, planos, etc. (punto por punto, según se indica en el formulario de CI).</p> <p>La lista de comprobación de cada componente incluye un espacio en blanco para anotar la información más cualquier desviación observada durante la comprobación de la instalación.</p>
<p>Informe</p> <p>La persona responsable verifica que la información esté completa, prepara el informe de desviaciones y el informe de certificación de la instalación y los presenta a GC para su examen y aprobación.</p>

CO DEL AUTOCLAVE

Objetivo

Determinar que el autoclave modelo N° ____, instalado en el edificio ____, cuarto ____, opera según las especificaciones, determinar la distribución de calor/vapor en la cubierta y la cámara vacía, y registrar toda la información y los datos pertinentes para demostrar que funciona según lo previsto.

Alcance

- a) Para la instalación inicial, modificación, sustitución o cambio de ubicación de cualquier componente de importancia crucial del autoclave.
- b) Si se produce un problema de contaminación.

Deberá efectuarse después de haber realizado y aprobado la CI.

Responsabilidad

El supervisor del departamento donde se encuentra instalado el autoclave se encargará de redactar el protocolo, supervisar la realización de la CF, verificar los datos y redactar el informe de la CF.

GC se encarga de aprobar el protocolo y examinar y aprobar los datos y las conclusiones.

Equipos y documentos

Ejemplos de los instrumentos de calibración que se requieren:

Pares térmicos, calibrador de presión, calibrador de vacío, detectores y sondas de temperatura, cronómetros, baño de temperatura, medidores de flujo. (Se debe hacer referencia a los métodos de certificación.)

PON N° ____: Operación, mantenimiento y calibración del autoclave.

Registros de capacitación del personal que opera y da mantenimiento al autoclave.

Los instrumentos de calibración habrán de certificarse antes de usarlos para calibrar el autoclave.

Procedimiento:

Las partes de importancia crucial que generalmente se calibran en un autoclave son las siguientes:

sensores de temperatura, sensores de presión, medidores de presión, interruptores de presión, transmisores de presión y transmisores de entrada/salida.

CO del autoclave (continuación)

De manera característica, estos son los puntos de alarma que hay que comprobar en el autoclave:

temperaturas por debajo o por encima de la requerida, evacuación muy prolongada, esterilización muy prolongada, falla del sistema de vacío, puerta abierta, imposibilidad de leer la temperatura, la presión o ambas, imposibilidad de leer la carga, presión en la cámara con la puerta sin sellar, inundación de la cámara, vacío insuficiente para efectuar la prueba de escape, batería descargada.

Proceda a someter a prueba las funciones del autoclave.

Las pruebas de CO más comunes son las siguientes (para cada prueba se necesitan los PON específicos aprobados, y determinar con anterioridad la ubicación exacta de las termocuplas):

integridad del sello de la cámara
vibración de ventiladores impelentes y motores
mecanismos de interrupción de la corriente al abrir las puertas
prueba de escape de la presión
prueba de extracción completa del aire residual (DART)
tres estudios de distribución del calor: (se traza un mapa de la distribución de calor en la cámara vacía)
tres estudios de mapeo en la cubierta: (demuestra el calentamiento uniforme de la cubierta)
determinación de la ubicación de cualquier punto frío para los estudios de CO

Informes

La persona responsable verifica que la información esté completa, prepara el informe de desviaciones y el informe de certificación operativa y los presenta a GC para su examen y aprobación.

CF DEL AUTOCLAVE

Objetivo

Determinar que el autoclave modelo N° _____, instalado en el edificio _____, cuarto _____, funciona según lo previsto mediante la operación repetida del equipo según los cronogramas previstos y registrando toda la información y los datos pertinentes con respecto a los estudios de distribución de temperatura y las configuraciones de las cargas que se someterán a prueba, incluida la prueba de desafío. Los resultados deberán demostrar que la operatividad cumple regularmente las especificaciones determinadas con anterioridad tanto en las condiciones normales como, si corresponde, en las peores condiciones posibles.

Alcance

Deberá efectuarse después de realizar y aprobar la CO.

- a) Para la instalación inicial, modificación, sustitución o cambio de ubicación de cualquier componente crucial del autoclave.
- b) Para revalidación.
- c) Para cada configuración adicional de la carga.
- d) Si se produce un problema de contaminación.

Responsabilidad

El supervisor del departamento donde esté instalado el autoclave se encargará de redactar el protocolo, supervisar la realización de la CO, verificar los datos y redactar el informe de la CO.

GC tiene a su cargo aprobar el protocolo, examinar y aprobar los datos y las conclusiones y programar las revalidaciones.

Materiales, equipos y documentos

Los materiales que se necesitan son todos los artículos que normalmente se esterilizan en el autoclave para usarlos en el proceso de producción:

material de vidrio, prendas de vestir, frascos o botellas de líquidos, tuberías, jeringas, tubos, filtros, material de envoltura, recipientes, etc. Todos los artículos deberán envolverse o introducirse en el envase que se usa durante el proceso de tratamiento con autoclave.

Registro de gráficos de tiempo, temperatura y presión.

Diagramas de la ubicación de las termocuplas para cada prueba.

Los PON para cada método de prueba, los datos que deberán registrarse y los criterios de aceptación habrán de prepararse y aprobarse antes de comenzar la validación funcional.

Los instrumentos de calibración que se necesitan son los siguientes:

termocuplas, calibrador de presión, calibrador de vacío, detectores y sondas de temperatura, cronómetros, baño de temperatura, medidores de flujo.

CF del autoclave (continuación)

Procedimiento

En esta tercera parte de la validación del autoclave, se efectúan pruebas para comprobar la penetración del calor/vapor en cada carga, y la destrucción de un inóculo bacteriano de desafío en cada carga. Los instrumentos de medición habrán de calibrarse antes y después de cada estudio de validación para asegurarse de que cumplan las especificaciones para cada ciclo.

Las pruebas que habrán de realizarse son las siguientes:

- a) distribución del calor en la cámara cargada (demuestra la penetración del calor/vapor en cada material y para cada tamaño de carga, mediante la inserción de pares termoelectrónicos en cada carga)
- b) desafío biológico (muestra que la reducción del indicador biológico está dentro de los límites especificados; para ello, en cada carga se insertan tiras de esporas).

Durante la validación y durante la operación normal es importante conseguir la penetración adecuada del vapor en las cargas secas.

En relación con cada prueba de distribución del calor, penetración y desafío, el PON deberá efectuarse a satisfacción tres veces consecutivas a efecto de demostrar que el autoclave cumple uniformemente los criterios de aceptación. Con respecto a las diferentes configuraciones de la carga y ciclos, las pruebas se efectuarán tres veces para cada uno usando las peores condiciones posibles (carga máxima o masa máxima). Por ejemplo, el autoclave tiene cuatro configuraciones diferentes de la carga (A, B, C y D) y utiliza tres ciclos diferentes de esterilización (1, 2 y 3). Si para la carga A se necesita el ciclo 1, para la carga B los ciclos 2 y 3, y para las cargas C y D el ciclo tres, tendremos los siguientes requisitos para las pruebas de validación adecuadas:

- 3 estudios de penetración del calor para la carga A en el ciclo 1
- 3 estudios de penetración del calor para la carga B en el ciclo 2
- 3 estudios de penetración del calor para la carga B en el ciclo 3
- 3 estudios de penetración del calor para la carga C en el ciclo 3
- 3 estudios de penetración del calor para la carga D en el ciclo 3
- 3 estudios de desafío para la carga A en el ciclo 1
- 3 estudios de desafío para la carga B en el ciclo 2
- 3 estudios de desafío para la carga B en el ciclo 3
- 3 estudios de desafío para la carga C en el ciclo 3
- 3 estudios de desafío para la carga D en el ciclo 3

Esto hace un total de 30 tandas con éxito para la validación funcional con instrumentos calibrados antes y después de cada ciclo.

Informes

La persona responsable comprueba que la información esté completa, prepara el informe de desviaciones y el informe de la certificación funcional y los presenta a GC para su examen y aprobación.

11.3 Equipo de tamaño pequeño: CI y CO del medidor de pH

CI DEL MEDIDOR DE PH
<p>Objetivo</p> <p>Demostrar que el medidor de pH fabricado por _____, modelo N° _____, y los accesorios instalados en _____, satisfacen las especificaciones de compra y la documentación del fabricante, y documentar la información de que el equipo cumple las especificaciones.</p>
<p>Alcance</p> <p>Para la instalación inicial, modificación, remplazo o cambio de ubicación del medidor de pH</p>
<p>Responsabilidad</p> <p>Indicar el título de la persona responsable de redactar y realizar la CI.</p> <p>Establecer que GC es responsable de aprobar el protocolo y examinar y aprobar los datos y las conclusiones.</p>
<p>Descripción del equipo</p> <p>(El siguiente es un ejemplo de descripción de un medidor de pH.)</p> <p>El medidor de pH modelo Z, fabricado por la empresa X, ubicado en el cuarto de purificación (cuarto N° 00), proporciona mediciones rápidas y exactas del pH para preparar soluciones amortiguadoras y ajustar el pH de las muestras de fabricación durante el proceso. Será utilizado entre un pH de 3,5 y 7 para medición directa.</p> <p>El aparato cuenta con una pantalla de cristal líquido (LCD) que presenta simultáneamente el modo, los resultados y la temperatura, un teclado sellado con retroalimentación táctil y auditiva, y un conector para usarse con la impresora modelo P, de la empresa Y, u otros dispositivos periféricos en serie.</p> <p>El aparato medidor de pH incluye el medidor, un electrodo modelo E con cuerpo de epoxi, una sonda de compensación automática de temperatura (ATC) modelo A, y la impresora.</p> <p>Los valores relativos de exactitud del aparato son $\pm 0,005$ para el pH; $\pm 1,0$ °C para la temperatura; y $\pm 0,2$ mV o $\pm 0,05\%$ de la lectura (el valor que sea mayor) para los milivoltios y los milivoltios relativos.</p> <p>El medidor de pH debe cumplir con las normas nacionales de electricidad.</p> <p><i>Lista de los componentes principales</i></p> <ol style="list-style-type: none">1) Medidor de pH modelo Z, de la empresa X2) Impresora modelo P, de la empresa Y3) Electrodo de combinación, modelo E4) Sonda de compensación automática de temperatura (ATC), modelo R

CI del medidor de pH (continuación)

Lista de comprobación para cada componente

Las listas de comprobación dependen de las especificaciones de cada componente.

La lista de comprobación de cada componente incluye un espacio para registrar la información y cualquier desviación observada durante la comprobación de instalación.

Procedimiento

Anótense en la lista de comprobación preparada los detalles de las especificaciones mecánicas y eléctricas, planos, etc. (tal como se desglosan en el formulario de CI) en relación con el medidor de pH.

La lista de comprobación de cada componente incluye un espacio para registrar la información más cualquier desviación observada durante la comprobación de instalación.

Informes

La persona responsable verifica que la información esté completa, prepara el informe de desviaciones y el informe de certificación de la instalación y los presenta a GC para su examen y aprobación.

CO DEL MEDIDOR DE PH

Objetivo

Determinar que el medidor de pH modelo N° ____ opera según las especificaciones, y registrar toda la información y los datos pertinentes a fin de demostrar que funciona según lo previsto.

Alcance

Para la instalación inicial, modificación, sustitución o cambio de ubicación del medidor de pH.

Responsabilidad

Indicar el título de la persona responsable de redactar el protocolo y efectuar la CI.

Establecer que GC se encargará de aprobar el protocolo y de examinar y aprobar los datos y las conclusiones.

Materiales, equipo, documentos:

Soluciones amortiguadoras estándar, con pH de 4, 7 y 10.

Tubos de ensayo

PON N° __: Operación, mantenimiento y calibración del medidor de pH modelo Z.

Procedimiento:

Operación:

Seguir el PON de operación normal (o el manual)

Los controles del medidor de pH que suelen comprobarse son los siguientes:

- funciones del teclado: apagado/encendido; modo; calibración; cronómetro; valores fijados (fecha, hora).
- funciones de impresión: modo; intervalo
- parámetros del menú inicial: listo; interrumpir; alarma; apagado automático; pendiente;
- resolución; reiniciar
- exactitud de la impresora
- exactitud del electrodo.

(Nota: los controles que habrán de someterse a prueba en la realidad dependen del modelo específico del medidor de pH.)

Registrar los datos en el gráfico de la CO.

Calibración

Siguiendo el PON para la calibración (o el manual)

- Calibrar el electrodo de pH
- Calibrar la sonda de compensación automática de temperatura (ATC).

Procedimiento (continuación)

Registrar los datos en el gráfico de la CO.

La persona responsable verifica que la información esté completa, prepara el informe de desviación y el informe de la certificación operativa y los presenta a GC para su examen y aprobación.

11.4 Requisitos más comunes para otros equipos/sistemas

Todos los equipos requerirán una certificación de la instalación basada en el uso previsto y en las especificaciones definidas en el manual del vendedor. El registro de la información correspondiente al equipo mismo y su comparación con las especificaciones de la orden de compra y los criterios de diseño constituye la base de la certificación de la instalación de todos los equipos y sistemas. La información que habrá de verificarse se resume en el formulario de CI que aparece en páginas anteriores.

En la certificación operativa se verifica que los controles y alarmas funcionen según lo especificado, lo cual depende también del uso y las especificaciones del equipo. Los manuales y los PON correspondientes facilitan la información sobre como efectuar estas pruebas y evaluaciones. Todas las CO tendrán en común una lista de los instrumentos de calibración que habrán de usarse y los métodos aplicados para someter a prueba o certificar estos dispositivos calibradores. Todo instrumento calibrador deberá cumplir con una norma nacional, por ejemplo, en los Estados Unidos las normas del NIST (National Institute of Standard and Technology).

Se presenta a continuación un ejemplo de los requisitos característicos para otro sistema.

Agua para inyección

a) CI de un sistema de agua para inyección (WFI)

Estos son los componentes habituales que deberán enumerarse y comprobarse

- 1) tanque de almacenamiento
- 2) filtro de ventilación
- 3) conductímetro
- 4) sumideros
- 5) válvulas (por ej., válvulas de muestreo)
- 6) indicador de temperatura
- 7) intercambiador de calor
- 8) manómetros
- 9) bombas
- 10) evaporador
- 11) serpentines (por ej., de precalentamiento, condensador, hervidor)

b) CO de un sistema de agua para inyección

Los instrumentos calibradores más comunes serían los siguientes:

Sensores de presión, sondas de temperatura, sensores de flujo, medidor de conductividad, aparato para obtención de muestras microbianas, estuche de prueba LAL (Limulus Amoebocyte Lysate) para medición de endotoxinas. (Se deben proporcionar referencias de los métodos de certificación de estos instrumentos calibradores.)

La lista de documentos de referencia incluiría:

PON N° ____ Operación y mantenimiento del sistema de agua para inyección

PON y criterios de aceptación para todas las pruebas analíticas efectuadas en el sistema de agua para inyección.

Registros de capacitación del personal que opera y da mantenimiento al sistema de agua para inyección.

Los puntos de control que generalmente deben comprobarse con respecto a la operatividad del sistema integrado serían: lámparas indicadoras de encendido/apagado, modos, ciclos, anulación manual, lecturas de salida de todas las funciones, secuencia de corriente en caso de emergencia, control de temperatura, control de presión, control de volumen, control de flujo.

En general, los puntos de alarma que se comprobaría serían:

Alarma de temperatura alta/baja, alarma de volumen alto/bajo.

c) CF de un sistema de inyección de agua

En la CF se utilizarán los mismos instrumentos de calibración mencionados anteriormente en relación con la CO.

Se necesitarán los PON aprobados para cada método de prueba, para la operación y calibración de los instrumentos de prueba, para la operación de los componentes del sistema de agua de inyección que se someten a prueba, los PON para pruebas analíticas, y para cualquier prueba de provocación específica del sistema.

En esta parte de la certificación funcional de la validación del sistema de agua para inyección, se llevan a cabo pruebas para demostrar que la calidad del agua cumple con las especificaciones correspondientes en cuanto a pruebas químicas, recuentos microbianos, temperatura, presión, tasa de flujo, volumen y contenido de endotoxinas.

La aprobación inicial de la certificación funcional exige la obtención de resultados uniformes acordes con las especificaciones durante 20 días laborables consecutivos. Por otra parte, la aprobación definitiva de la certificación funcional requiere la obtención de resultados uniformes acordes con las especificaciones por un año, durante el cual se habrán efectuado satisfactoriamente todos los procedimientos de mantenimiento ordinario.

Se presentan a continuación varios ejemplos de los parámetros característicos que deben medirse en varios tipos de equipos durante la CO.

Equipo con control de temperatura

Por ejemplo, incubadoras, refrigeradores, congeladores, cámaras frigoríficas, cuartos de congelación, cuartos de incubación y baños de temperatura.

La CO establecerá: la uniformidad de la temperatura dentro de la cámara, el tiempo de equilibramiento después de fijar una nueva temperatura o de un desafío de la temperatura (por ej., dejar abierta por cierto tiempo la puerta del congelador), ajustes de temperatura alta/baja, que todas las alarmas suenen exactamente en los puntos de temperatura fijados; y que la temperatura se monitoree durante un tiempo razonable y permanezca dentro de los límites especificados. Si el equipo incluye un cronómetro, habrá que someterlo a prueba para comprobar que opera y controla el equipo según lo previsto.

Centrífugas

En todas las centrífugas, la CO debe establecer que éstas cumplen los requisitos en relación con lo siguiente: revoluciones por minuto (rpm) efectivas a varias velocidades, por comparación con las lecturas de rpm que da el aparato; alarmas de desequilibrio; cronómetros; tiempos de frenado; y control de la temperatura, según corresponda.

Licadoras, mezcladoras y homogenizadoras

En la CO se debe verificar la uniformidad de las velocidades, así como los controles de tiempo y temperatura, si los hay.

Bombas (muestreadores de aire, bombas peristálticas, centrífugas y de vacío, diluidores automáticos)

En la CO es preciso comprobar las velocidades de flujo, extracción y caudal, así como la apertura y cierre de las válvulas, según corresponda, y los cronómetros, si los hay.

Grupo electrógeno (generador) de apoyo

En la CO hay que someter a prueba las alarmas, los indicadores de entrada y salida, las conexiones, los dispositivos registradores, el cargador de la batería, la operación automática y manual, los cronómetros, así como la respuesta ante un corte de corriente y el tiempo en que comienza a funcionar el grupo electrógeno.

Equipo de control de aire

La CO de las cabinas de bioseguridad (BSC), las campanas de flujo laminar (LFH), las campanas de extracción de gases, las estaciones portátiles de aire limpio, etc., deberá efectuarse en el momento de la instalación (certificación). Estas pruebas de certificación generalmente las efectúan contratistas especializados en las pruebas de las cabinas de bioseguridad. Por lo común, esta certificación incluye las siguientes pruebas: perfil de velocidad, detección de escapes en los filtros HEPA, puntos de alarma, características del flujo de aire determinadas mediante humo, intensidad de la luz UV, pérdida de electricidad, resistencia del circuito de tierra y pruebas de polaridad, así como recuento de partículas suspendidas en el aire. Cada campana deberá recertificarse en forma regular (cada año, cada seis meses, etc.), así como también cuando sea reparada o cambie de ubicación. (La CF de las cabinas biológicas instaladas en el área de producción formará parte del monitoreo ambiental de los cuartos limpios como unidad.)

Aparatos de medición

Por ejemplo, medidores de pH, medidores de conductividad, balanzas, etc.

Durante la certificación operativa habrá que someter a prueba las funciones de los conmutadores o teclados, pantalla, alarmas, respaldo mediante batería, exactitud, calibración, rapidez de respuesta y los controles, relojes y registros impresos de temperatura.

Aparato para la prueba de integridad de los filtros (para líquidos)

~~Los manómetros que se utilizan para determinar la integridad de los filtros (por ej., en las pruebas de flujo directo o mantenimiento de la presión) después de un uso crítico tendrán que probarse por comparación con aparatos medidores de presión certificados. Si se emplea un aparato de medición con punto de burbujeo, tendrán que evaluarse las funciones, los controles y las mediciones de presión.~~

Fermentador

Por lo general, la CO de un fermentador para cultivo celular continuo incluye lo siguiente: prueba de mantenimiento de la esterilidad de la cubierta, esterilización in situ (EIS), prueba de distribución de calor, pruebas de interrupción de corriente, pruebas de transferencia de datos, pruebas de alarmas, pruebas de condiciones ambientales, pruebas de seguridad del sistema de control; también hay que comprobar que funcionen correctamente los siguientes aspectos: la bomba de circulación controlada por termostato está fijada en la dirección correcta, operación del circuito de control de agitación (se estabiliza en un tiempo determinado cuando se fija un nuevo valor), operación del circuito de control de nivel/espuma, operación del circuito de control de pH, operación del circuito de control de aeración, operación del circuito de control de retropresión, operación del circuito de control de oxígeno disuelto, operación del circuito de control de alimentación y operación del circuito de control de temperatura.

12. Validación de procesos

Se entiende por proceso una serie de funciones y actividades mutuamente relacionadas en las que intervienen diversas acciones y equipos determinados, que está diseñado para producir un resultado definido. Para validar la reproducibilidad y consistencia de un proceso, el proceso definido completo se lleva a cabo utilizando equipos validados, de conformidad con el procedimiento establecido, por lo general tres veces como mínimo. El proceso tendrá que satisfacer en forma adecuada y uniforme todos los criterios de aceptación cada vez para que pueda considerarse un proceso validado. En muchos casos se aplican las denominadas “peores condiciones posibles” en la validación, a fin de comprobar que el proceso será aceptable en condiciones extremas. Hay ocasiones en que las peores condiciones posibles para un determinado sistema sólo pueden someterse a prueba realmente con el transcurso del tiempo, por lo que tendrán que evaluarse aplicando un programa riguroso de monitoreo a largo plazo.

He aquí algunos ejemplos de procesos que deben validarse en la fabricación de productos farmacéuticos:

- Limpieza
- Desinfección
- Fumigación
- Despirogenación
- Esterilización
- Llenado estéril
- Fermentación
- Producción a granel
- Purificación
- Llenado, tapado y sellado
- Liofilización

Cada una de estas categorías puede aplicarse a varios procesos distintos en la planta productora. Por ejemplo, el proceso de limpieza puede referirse a la limpieza del material de vidrio, la limpieza del establecimiento (suelos y paredes), limpieza de equipos como la limpieza in situ (LIS) o la limpieza en otros sitios (LOS), limpieza de vestimenta de trabajo, etc. La esterilización puede ser la esterilización in situ (EIS), esterilización del material de vidrio, esterilización de filtros, esterilización con vapor, esterilización con calor seco, etc.

Cada proceso a validar debe ser un proceso específico descrito claramente en la fórmula maestra o en un PON. Hay que dar los pormenores de todo el equipo, los parámetros de procesado y las especificaciones en cada etapa. Es preciso describir para cada equipo la identidad, los números de código, la construcción, la capacidad de operación y los límites efectivos de operación. Los parámetros de procesado de

todas las etapas se describirán con detalles suficientes para permitir la reproducibilidad completa del proceso cada vez que éste se efectúa: periodos de tiempo, valores de pH, volúmenes, temperaturas, mediciones, especificaciones, márgenes aceptables, etc. Es imprescindible definir los controles y pruebas, así como sus especificaciones. En cada etapa habrá que definir los perfiles de pureza de los procesos de producción. Para que un proceso pueda considerarse validado, tendrá que cumplir uniformemente todas las especificaciones en todas las etapas del procedimiento por lo menos en tres ocasiones consecutivas.

Es muy importante que se fijen por adelantado las especificaciones de un proceso sometido a validación. También es importante que durante el estudio de validación se cuente con todo el equipo necesario para medir todos los parámetros de procesamiento críticos cuyas especificaciones se han establecido.

Los estudios de validación de un proceso examinan éste en condiciones normales de operación, a fin de comprobar que está bajo control. Una vez que el proceso se ha validado, cabe esperar que siga bajo control, siempre y cuando no se produzcan modificaciones. Si se hacen modificaciones del proceso, si surgen problemas, o si se cambian los equipos o los sistemas que intervienen en el proceso, habrá que revalidar el proceso. Es frecuente que los estudios de validación exijan hacer más mediciones de las que son necesarias para el proceso ordinario. En la validación se debe comprobar la uniformidad del proceso y, por consiguiente, hay que evaluar la eficiencia y la eficacia de cada etapa para producir el resultado previsto.

El formulario siguiente describe los requisitos de un protocolo para la validación del proceso. (En esencia, este formulario corresponde a un PON titulado “cómo redactar un protocolo para la validación del proceso”.)

13. Formulario del protocolo de validación del proceso

Nombre del establecimiento _____ pág. _ de ____
Protocolo de validación N° _____ Validación del proceso
Título _____ _____
Protocolo redactado por _____
Aprobación departamental por _____ Fecha _____
Aprobación de GC por _____ Fecha _____
Objetivo: Determinar que el proceso funciona uniformemente según lo previsto, para lo cual el sistema se pone a funcionar de acuerdo con su cronograma y se registran toda la información y los datos pertinentes. Los resultados habrán de demostrar que el proceso cumple las especificaciones determinadas con anterioridad tanto en condiciones normales como, si corresponde, en las peores condiciones posibles.
Alcance Deberá efectuarse con ayuda de equipo validado, en la ubicación especificada y en locales validados. Si el equipo, los sistemas o el establecimiento son modificados o si se cambian los locales donde se lleva a cabo el proceso, o el proceso cambia de lugar, el proceso tendrá que ser revalidado después de efectuar y aprobar las cualificaciones de los sistemas, equipos y establecimiento, según corresponda.
Responsabilidad Las personas responsables del proceso realizarán la validación y registrarán la información. La persona responsable supervisará el estudio, comprobará que estén completos los registros y redactará el informe. Garantía de la calidad examinará y aprobará el protocolo y el informe de la validación del proceso.

Materiales, equipos, documentos

La fórmula maestra o los PON para las operaciones normales del proceso sometido a prueba (incluidos los formularios para el registro de datos, los formularios de registro de lotes, y los materiales y equipos necesarios).

PON: lista de FM

Los PON para las pruebas durante la fabricación y de control de la calidad efectuadas durante el proceso (pruebas validadas) (con inclusión de los formularios para el registro de datos y los materiales y equipos necesarios).

Lista de PON:

Los PON para las pruebas específicas del estudio de validación que se efectúa (pruebas validadas) (incluidos los formularios para el registro de datos y los materiales y equipos necesarios).

Lista de PON:

Procedimiento

Funcionamiento

Proceso: Ejecutar tres veces el proceso completo de acuerdo con los PON y registrar todos los datos necesarios.

Las desviaciones de los procedimientos se registrarán en los formularios para el registro de datos.

Pruebas analíticas: Efectuar las pruebas ordinarias asociadas con el proceso, en conformidad con el PON. Los resultados de las pruebas tendrán que ser aprobados por CC.

Evaluación

Anexar todos los formularios para el registro de datos y los gráficos.

Efectuar todos los cálculos y análisis estadísticos (determinados con anterioridad) necesarios.

Comparar con los criterios de aceptación.

Preparar el informe de desviaciones

(incluyendo la justificación de la aceptación y la repercusión sobre el proceso.)

Preparar un informe de validación del proceso

Éste debe incluir para cada ciclo de validación lo siguiente: fecha de inicio del estudio; fecha de finalización; observaciones efectuadas; problemas encontrados; integridad de la información recogida; resumen del informe de desviaciones de las pruebas; y los análisis estadísticos; concordancia de los resultados con los criterios de aceptación; ubicación de los datos originales; otra información pertinente al estudio.

Se formularán las conclusiones con respecto a la validez del proceso en cada ciclo individual y en los tres Ciclos consecutivos de validación.

Aprobación

Presentar el documento a GC para su examen y aprobación.

El proceso debe cumplir todas las especificaciones en tres ciclos consecutivos.

Protocolo de validación _____ Validación del proceso _____ pág. _ de ____
Título _____ Nombre del establecimiento _____

Cálculos y análisis estadísticos

Efectuado por: _____ **Fecha** _____

Verificado por: _____ **Fecha** _____

Protocolo de validación _____ Validación del proceso _____ pág. _ de _____
Título _____ Nombre del establecimiento _____

Criterios de aceptación comparados con los resultados de la prueba

Criterios	Resultados	Aprobado/rechazado
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Redactado por: _____ Fecha _____

Verificado por: _____ Fecha _____

Protocolo de validación _____ Validación del proceso _____ pág. _ de ____
Título _____ Nombre del establecimiento _____

Informe de desviaciones

Desviaciones:

Justificación de la aceptación:

Impactos sobre el proceso:

Supervisor: _____ **Fecha** _____

Protocolo de validación _____ Validación del proceso _____ pág. _ de ____
Título _____ Nombre del establecimiento _____

Informe de validación del proceso

Resultados:

Conclusiones:

Redactado por: _____ Fecha _____

Aprobación de GC por: _____ Fecha _____

14. Requerimientos típicos para el contenido de validaciones de proceso

Es imprescindible que, durante todos los estudios de validación de un proceso, éste se efectúe en el ambiente “real” en que tendrá lugar la producción. En otras palabras, todas las actividades periféricas normales asociadas con el proceso en cuestión deberán llevarse a cabo mientras se efectúa la validación (por ej., el número de empleados en el establecimiento, procedimientos de entrada y salida que se aplican, monitoreo ambiental y de personal realizado en las fechas prescritas, sistemas de aire funcionando según lo hacen para la fabricación regular, etc.)

Procesos de limpieza, fumigación y desinfección

La validación (o revalidación) de estos procesos incluye pruebas químicas y microbiológicas de muestras obtenidas en momentos y de sitios determinados con anterioridad dentro de un establecimiento, un sistema o un equipo.

Para la validación de ciertos procesos de limpieza, los equipos o las superficies pueden exponerse a un contaminante adecuado (por ej., solución de proteína, una cepa microbiana), luego se efectúa el proceso de acuerdo con los procedimientos y las especificaciones aprobados y finalmente se somete a prueba para demostrar la eficacia. La validación incluye la toma de muestras líquidas e hisopados para demostrar la presencia de productos residuales. Entre las pruebas que suelen efectuarse figuran las siguientes: pruebas de proteínas residuales, pruebas de endotoxinas, pruebas microbianas (carga biológica), pruebas químicas (incluyendo cloro y ácido fosfórico), niveles residuales de agentes limpiadores, pruebas de conductividad y pruebas de pH pertinentes con el proceso de limpieza analizado. Todas las pruebas analíticas habrán de validarse a su vez antes de utilizarse en la validación del proceso.

Al validar un proceso de limpieza, fumigación o desinfección, las dos consideraciones principales son qué cantidad del producto activo queda y qué cantidad residual del detergente o agente limpiador queda. Sin embargo, son muchas las pruebas que se pueden efectuar para detectar una gama de posibles contaminantes; entre ellas cabe mencionar las siguientes: presencia de microbios, presencia de excipientes, contaminación por endotoxinas, contaminación por partículas, agentes desinfectantes, lubricantes, polvo ambiental, contaminación relacionada con el equipo y agua de enjuague residual. Se deben tener en cuenta las peores condiciones posibles. Por ejemplo, si el agente limpiador residual no se distribuye uniformemente en la superficie de prueba, habrá que escoger con cuidado los puntos de prueba.

(Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación. Primera parte: Procedimientos de operación normalizados y fórmulas maestras incluye información sobre los requisitos generales en cuanto al contenido de los PON para procesos de limpieza.)

Esterilización

Filtración estéril de soluciones: La validación de este proceso deberá incluir un desafío microbiano que someta a prueba el filtro y al mismo tiempo simule el microorganismo más pequeño que pueda presentarse durante la producción. Una vez que se ha validado el proceso de filtración, es importante comprobar que todos los filtros de repuesto operen al mismo nivel. Esto puede lograrse si se efectúan al mismo tiempo las pruebas de integridad y eficiencia de los filtros.

Equipos: La validación de los materiales que se esterilizan en el autoclave o el horno está incluida en la certificación funcional. La esterilización in situ forma parte de la descripción del proceso de limpieza descrito en párrafos anteriores.

Proceso de despirogenación

La validación o revalidación de un proceso de despirogenación (calor seco, cromatografía en columnas, otros) incluiría la validación de los límites de detección y la cuantificación de la valoración de endotoxinas, la adición de endotoxinas conocidas a las muestras, la ejecución del proceso de despirogenación según los procedimientos aprobados y el sometimiento a prueba de muestras en busca de endotoxinas residuales. El proceso en su totalidad habrá de someterse a prueba por lo menos tres veces para estar seguro de que destruye adecuadamente las endotoxinas y cumple las especificaciones requeridas (por lo común, la reducción del contenido de endotoxinas equivalente a tres unidades logarítmicas).

Llenado estéril

El proceso de llenado estéril se somete a prueba para ver si mantiene las condiciones asépticas; para tal efecto, el proceso de llenado se efectúa usando un medio nutritivo microbiológico que favorezca fácilmente el crecimiento de bacterias y hongos. El proceso de llenado se ejecuta a escala completa según la fórmula maestra al menos para un tamaño de llenado (las peores condiciones posibles en cuanto a un volumen de gran tamaño y al número de viales). Durante el proceso se monitorea el establecimiento y el sistema y se registran los datos. Los viales llenos se incuban, se observan y se someten a prueba para descartar la contaminación mediante la prueba de esterilidad validada. Para que el proceso se considere validado deberá permanecer estéril durante tres ciclos consecutivos.

Generalmente, el envase que contiene el medio de cultivo se incuba durante 14 días o más a una temperatura de aproximadamente 25 a 35 °C. El llenado con medio de cultivo generalmente se efectúa dos veces al año por cada turno y para cada línea de llenado/cierre, pero esto dependerá de la frecuencia requerida por el organismo regulador. El tamaño de la tanda será lo bastante grande para detectar niveles bajos de contaminación (p. ej., para una tasa de contaminación de 1/1000, se necesitan 3000 viales para alcanzar una confianza del 95%). En el apéndice 5 se incluye el protocolo de validación del llenado de uno de los fabricantes de vacuna que colaboraron en la preparación de la presente guía.

Fermentación simulada

La realización a escala industrial de un proceso de fermentación representativo se efectúa con la finalidad de permitir la validación de las partes del proceso en las que intervienen conexiones, muestreos, adición de nutrientes, etc. El fermentador se prepara y se pone en marcha en un proceso simulado con medios nutritivos sin inocular. Se deben seguir los procedimientos prescritos por la fórmula maestra en todo el proceso de fermentación. Es preciso lograr tres ciclos consecutivos satisfactorios en cada etapa, a fin de lograr la validación y demostrar que las manipulaciones efectuadas durante el proceso efectivo de fermentación están bajo control.

Procesos de producción (fermentación, producción a granel, purificación, llenado, liofilización)

El proceso completo para cada proceso de lote definido deberá ejecutarse según la fórmula maestra aprobada, con inclusión de todas las materias primas, personal, preparativos de los equipos y el establecimiento, pruebas durante la fabricación y procesado hasta las pruebas finales del lote. Además, habrá que monitorear todos los sistemas del establecimiento (agua, vapor, autoclaves, monitoreo ambiental, etc.) según el esquema establecido. Es necesario producir tres lotes consecutivos y el establecimiento, los equipos, los sistemas de apoyo, las especificaciones del producto y el proceso que se valida deben ser aprobados en todos los pasos.

15. Validación de valoraciones analíticas

La validación de valoraciones (ensayos) analíticas es el proceso por el cual se establecen una o varias de las siguientes propiedades del tipo de valoración correspondiente: exactitud, precisión, linealidad, intervalo, límite de detección, límites de cuantificación, especificidad y robustez. Los métodos fisicoquímicos tienen límites definidos aceptados para estos parámetros de prueba (36). Los bioensayos tienen resultados mucho más variables y a menudo utilizan también animales y células que por sí mismos son variables, y pueden tener límites de aceptación amplios. La siguiente exposición se limita a bioensayos.

Bioensayos

Existen tres categorías generales de bioensayos de uso común en el caso de los productos biológicos: valoraciones por fijación, valoraciones a base de células y valoraciones en animales. Algunas valoraciones complejas abarcan varias de estas categorías.

Las valoraciones por fijación se basan en el enlace de dos o más moléculas. Los inmunoensayos son un ejemplo de este tipo. Las valoraciones por fijación se utilizan para monitorear una molécula durante la purificación y para validar los métodos de limpieza. En general las valoraciones por fijación no se consideran aceptables para determinar la potencia, ya que la presencia de una molécula, revelada por su interacción de enlace, no es necesariamente un indicio de actividad.

Las pruebas con células son aquellas en que el producto provoca una respuesta cuantificable en determinadas células: aglomeración de células, lisis celular, fusión celular o generación de una sustancia química específica y detectable. Estas pruebas suelen presentar más variabilidad que las valoraciones por fijación y se deben efectuar cuidadosamente para lograr resultados consistentes. Las pruebas con células a menudo se utilizan para ensayos de potencia. Las valoraciones en animales son más difíciles y exigen el cuidado, mantenimiento y manipulación de animales. Exigen mucho tiempo y presentan gran variabilidad. La respuesta biológica de una especie adecuada a un fármaco activo se compara con la respuesta a un producto de referencia o con la respuesta de controles no inoculados como medida de la actividad. Estas valoraciones se utilizan en determinaciones de pirógenos, pruebas de inocuidad y de potencia. A causa de su costo elevado, del gran número de animales utilizados, del tiempo que requieren y de su variabilidad, el uso de animales para determinar la potencia suele reservarse para la liberación del producto final.

Por lo general, las valoraciones por fijación presentan una variabilidad (imprecisión) de un 5-20%. Las pruebas con células y las realizadas con animales pueden presentar una variabilidad superior al 50%.

Dependiendo del uso del ensayo, durante la validación habrá que medir diferentes parámetros. La OMS, varios organismos normativos y las farmacopeas han publicado información sobre la validación de procedimientos analíticos (4, 7, 18, 33, 34, 36, 38).

La **exactitud** es el grado de concordancia entre el valor real del fármaco y el valor medido. Para medir la exactitud se efectúan estudios de picos de adición y recuperación de cantidades conocidas: se agrega una muestra conocida a los excipientes y el valor real del medicamento se compara con el valor determinado mediante la valoración. La exactitud se expresa como el desvío o el error porcentual entre el valor observado y el valor verdadero (valor experimental / valor real \times 100%). En el caso de los productos biológicos, a menudo no es posible determinar la exactitud porque no se cuenta con patrones puros. Para dichos productos suele efectuarse una comparación con un producto de referencia que se procesa en paralelo en la misma prueba. La aceptabilidad de los resultados se establece en función de las especificaciones del valor de referencia real o de las especificaciones del cociente entre el valor de la muestra y el valor de la referencia.

La **precisión** es el grado de concordancia entre los valores obtenidos en una valoración. Se expresa como el coeficiente de variación (CV%). El coeficiente de variación es el cociente entre la desviación estándar de los valores del ensayo y la concentración del analito. Se pueden medir varios tipos de precisión: intra-ensayo (repetibilidad), que es el CV% de determinaciones múltiples de una sola muestra en una sola tanda de pruebas; inter-ensayo (también llamada precisión intermedia), que se expresa como el CV% de determinaciones múltiples de una sola muestra, controles y reactivos analizados en varias tandas de ensayos realizados en el mismo laboratorio; por último, la reproducibilidad, que es la precisión entre distintos laboratorios, se suele determinar con motivo de estudios en colaboración y no tiene importancia directa para la validación de ensayos en una planta productora.

La **robustez** es la capacidad de una prueba de no ser afectada por cambios deliberados en diversos parámetros del método y constituye un indicio de su confiabilidad en las condiciones de ensayo normales. Las variaciones pueden estar en la temperatura o la humedad del cuarto o la incubadora, en los tiempos de incubación, en el pH (dentro de un pequeño margen) de un reactivo, etc. La exactitud y la precisión u otro parámetro de la valoración se pueden medir en cada una de esas condiciones para determinar qué variaciones son toleradas en las condiciones de ensayo.

Por **linealidad** se entiende la capacidad de una prueba de generar resultados directamente proporcionales a la concentración del analito en la muestra. El valor de este parámetro determinará el intervalo de la valoración analítica. Puede expresarse como la pendiente de la línea de regresión y su varianza o como el coeficiente de determinación (R^2) y el coeficiente de correlación (R).

El **intervalo** es una medida de la concentración más elevada de analito susceptible de ser medida con exactitud y precisión aceptables. Constituye el límite superior de la determinación de linealidad. Si la relación entre respuesta y concentración no es lineal, el intervalo puede calcularse mediante una curva de calibración.

La **selectividad** (también llamada especificidad) es la capacidad de una valoración analítica para medir el analito en una muestra en presencia de otros componentes previsibles en el producto. Este parámetro se determina para las pruebas de identidad, pruebas de contenido o potencia y pruebas de pureza, para asegurar que la prueba permite establecer con exactitud la identidad, la potencia o la pureza de un producto. La selectividad (especificidad), de manera análoga a la exactitud, se expresa como el desvío o el error porcentual entre el valor medido y el valor conocido.

El **límite de detección (LDD)** es la cantidad más baja de analito que puede detectarse, pero no necesariamente cuantificarse como una concentración o cantidad exacta.

El **límite de cuantificación (LDC)** es la cantidad más baja de analito que puede medirse cuantitativamente en una muestra con exactitud y precisión aceptable. El LDC es un parámetro para las pruebas que miden la presencia de impurezas en un medicamento.

El siguiente cuadro está basado en el documento de la OMS sobre validación de pruebas analíticas (38).

Parámetros funcionales importantes para validar diferentes tipos de procedimientos analíticos					
Parámetro	Identidad	Impurezas		Potencia	Composición-
		Cuantificación	Límites		
Exactitud		+		+	+
Precisión		+		+	+
Robustez	+	+	+	+	+
Linealidad e intervalo		+		+	+
Selectividad (especificidad)	+	+	+	+	+
Límite de detección	+		+		
Límite de cuantificación		+			

(2-02)

Además de los parámetros antes mencionados, que son comunes tanto a las pruebas fisicoquímicas como a los bioensayos, se ha sugerido en varias ocasiones (16, 21) que hay otras mediciones igualmente importantes en el caso de los bioensayos, debido a su duración y complejidad y al almacenamiento prolongado de las muestras, los controles y los patrones biológicos. Esas medidas son las siguientes: la **prueba de principio/final**, que determina si los parámetros de las primeras muestras analizadas en una prueba de gran magnitud coinciden con los de las muestras ulteriores (porque se han preparado en un momento diferente en comparación con los testigos); la **estabilidad de congelación-descongelación**, la cual utiliza muestras y testigos que se han congelado y descongelado repetidamente para determinar posibles efectos del almacenamiento en el congelador sobre los resultados de la prueba; y finalmente la **precisión de lote a lote**, que mide la precisión de una prueba con diferentes lotes de líneas celulares, de suero o de otros componentes muy variables de la prueba. Esta última es una prueba importante de la precisión de las pruebas de potencia.

Se dan a continuación algunas recomendaciones para realizar bioensayos (16, 21)

Exactitud

En algunas pruebas biológicas resulta imposible, debido a la carencia de muestras puras. Puede no ser necesaria si la sensibilidad y la especificidad del método son satisfactorias.

Sólo para los inmunoensayos:

Objetivo: determinar la capacidad del ensayo para medir el valor previsto.

Procedimiento:

Use como mínimo tres concentraciones detectables conocidas en la solución del excipiente.

Prepare dos muestras de cada concentración.

Someta a prueba las seis muestras por triplicado en una corrida.

Compare el valor esperado vs. promedio de valores obtenidos.

Calcule el porcentaje de recuperación = desvío.

Precisión

a) Intra-ensayo

Objetivo: Determinar la precisión (CV) de una muestra homogénea en diversos puntos de la curva de una sola prueba.

Procedimiento:

Prepare tres diluciones de la muestra (concentraciones alta, mediana y baja dentro del intervalo).

Someta a prueba 10 replicados de cada dilución de la muestra.

Calcule el promedio y la desviación estándar para cada punto sobre la curva.

Calcule el CV para cada punto sobre la curva.

b) Inter-ensayos

Objetivo: Determinar la precisión (CV) de una muestra homogénea en varios puntos de la curva entre distintas valoraciones.

Procedimiento:

Prepare tres diluciones de la muestra (concentraciones alta, mediana y baja dentro del intervalo).

Someta a prueba por triplicado cada dilución de la muestra en tres valoraciones diferentes, como sigue:

En días distintos.

Con lotes distintos de los reactivos del ensayo.

Con laborantes distintos.

Calcule el promedio y la desviación estándar de cada punto sobre la curva para cada prueba.

Calcule el CV para cada punto sobre la curva entre tandas de ensayos.

Límite de detección

Cuando se trata de un bioensayo, el LDD es la concentración mínima de una sustancia que genera una respuesta uniforme mayor que el valor de base de la prueba. Las respuestas equivalentes al doble o el triple de la desviación estándar del valor de base se consideran límites satisfactorios (4, 16, 21)

Ejemplo para un inmunoensayo en que se mida la densidad óptica (DO) de muestras.

Objetivo: Determinar el valor de tres desviaciones estándar por encima del valor de base.

Procedimiento:

Prepare una concentración estándar del producto en la solución apropiada.

Prepare una solución blanco sin ninguna muestra (concentración 0).

Realice el inmunoensayo por duplicado al menos tres veces, de conformidad con el PON.

Mida los valores de DO de la muestra y el blanco.

Calcule la DO promedio de la muestra y del blanco.

Calcule la desviación estándar del blanco.

Calcule el LDD mediante la siguiente operación:

$(3 \times \text{desviación estándar del blanco})$
(DO de la muestra/concentración de la muestra)

Linealidad e intervalo

Objetivo: medir el grado de proximidad de las observaciones a una línea recta.

Procedimiento:

Determinar el coeficiente de correlación (R) de las diluciones a lo largo del presunto intervalo de la valoración.

Prepare de seis a ocho diluciones de la muestra dentro del intervalo considerado.

Analice cada dilución por triplicado en tres tandas.

Anote los valores previstos, los valores efectivos y los porcentajes de recuperación de cada tanda.

Analice cada conjunto de diluciones como una curva lineal y calcule el R de cada valoración.

Opción:

Calcule la exactitud y la precisión en cada dilución.

El intervalo queda delimitado por las concentraciones superior e inferior con que se hayan obtenido una exactitud y una precisión satisfactorias.

Si el estudio de validación de una prueba analítica está bien planificado, debe poderse diseñar el protocolo para considerar muchos de los parámetros en una sola serie de pruebas, por ejemplo: selectividad (especificidad), linealidad, intervalo, exactitud y precisión para una prueba de potencia.

16. Formulario de un protocolo de validación de un ensayo analítico

Nombre del establecimiento _____ pág. _ de _
Protocolo de validación N° _____ Validación de una valoración analítica
Título _____ _____
Protocolo redactado por _____
Aprobación departamental por _____ Fecha _____
Aprobación de GC por _____ Fecha _____
Objetivo Demostrar mediante un estudio de laboratorio que las características funcionales de una prueba la hacen adecuada para la aplicación analítica prevista. Registrar la información y los datos necesarios para establecer las especificaciones de operatividad de la valoración.
Alcance Debe efectuarse con los ensayos nuevos o con los ensayos actualmente utilizados cuando se hagan cambios del equipo, el procedimiento, las condiciones de laboratorio, el personal técnico, los reactivos, las materias primas, los materiales de referencia, los patrones, los testigos, etc. Todo el equipo utilizado habrá de validarse antes de realizar la validación de una valoración analítica.

Protocolo de validación _____ Título _____	Validación del ensayo _____ Nombre del establecimiento _____	pág. _ de ____
<p>Responsabilidad</p> <p>La persona capacitada que tiene a su cargo efectuar la prueba analítica realizará el estudio de validación y registrará la información.</p> <p>El supervisor planificará el estudio, redactará el protocolo, supervisará la operatividad y comprobará la integridad de los registros.</p> <p>GC examinará y aprobará el protocolo antes del estudio de validación, y examinará y aprobará los datos del informe de validación.</p>		
<p>Materiales, equipos, documentos</p> <p>PON y formularios de registro de datos para la valoración sometida a prueba.</p> <p>Los materiales y el equipo que se describan en el PON.</p> <p>Remisión a los documentos donde se compruebe que el equipo que va a usarse está validado y calibrado.</p>		
<p>Procedimiento</p> <p>Ejecución</p> <p style="padding-left: 40px;">Especifique las condiciones para la ejecución de la prueba, y los análisis que se harán de los datos recogidos, así como los criterios de aceptación que deberán llenarse. (Se necesitan diferentes tipos de estudios de validación para diferentes tipos de pruebas analíticas.)</p> <p>Evaluación</p> <p style="padding-left: 40px;">Adjunte todos los formularios para el registro de datos y los gráficos.</p> <p style="padding-left: 40px;">Efectúe todos los cálculos y análisis estadísticos determinados con anterioridad.</p> <p style="padding-left: 40px;">Compare los datos con los criterios de aceptación.</p> <p>Prepare el informe de desviaciones</p> <p style="padding-left: 40px;">(incluida la justificación y la repercusión sobre la validez del ensayo.)</p>		

Procedimiento (continuación)

Prepare el informe de validación de la valoración analítica.

Este documento debe incluir lo siguiente: fecha de inicio del estudio; fecha de finalización; observaciones efectuadas; problemas identificados; integridad de la información reunida; resumen del informe de desviaciones; resultados de las pruebas y los análisis estadísticos; si los resultados de cada tanda de la valoración satisfacen los criterios de aceptación; si la variación entre las repeticiones de la valoración cumplen los criterios especificados; ubicación de los datos originales; y otra información pertinente al estudio.

Se formularán conclusiones con respecto a la validez de la valoración para los resultados individuales y para las repeticiones.

Aprobación

Presente el informe de validación de una valoración analítica a GC para su evaluación y aprobación.

Protocolo de validación _____ Validación del ensayo _____ pág. _ de ____
Título _____ Nombre del establecimiento _____

Cálculos y análisis estadísticos

Efectuado por: _____ Fecha _____

Verificado por: _____ Fecha _____

Protocolo de validación _____ Validación del ensayo _____ pág. _ de ____
Título _____ Nombre del establecimiento _____

Criterios de aceptación vs. los resultados de la prueba

Criterios	Resultados	Aprobado/rechazado
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Efectuado por: _____ **Fecha** _____

Verificado por: _____ **Fecha** _____

Protocolo de validación _____ Validación del ensayo _____ pág. _ de ____
Título _____ Nombre del establecimiento _____

Informe de desviaciones

Desviaciones:

Justificación de la aceptación:

Impacto sobre el proceso:

Redactado por: _____ Fecha _____

Protocolo de validación _____ Validación del ensayo _____ pág. _ de ____
Título _____ Nombre del establecimiento _____

Informe de validación del ensayo

Resultados:

Conclusiones:

Redactado por: _____ Fecha _____

Aprobación de GC por: _____ Fecha _____

17. Otros tipos de datos de validación

17.1 Validación concurrente

La validación concurrente está basada en los datos recogidos durante la ejecución efectiva de un proceso que ya se ha implementado en una planta de producción. En esta situación, los datos de validación se reúnen durante varios ciclos del proceso continuo y se evalúan para determinar si éste es válido. Se debe redactar un protocolo para definir la información que ha de recogerse y evaluarse. Este método puede ser adecuado para los fabricantes que llevan mucho tiempo establecidos y que tienen un proceso de fabricación bien controlado.

17.2 Validación retrospectiva

Si un producto se ha venido produciendo por largo tiempo pero no se ha validado de conformidad con un protocolo prospectivo, en algunos casos puede efectuarse una validación retrospectiva cuando la validación concurrente no constituye una opción realista (por ejemplo si existe vacuna a granel almacenada durante varios años, o si puede contarse con establecimientos empleados en una campaña distinta). Es posible examinar y analizar evaluaciones del producto y de los procesos de fabricación y de prueba para demostrar la uniformidad e integridad de los procedimientos y procesos. Generalmente esta forma de validación no se acepta por varios motivos: la falta de protocolos de validación suele indicar falta de documentación, y con frecuencia los datos corresponden únicamente a la indicación de aprobado o rechazado, lo que no permite efectuar análisis estadísticos basados en datos numéricos. Además, el análisis retrospectivo sólo se puede practicar con un sistema, equipo o proceso que no se haya sometido a ninguna revisión, reparación o modificación; por consiguiente, a menos que estos cambios estén bien documentados, no se sabrá qué periodos pueden analizarse retrospectivamente. Esto se aplica igualmente a cambios que en su momento pudieron parecer menores, y sobre los efectos de los cuales no pudo hacerse un análisis específico por falta de una evaluación de la GC y de un plan maestro de validación.

En lo que respecta a las pruebas analíticas, es posible analizar retrospectivamente los valores de referencia y testigos de muchas pruebas cuando están bien documentados los números de lote y cualquier cambio que afecte a los parámetros de prueba, los operadores o el equipo. Si se cuenta con datos suficientes, se puede practicar la validación retrospectiva de una valoración analítica.

17.3 Validaciones a escala de laboratorio y a escala piloto

La validación de ciertos procesos de producción no siempre puede efectuarse en la planta de producción. Un ejemplo es la validación de la eliminación de impurezas en cada uno de los pasos de purificación de un proceso. No es aceptable añadir grandes concentraciones de impurezas inadmisibles conocidas (endotoxinas, ADN, proteínas indeseables, bacterias y virus contaminantes) al proceso para demostrar la purificación las elimina o inactiva. Estos estudios de validación se realizan en laboratorios a una escala más reducida que procura reproducir el proceso industrial. La escala piloto es una escala intermedia que a veces se usa para determinar la validez de procesos nuevos o modificados, antes de emprender las operaciones a escala industrial. Para que los estudios de validación a escala de laboratorio y a escala piloto puedan aceptarse como prueba de la validez del proceso a escala industrial, es preciso demostrar que se han hecho cálculos a escala menor de todos los parámetros críticos del proceso: tiempos, temperaturas, cantidades, dimensiones de las columnas, velocidades de flujo, presiones, etc.

Apéndice 1:

Documentos necesarios

Protocolos de validación

Se presenta a continuación una lista completa de equipo, sistemas, procesos y procedimientos que deben validarse. No todos serán necesarios en todos los establecimientos, y su empleo dependerá del proceso de fabricación de que se trate.

A. Sistemas de evacuación de desechos

1. Sistemas de alcantarillado doméstico
2. Sistemas de desagüe de procesos
3. Sistemas de residuos peligrosos
4. Sistemas de eliminación de residuos sólidos
5. Sistemas de emisiones peligrosas

B. Sistemas de aeración (CI/CO/CF)

1. Sistema de calefacción
2. Sistema de ventilación
3. Sistema de acondicionamiento del aire
4. Sistemas de filtración del aire
5. Cámaras de bioseguridad
6. Campanas de flujo laminar
7. Campanas de vapores químicos

C. Sistemas de agua (CI/CO/CF)

1. Agua purificada
2. Agua para inyección (API)
3. Fuente de agua potable

D. Sistemas de vapor (CI/CO/CF)

1. Vapor de planta (vapor bruto)
2. Vapor limpio

E. Sistemas de enfriamiento (CI/CO/CF)

1. Enfriadores
2. Torres de refrigeración

F. Sistemas de gases (CI/CO/CF)

1. Aire comprimido
 - a. Estéril
 - b. No estéril
 - c. Aire para instrumentos
 - d. Aire industrial
 - e. Aire purificado (usado para fermentaciones)
2. Sistema de nitrógeno
 - a. Estéril
 - b. No estéril
3. Otros gases
 - a. Oxígeno
 - b. CO₂

G. Sistema eléctrico (CI/CO)

1. Instalación eléctrica ordinaria
2. Energía eléctrica de emergencia
3. Energía eléctrica de apoyo

H. Equipo (CI/CO)

1. Producción
2. Laboratorio de control de la calidad

I. Esterilización

1. Esterilización con vapor (autoclave) (CI/CO/CF)
 - a. Esterilizador para la preparación de componentes
 - b. Esterilizador terminal
 - c. Esterilizador de laboratorio
2. Esterilización con calor seco/despirogenación (CI/CO/CF)
 - a. Túneles
 - b. Hornos
3. Proceso de filtración terminal
4. Esterilización con gas (CI/CO/CF)
 - a. Esterilizadores de EtO
5. Radiaciones

J. Procesos de limpieza

1. Proceso de limpieza in situ (LIS)
 - a. Aséptico
 - b. No aséptico
2. Proceso de esterilización in situ (EIS)
3. Procesos de limpieza del establecimiento
 - a. Equipos
 - b. Áreas limpias
 - c. Áreas asépticas
 - d. Desinfección
 - e. Lavado de ropa de trabajo
 - f. Limpieza general del edificio (personal de limpieza)

K. Equipo para la preparación de componentes

1. Equipo de lavado de los envases (CI/CO/CF)
 - a. Manual
 - b. Semiautomático (controladores programables)
 - c. Automático (controlado por computadora)
2. Equipo para el lavado de los cierres (CI/CO/CF)
 - a. Manual
 - b. Semiautomático (controladores programables)
 - c. Automático (controlado por computadora)
3. Procesos de lavado, despirogenación y esterilización

L. Preparación de soluciones asépticas

1. Proceso de fabricación de soluciones
2. Proceso de filtración de soluciones

M. Llenado estéril (aséptico o con esterilización terminal)

1. Llenado de soluciones
 - a. Manual
 - b. Automático
2. Liofilización
3. Sellado de envases
 - a. Colocación manual de tapones en los viales
 - b. Colocación automática de tapones en los viales
 - c. Sellado de ampollas
4. Colocación de cubiertas de envases

N. Acabado

1. Proceso de etiquetado
 - a. Manual
 - b. Semiautomático
 - c. Automático
2. Proceso de embalado

O. Proceso de fabricación

1. Fermentación
 - a. Fermentación de la semilla
 - b. Fermentación
 - c. Separación de células
2. Crecimiento de células
 - a. Reactor
 - b. Botella giratoria (frascos *roller*)
3. Preparación de tampones
 - a. Pesaje del tampón
 - b. Preparación del tampón
 - i. Filtración estéril
 - ii Esterilización
 - c. Almacenamiento de tampones
4. Purificación
 - a. Paso 1 de la purificación
 - b. Pasos 2, 3, etc. de la purificación
 - c. Paso final de la purificación
5. Liofilización del producto a granel

P. Operaciones de almacenamiento/depósito (almacenamiento, mantenimiento, distribución)

1. Entradas/recepción
2. Depósito
3. Almacenamiento durante la fabricación
4. Almacenamiento de productos acabados aprobados
5. Salida/distribución/envío

Q. Métodos analíticos

1. Materias primas
2. Productos usados durante la fabricación
3. Productos intermedios
4. Producto acabado

R. Otros

1. Validación del contratista (fabricación externa)
2. Validación del vendedor/auditoría del proveedor
3. Animales
 - a. Proceso de cuidado y manejo de animales
 - b. Validación del proveedor (auditoría)

Apéndice 2: Lista de protocolos de validación de tres fabricantes de vacunas

Los títulos de los protocolos de validación que se enumeran en las siguientes páginas han sido facilitados por los colaboradores de este proyecto. Esta lista se reproduce como un apéndice a la presente guía para dar ejemplos de la cantidad y diversidad de los protocolos necesarios para la producción y la puesta a prueba de vacunas. Se presentan en el orden en que fueron proporcionados por el fabricante.

Laboratorios de Productos Biológicos para la Salud Pública de Massachusetts, Jamaica Plain, Massachusetts (MPHBL)

Documentos de validación y calibración de los MPHBL relacionados con la vacuna triple DPT

Calibración de los termocuplas de la lavadora de jaulas
Certificación de la instalación de autoclaves
Certificación operativa de autoclaves
Calibración de los registradores Partlow IV de una pluma
Certificación de la instalación del sistema de agua de alimentación del destilador
Certificación operativa del sistema de agua de alimentación del destilador
Validación del sistema de agua de alimentación del destilador
Certificación de la instalación del destilador Finn-Aqua
Certificación operativa del destilador Finn-Aqua
Certificación de la instalación del sistema de distribución de agua para inyección (API)
Certificación operativa del sistema de distribución de API
Validación del destilador Finn-Aqua y del sistema de distribución de API
Validación del sistema de agua destilada Foxboro: cambio a la utilización de agua del circuito de abastecimiento de API
Supervisión de la instalación del sistema Chromalox y del tanque de descongelación
Certificación operativa de la extensión del circuito de API para la renovación de vacunas de 1995
Certificación operativa y funcional del sistema de API fría
Certificación de la instalación, adición del segundo tanque de API
Certificación operativa y funcional, adición del segundo tanque de API
Certificación operativa de los sistemas de CVAA para la renovación del establecimiento de vacunas en 1995
Certificación de la instalación de las cámaras frigoríficas clasificadas y sin clasificar
Certificación operativa de todas las cámaras frigoríficas
Certificación de la instalación de incubadores
Certificación operativa de incubadores
Certificación de la instalación de las cabinas de clase 100 y las campanas de gases
Certificación operativa de las cabinas de clase 100 y de las campanas para gases
Certificación de la instalación de refrigeradores y congeladores
Certificación operativa de refrigeradores y congeladores
Certificación de la instalación del sistema de monitoreo ambiental Met-One

Certificación de la instalación del sistema de vapor limpio
Certificación operativa del sistema de vapor limpio
Certificación de la instalación del sistema de aire comprimido
Certificación operativa del sistema de aire comprimido
CI de tablero principal de alarma de Llenado y Distribución
CO del tablero de alarma principal de Llenado y Distribución
Validación de la limpieza del equipo de llenado
Plan maestro de validación del establecimiento de vacunas
CF de cámaras frigoríficas sin clasificar, refrigeradores, congeladores e incubadoras
CF de las cámaras de bioseguridad y las campanas de flujo laminar
CF de los sistemas de CVAA
Validación del proceso de purificación de toxoides
Certificación funcional del circuito de API caliente para la renovación del establecimiento de vacunas
Certificación funcional y validación del proceso de la centrifuga Sorvall (laboratorios de purificación de toxoides)
Calibración de higrómetros
Calibración de medidores sanitarios
Calibración del muestreador de aire viable RCS (Biotest)
Validación y monitoreo de la preparación del material de vidrio
Plan de validación de los sistemas computadorizados en los MPHBL
CO del gerente de calibraciones
Validación del proceso de transferencia del producto a granel a Llenado
Normalización anual de la antitoxina diftérica floculante
Procedimiento de validación para la filtración de los cultivos de difteria
Validación del procedimiento de la prueba de floculación
Validación del proceso de purificación con sulfato de amonio
Equipo NIST
Validación de los procesos de limpieza utilizando hisopos
Calibración trimestral de cámaras frigoríficas, incubadoras y baños de agua
Calibración de manómetros
Requisitos de las valoraciones de validación en CC
Pruebas de CC del caldo de soya tripticasa para la validación de llenados de caldo
Limpieza y validación de la limpieza del material de vidrio
Normalización de termómetros

Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, establecimiento de producción de vacuna antiamarilica, Brasil

Protocolos de validación relacionados con la producción de la vacuna antiamarilica (en etapas de revisión)

Protocolos de validación del aire caliente
Protocolo de validación del túnel de esterilización con aire caliente
Protocolo de validación de la campana de flujo laminar
Protocolo de validación de autoclaves
Calibración del medidor de pH
Calibración de balanzas
Calibración de manómetros
Calibración de termocuplas para fines de validación

Gerencia General de Biológicos y Reactivos, México, D.F.

Documentación para la validación de la vacuna triple DTP (en curso)

- Guía de documentos de validación
- Plan maestro
- Plan maestro para cada sistema o proceso
- Requisitos y normas de PAFa (fundamento lógico de la validación)
- Procedimientos de validación
- Criterios de aceptación y especificaciones
- Procedimientos de prueba
- Programa de calibración y mantenimiento preventivo
- Protocolo
- CI
- CO
- CF

Apéndice 3: Referencias

- 1) Agalloco, J., "Points to Consider"» in the Validation of Equipment Cleaning Procedimientos, Volume 46, No. 5, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Sept\Oct 1992, pp. 163-168
- 2) Austin P.R., Design and Operation of Pharmaceutical Bio-cleanrooms and Aseptic Areas. Contamination Control Seminars, Michigan, 1994
- 3) Australia. Therapeutic Goods Administration, Australian Code of Good Manufacturing Practice For Therapeutic Goods-Medicinal Products, August 1990
- 4) Canada, Drugs Directorate Guidelines. Acceptable Methods. Health Protection Branch, Health Canada, 1994
- 5) Canada, Drugs Directorate Guidelines. Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines, Consultation Draft Fourth Edition. Health Protection Branch, Health Canada, 1995
- 6) Chapman K.G., Fields T.J., Smith B.C., "Q.C." Pharmaceutical Technology, January 1996, pp. 74-79
- 7) Commission of the European Communities. Analytical Validation (July 1989). Guidelines on the Quality, Safety and Efficacy of Medicinal Products for Human Use, The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Volume III (addendum July 1990)
- 8) Commission of the European Communities. Development Pharmaceutics and Process Validation (April 1988). Guidelines on the Quality, Safety and Efficacy of Medicinal Products for Human Use, The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Volume III, 1988
- 9) Commission of the European Communities. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Volume IV, Jan 1992
- 10) Commission of the European Communities. Stability Tests on Active Ingredients and Finished Products (July 1988). Guidelines on the Quality, Safety and Efficacy of Medicinal Products for Human Use, The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Volume III, 1988
- 11) DeSain C., Documentation Basics That Support Good Manufacturing Practices. Advanstar Communications, OH, 1993 (se obtiene de Interpharm Press)
- 12) DeSain C., Master Method Validation Protocols, Documentation Basics, BioPharm, June 1992

-
- 13) Green C., Cleaning Validation Programs: How to Get Started. Volume 1, Number 1, Journal of Validation Technology, Oct/Nov 1994, pp. 46-51
 - 14) Guide to Inspections of Validation of Cleaning Processes, Interpharm, July 1993
 - 15) Guideline for Good Manufacturing Practice in Egypt, Faculty of Pharmacy, Cairo University, Central Administration of Pharmacy, WHO, 1994
 - 16) Institute for Applied Pharmaceutical Sciences. Division of Center of Professional Advancement. Quality Assurance and Control for Biotechnology, Feb. 1994
 - 17) Institute of Environmental Sciences. Testing Cleanrooms, Contamination Control Recommended Practice 006.2, IES-RP-CC006.2,
 - 18) International Organization for Standardization. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results: ISO 5725-1, ISO 5725-2, ISO 5725-3, ISO 5725-4, ISO 5725-6, Ginebra, 1994
 - 19) Lanese J., A Model Standard Operating Procedure for Validation, The Documentation Department. Vol 1, Number 4, Journal of Validation Technology, August 1995, pp. 60-77
 - 20) Levchuk J.W., Good Validation Practices: FDA Issues. Volume 48, No. 5, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Sept-Oct 1994, pp. 221-223
 - 21) Little Lauren E., Validation of Immunological and Biological Assays. BioPharm, November 1995 pp. 36 - 42
 - 22) Naglak T.J., Keith M.G., Omstead D.R., Validation of Fermentation Processes. BioPharm, July-August 1994, pp28-36
 - 23) PDA Commentary: EU Guide to Good Manufacturing Practice, Annex on the manufacture of Sterile Medicinal Products (Draft 4, III/5805/94, 19 June 1995), PDA Letter, Jan 1996, p 16.
 - 24) Pedersen H.L., Validation of Manufacturing Processes for Drug Substances: An FDA Perspective. Volume 1, Number 4, Journal of Validation Technology, August 1995, pp. 7-11
 - 25) Reeks B.D., The Validation of Steam Sterilisers. Tutorial No. 2, The Parenteral Society, 1990
 - 26) The Gold Sheet, FDA's Inspection Concern for Bulk Pharmaceutical Chemical Firms, Quality Control Reports, The Gold Sheet, FDC Reports Inc., 1995
 - 27) The Use of Process Simulation Tests in the Evaluation of Processes for the Manufacture of Sterile Products, Technical Monograph No. 4, The Parenteral Society, June 1993
 - 28) U.S. Code of Federal Regulations, Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals (Part 211), Food and Drug Administration, DHHS, 21 COR CH.1, 4-1-95 Edition
 - 29) U.S. Code of Federal Regulations, Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing or Holding of Drugs; General (Part 210), Food and Drug Administration, DHHS, 21 COR CH.1, 4-1-95 Edition

-
- 30) US-FDA. Guide to Inspections of High Purity Water Systems. July 1993
 - 31) US-FDA. Guideline on General Principles of Process Validation, Center for Drugs and Biologics and Center for Devices and Radiological Health, FDA Cat. No-FDAGL-4, May 1987
 - 32) US-FDA. Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing. Center for Drugs and Biologics and Office of Regulatory Affairs, June, 1987
 - 33) US-FDA. International Conference on Harmonisation; Guideline on Validation of Analytical Procedures: Definitions and Terminology; Availability. DHHS, Federal Register Vol. 60, March 1, 1995, p. 11260
 - 34) US-FDA. Validation of Analytical Procedures: Methodology. Extension of: Text on Validation of Analytical Procedures, Department of Health and Human Services, FDA, Vol. 61, No. 46, Docket No. 96D-0030, 1996
 - 35) USP. Microbiological Evaluation of Clean Rooms and Other Controlled Environments <1116>, In-Process Revision, Pharmacopeial Forum, The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Volume 21, Number 2, March-April 1995
 - 36) USP. Validation of Compendial Methods <1225>, General Information, The United States Pharmacopeia 23, 1995
 - 37) Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. Prácticas adecuadas para la fabricación de productos biológicos. Serie de Informes Técnicos N° 822 anexo 1, OMS Ginebra, 1992
 - 38) Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. Validación de los procedimientos analíticos empleados en el examen de los materiales farmacéuticos. Serie de Informes Técnicos N° 823 anexo 5, OMS Ginebra, 1992
 - 39) Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos. Serie de Informes Técnicos N° 823 anexo 1, OMS Ginebra, 1992
- Añadido durante la revisión*
- 40) Sharp J., Validation - How Much is Required?. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, May-June, 1995, pp. 111-118

Direcciones en las que se pueden encargar algunas referencias:

Australia: Therapeutic Goods Administration: GMP Audit and Licensing Section, PO Box 100, Woden, ACT 2606.

BioPharm: Advanstar Communications, Marketing Services, 7500 Old Oak Blvd, Cleveland, OH, 44130, EE.UU.

Canadá: Publishing Division of Canada Communications Group, Ottawa, Canadá, K1A 0S9

Commission of the European Communities: Office of Publications of the European Communities, 2 rue Mercier, L-2985, Luxemburgo.

Institute for Applied Pharmaceutical Sciences: 144 Tices Lane, East Brunswick New Jersey, 08816, EE.UU.

Institute of Environmental Sciences: 940 East Northway Highway, Mount Prospect, Illinois, 60056, EE.UU.

International Standards Organization: Ginebra, Suiza

Interpharm Group of Companies: 1358 Busch Parkway, Buffalo Grove, Illinois, 60089, EE.UU.

Organización Mundial de la Salud: Oficina de Publicaciones. OMS, Ginebra, Suiza

Parenteral Drug Association (PDA) 7500 Old Georgetown Road, Suite 620, Bethesda, Maryland 20814, EE.UU.

Parenteral Society, The: 6 Frankton Gardens, Stratton St Margaret, Swindon, Wiltshire

U.S. Code of Federal Regulations (CFR): Superintendent of Documents, US Government Printing Office, Washington DC 20402, EE.UU.

United States Pharmacopoeia (USP): US Pharmacopoeial Convention Inc., Order Processing Dept, PO Box 2248, Rockville, Maryland, 20852, EE.UU.

US-Food and Drug Administration: Office of Regulatory Affairs, 5600 Fishers Lane, Rockville Maryland, 20857, EE.UU.

Apéndice 4:

Glosario

(Los números entre paréntesis remiten a las referencias enumeradas en el apéndice 3. En la medida de lo posible se han utilizado definiciones de la OMS.)

- áreas críticas (*critical areas*): áreas donde los productos o envases/cierres esterilizados quedan expuestos al medio ambiente (32).
- calibración (*calibration*): conjunto de operaciones que establece, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición (especialmente de pesaje), registro y control, o los valores representados por una medida material, y los correspondientes valores conocidos de un patrón de referencia. Deben establecerse los límites de aceptación de los resultados de las mediciones (39).
- coeficiente de correlación (*correlation coefficient* [R]): raíz cuadrada del coeficiente de determinación. Mide el grado de proximidad de las observaciones con relación a una línea recta. Cuanto más se acerca el coeficiente a ± 1 , mayor es la relación lineal (4).
- coeficiente de determinación (*coefficient of determination* [R^2]): relación entre la variación explicada por un modelo ajustado y la variación total. Cuanto mayor es el coeficiente, mejor es el ajuste. Si el modelo ajustado es lineal, el coeficiente tiene un valor igual al cuadrado del coeficiente de correlación (4).
- coeficiente de variación (*coefficient of variation* [CV]): porcentaje de variación de un conjunto de números respecto a la media de éstos. El CV se denomina a menudo desviación estándar relativa (DER) (4).
- solidez (*ruggedness*): es el grado de reproducibilidad de los resultados al analizar las mismas muestras introduciendo modificaciones menores en las condiciones normalizadas de la prueba, como pueden ser distintos valores de la temperatura, la composición de la fase móvil, la velocidad de flujo o el volumen de inyección en la valoración. En otras palabras, la consistencia son los resultados de la prueba según las variables operativas y ambientales del método. También incluye conceptos más generales verificados mediante estudios colaborativos: la insensibilidad de los resultados a los cambios que afectan al equipo, el laboratorio o el analista. También se conoce como robustez (4).

control de los cambios (*change control*): proceso formal por el cual los cambios de equipos, sistemas, procedimientos o procesos son propuestos por las personas o los servicios que han de implementarlos. Esas propuestas de cambios son examinadas por representantes de la garantía de la calidad y de otras disciplinas idóneas para determinar si tendrán efectos en la validación o la certificación. Los examinadores determinarán si hay que validar el sistema o tomar otras medidas para mantenerlo validado (19).

criterios de aceptación (*acceptance criteria*): criterios específicos que deben cumplir los resultados ya sea del monitoreo de un proceso o de una prueba. Los criterios se definen en un protocolo de validación o certificación y deben cumplirse para que el proceso pueda considerarse validado, o el equipo cualificado (19).

certificación (*qualification*): procedimiento documentado que demuestra que un componente del equipo o el proceso está diseñado e instalado adecuadamente y funciona como es debido (19). (Generalmente, el equipo se valida mediante certificación de la instalación y operativa; por su parte, los sistemas se validan mediante la certificación de la instalación, operativa y funcional. con frecuencia se usan como sinónimos la validación del proceso y la certificación funcional).

certificación de la instalación [*CI*] (*installation qualification [IQ]*): verificación documentada de que, en el momento de la instalación, el equipo y los sistemas con él relacionados (por ej., sistemas de apoyo o servicios básicos) cumplen las recomendaciones del fabricante, así como las especificaciones de diseño, las especificaciones del sistema y los códigos correspondientes (19).

certificación funcional [*CF*] (*performance qualification [PQ]*): pruebas documentadas de que una etapa de un proceso, la totalidad de un sistema de proceso integrado o un método analítico funcionan según lo previsto y generan un material intermedio, producto o resultado que de manera uniforme satisface las especificaciones y los requisitos pertinentes definidos en el protocolo. Es importante fijar criterios de aceptación claros y específicos para cada parámetro de importancia decisiva (19).

certificación operacional [*CO*] (*operational qualification [OQ]*): verificación documentada de que el equipo o los sistemas formados por distintos equipos funcionan de conformidad con las especificaciones del fabricante y los requisitos del proceso, y de que se han implementado los sistemas de PAF (por ej., capacitación, calibración, mantenimiento, etc.) adecuados (19).

desviación estándar (*standard deviation [DE]*): raíz cuadrada de la varianza (4).

especificidad (*specificity*):

1) La especificidad es la capacidad de evaluar inequívocamente el analito en presencia de otros componentes previsibles, entre los que figuran generalmente impurezas, productos de degradación, matrices, etc. Esta definición implica lo siguiente:

Prueba de identidad: para comprobar la identidad del analito.

Pruebas de pureza: para comprobar que todos los procedimientos analíticos efectuados permitan establecer con exactitud el contenido de impurezas de un analito; ello incluye las pruebas necesarias para determinar las sustancias afines, los metales pesados, el contenido de disolventes residuales, etc.

Valoración (medición del contenido o la potencia): para obtener un resultado exacto que permita determinar con exactitud el contenido o la potencia del analito en una muestra (33).

2) La especificidad de un método es su capacidad para medir exacta y específicamente el analito en presencia de los componentes previsibles en la matriz de la muestra. Un método puede ser “específico” para uno o varios componentes de una mezcla e “inespecífico” para otros. A menudo la especificidad puede expresarse como el grado de desviación de los resultados obtenidos con las muestras que contienen impurezas, productos de degradación, compuestos químicos afines o ingredientes placebo, respecto de los resultados correspondientes a las muestras sin sustancias añadidas. El desvío puede expresarse como la diferencia entre los resultados de la valoración de los dos grupos de muestras. La especificidad es una medida del grado de interferencia (o de su ausencia) en el análisis de mezclas complejas de muestras (4).

estabilidad de congelación/descongelación (*freeze/thaw stability*): comprobación de la capacidad de una muestra de un determinado fármaco para soportar muchas etapas de congelación y descongelación. Una sola muestra del medicamento se congela y descongela muchas veces. Tras cada uno de esos ciclos se extrae una alícuota, hasta disponer de muestras congeladas entre 0 y 5 veces. Todas las alícuotas se someten a valoración por triplicado y se comparan los valores para determinar la estabilidad del compuesto medicamentoso (21).

exactitud (*accuracy*): expresa el grado de concordancia entre el valor aceptado ya sea como valor verdadero convencional (patrón interno) o como valor de referencia admitido (patrón internacional, por ejemplo un patrón farmacopeico) y el valor obtenido (valor medio) realizando la prueba varias veces. La exactitud constituye un indicio de los errores sistemáticos (7).

filtro de esterilización (para líquidos) (*sterilization filter [for liquid]*): filtro que al ser sometido a una prueba de desafío con el microorganismo *Pseudomonas diminuta*, a una concentración mínima de 10^7 gérmenes por cm^2 de superficie del filtro, da por resultado un efluente estéril (32).

intervalo (*range*): margen entre las concentraciones máxima y mínima del analito (incluidas dichas concentraciones) dentro del cual se ha demostrado que al aplicar la técnica conforme a lo especificado por escrito se obtienen resultados idóneos con respecto a precisión, exactitud y linealidad (7).

intervalo aceptable demostrado (IAD) (*proven acceptable range [PAR]*): intervalo de una variable operativa dentro del cual se ha demostrado y comprobado que un proceso da uniformemente como resultado un producto aceptable. El IAD debe incluir el intervalo operativo definido y puede sobrepasar sus límites. Debe ser determinado durante la fase de desarrollo del proceso y demostrado durante la validación. El IAD puede ampliarse durante el ciclo vital del producto mediante un protocolo de validación, datos de apoyo y documentación adecuados (19).

intervalo operativo (*operating range*): intervalo de una variable operativa, definido por un límite superior y otro inferior, permitido en el proceso validado (19).

prueba de principio/final (*front-to-back*): las alicuotas de una determinada muestra se analizan en diferentes órdenes al realizar la prueba; es decir, se analizan cerca o lejos (en el tiempo) de las muestras control. Los valores obtenidos se comparan para determinar si la manipulación en órdenes diferentes durante el ensayo influye en la concentración observada (21).

límite de cuantificación (LDC) (*limit of quantitation [LOQ]*): referido a una técnica analítica, es la cantidad más baja de analito presente en una muestra que puede determinarse cuantitativamente con precisión y exactitud adecuadas. El límite de cuantificación es un parámetro de las valoraciones cuantitativas para las determinaciones de concentraciones bajas de compuestos presentes en matrices de muestras, y se usa en particular para determinar impurezas o productos de degradación (33).

límite de detección (LDD) (*limit of detection [LOD]*): cantidad mínima de analito presente en una muestra que se puede detectar pero no cuantificar con exactitud. El LDD es sobre todo un parámetro de las pruebas de límites (7).

linealidad (*linearity*): capacidad de un procedimiento analítico (dentro de un determinado intervalo) para generar resultados directamente proporcionales a la concentración (cantidad) del analito en la muestra (7, 33).

parámetro crítico (*critical parameter*): variable operativa que determina las condiciones en que se fabrica y debe controlarse un producto para que tenga las características deseadas o especificadas (19).

patrón de referencia (*reference standard*): cualquier material de identidad y pureza o potencia conocidas. Se considera patrón oficial el obtenido de una fuente oficial, como la FB, la FEU o la OMS. Se puede obtener un patrón interno mediante la caracterización de su identidad y pureza o potencia por comparación con un patrón oficial, o determinando su pureza absoluta mediante otras técnicas. Dependiendo del uso previsto (cualitativo o cuantitativo) y de la naturaleza de la valoración, es aceptable un grado mayor o menor de pureza (4).

peores condiciones posibles, las (*worst case*): conjunto de condiciones que abarcan los límites superior e inferior de procesamiento y las circunstancias -con inclusión de los comprendidos por los procedimientos de operación normalizados- que conllevan el máximo riesgo de fallo del proceso o el producto en comparación con las condiciones ideales. Cabe señalar que esas condiciones no determinan necesariamente el fallo del producto o proceso (32).

plan de validación (*validation plan*): plan documentado (plan de validación maestro) que describe las normas, la base teórica, las estrategias y los métodos empleados para validar un sitio, proceso o producto. El plan se puede usar a modo de resumen para ejecutivos de una empresa, o bien para dar a conocer un proyecto de validación a personal de instituciones normativas. El plan debe determinar responsabilidades, así como el equipo y los procesos que requieren certificación o validación. También puede incluir el cronograma de un proceso general (19).

precisión (*precision*): referida a un procedimiento analítico, denota el grado de concordancia (grado de dispersión) entre una serie de mediciones obtenidas a partir de múltiples muestras de una misma muestra homogénea en las condiciones prescritas. La precisión se puede considerar a tres niveles: repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad (*véanse estos términos en el glosario*). La precisión debe investigarse utilizando muestras originales homogéneas. Sin embargo, si no es posible obtener una muestra homogénea, puede investigarse mediante muestras preparadas artificialmente o una solución de muestra. La precisión de un procedimiento analítico se expresa generalmente como la varianza, la desviación estándar o el coeficiente de variación de una serie de mediciones (33). La precisión es un parámetro indicativo de los errores aleatorios (7).

precisión lote a lote (*lot-to-lot precision*): designa la precisión de determinaciones múltiples de una sola muestra analizada en diversas tandas y usando diferentes lotes de material tales como componentes de la valoración, animales de experimentación y tampones de lavado (21).

precisión intermedia (*intermediate precision*): refleja las variaciones que se producen dentro de un laboratorio. Diferentes días, diferentes analistas, distinto equipo, etc. (33).

precisión intra-ensayo (*intra-assay precision*): así se designa también la repetibilidad. (33).

procedimiento analítico (*analytical procedure*): designa la manera de efectuar el análisis. Debe describir detalladamente los pasos necesarios para efectuar cada prueba analítica. Entre otras cosas, ello debe incluir lo siguiente: la muestra, el patrón de referencia y las preparaciones de los reactivos, el uso de los aparatos, la obtención de la curva de calibración, el uso de las fórmulas de cálculo, etc. (33).

procedimiento de prueba (*test procedure*): operación total necesaria para analizar una sustancia: preparación de la muestra, de las sustancias o preparaciones de referencia y de los reactivos, uso de los aparatos, curva de calibración, fórmulas de cálculo, número de replicaciones y procedimiento operativo para las replicaciones, etc. (7).

proceso crítico (*critical process*): proceso que puede alterar la calidad del producto farmacéutico (39).

proceso de esterilización extrema (*overkill sterilization process*): proceso que resulta suficiente para conseguir como mínimo una reducción de 12 unidades logarítmicas en la concentración de microorganismos, con un valor D mínimo de un minuto (32).

programa de validación (*validation program*): conjunto organizado de medidas destinadas a asegurar que todo el equipo esté cualificado, y los procesos validados, y que esas cualificaciones y validaciones se mantengan de conformidad con las prácticas industriales y los requisitos reglamentarios corrientes (19).

protocolo (*protocol*): plan documentado, que se examina y aprueba antes de ser ejecutado, para someter a prueba un proceso, sistema o pieza de equipo. Una vez finalizada la prueba, el protocolo y los resultados sirven de base para documentar que el proceso funciona según lo previsto (19).

repetibilidad (*repeatability*): refleja la precisión lograda trabajando en las mismas condiciones: el mismo analista, los mismos aparatos, proximidad en el tiempo, reactivos idénticos (7).

reproducibilidad (*reproducibility*): refleja la precisión lograda trabajando en distintas condiciones. Entre esas variables figuran los laboratorios, los reactivos de distintos proveedores, los analistas, el día de la prueba, los aparatos de distintos fabricantes, etc. (7). La reproducibilidad expresa la precisión entre laboratorios (estudios colaborativos, generalmente se aplica a la normalización de métodos) (33).

revalidación (*revalidation*): verificación funcional del método tras cambiar el material analizado o el método empleado. Estos cambios no deben afectar a los resultados en comparación con el método original (4).

robustez (*robustness*): véase *solidez*.

selectividad (*selectivity*): véase *especificidad*.

sensibilidad (*sensitivity*): en referencia a las valoraciones fisicoquímicas, capacidad para detectar pequeñas diferencias de concentración (cociente entre la variación de la respuesta del método y la variación de la concentración del analito, esto es, la pendiente de la curva de calibración analítica).

Referido a otro tipo de valoraciones (p. ej., biovaloraciones), el término denota la incidencia de positivos verdaderos obtenida al realizar la prueba con animales que presentan con seguridad la enfermedad o la característica de interés (4).

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{Positivo verdadero}}{\text{Positivo verdadero} + \text{positivo falso}} \times 100$$

desvío (*bias*): error entre la media observada al emplear el método analítico y el valor verdadero (valor nominal). El desvío puede ser positivo (resultados relativamente altos) o negativo (resultados relativamente bajos). Si no hay diferencia el desvío es nulo (4).

sistema de proceso (*process system*): equipos, procedimientos y sistemas de apoyo (por ej., CVAA, aire, control ambiental, etc.) reunidos para efectuar un proceso determinado. Entre los segundos se incluyen los procedimientos relacionados con las PAF (p. ej., en materia de capacitación, calibración y mantenimiento) que deben ponerse en práctica para atenerse a la reglamentación (19).

superficies críticas (*critical surfaces*): las que entran en contacto con el producto o los envases/cierres esterilizados (32).

control (*control*): los controles se asemejan en composición a la sustancia problema y se valoran al mismo tiempo, en las mismas condiciones de prueba y por el mismo método. Los resultados con ellos obtenidos se usan para calcular la media y la desviación estándar. Los controles sirven para medir la exactitud (4).

validación (*validation*): demostración documentada de que un procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema conduce realmente a los resultados previstos (39).

validación prospectiva (*prospective validation*): ejecución y documentación de un protocolo de prueba aprobado previamente, cuya finalidad es demostrar que un proceso opera según lo previsto, antes de autorizar la distribución del producto fabricado. Se requieren como mínimo tres lotes del producto. Si se fabrican lotes de tamaño reducido, cada lote debe contener como mínimo la décima parte del lote de producción a escala industrial, o bien 100 000 unidades, debiéndose elegir el mayor de esos dos valores (19).

valor d (*d value*): tiempo (en minutos) necesario a una temperatura dada para reducir en un 90% el número de microorganismos (32).

varianza (Var) (*variance*): medida de la dispersión de un conjunto de valores en torno a su media. La desviación estándar, es decir, la raíz cuadrada de la varianza, se usa también como medida de la dispersión (4).

veracidad (*trueness*): así se designa a veces la exactitud (18, 33).

Apéndice 5

Protocolos de validación proporcionados por un fabricante de vacunas

Laboratorios de Productos Biológicos para la Salud Pública de Massachusetts

- 1) Plan maestro de validación para el establecimiento productor de vacunas
104
- 2) Validación de los procesos de limpieza utilizando hisopos para
obtener muestras de proteínas residuales 111
- 3) Archivo maestro para las validaciones de llenados estériles con caldo
de soya tripticasa 115

4) Requisitos para las valoraciones de validación en Control de la Calidad 152
**Laboratorios de Productos Biológicos para la Salud Pública de
Massachusetts**

1) Plan maestro de validación para el establecimiento productor de vacunas

PON: 11GN018 Rev.: 1 Pág. 1 de 7
Procedimiento: Plan maestro de validación para el establecimiento productor de vacunas

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS**
Procedimiento de operación normalizado

División: Vacunas/Garantía de la calidad Rev.: 1 PON: 11GN018

Redactado por: B. Rost y D. Povey Fecha: 5 de abril 95 Sustituye a: 01/20/94

Aprobación de Depto.: _____ Fecha: _____ Pág. 1 de 7

Aprobación de GC: _____ Fecha _____ Vigente desde: _____

Procedimiento: Plan maestro de validación para el establecimiento productor de vacunas

I. Objetivo:

El establecimiento productor de vacunas se está renovando para proporcionar aire de calidad clasificada y tener espacio exclusivo a fin de lograr una separación más clara de los procesos. El presente plan maestro de validación tiene como finalidad describir todas las validaciones que habrán de realizarse.

II. Alcance

El presente plan rige para el establecimiento productor de vacunas de los MPHBL. El plan de validación se ha concebido para describir las validaciones necesarias en el establecimiento, incluidos los servicios básicos y el equipo usados en la preparación de los productos autorizados.

III. Responsabilidad

Compete al Departamento de Ingeniería coordinar a los contratistas y al personal de ingeniería durante las renovaciones y las certificaciones de la instalación (CI) y operativa (CO).

Al Departamento de Vacunas le cabe la responsabilidad de tomar las muestras y presentarlas a Control de la Calidad, según se requiera en cada una de las certificaciones funcionales (CF), tal como se describe en cada uno de los PON de validación correspondientes (véase la sección VI).

Control de la Calidad tiene la responsabilidad de someter a prueba las muestras y notificar los datos tanto al Departamento de Vacunas como al de Garantía de Calidad. El especialista en garantía de calidad se responsabilizará de coordinar la documentación y las carpetas de validación. Los departamentos de GC y de Vacunas colaborarán para fijar los criterios de aceptación de los PON correspondientes a cada parte de la validación.

III. Responsabilidad (*continuación*)

Compete al jefe de Vacunas, al gerente de GC, al subdirector de operaciones de calidad y ya sea al director adjunto o al director examinar y aprobar estas validaciones (documentadas en la portada IPQA-007).

IV. Equipamiento

El que se requiera en cada validación.

V. Procedimiento

Todas las validaciones seguirán las pautas generales del PON N° 11GN009, "Plan maestro de validación para los MPHBL"). Las certificaciones de la instalación y operativa seguirán la estructura general descrita en los PON 11GN011 y 11GN012, además de los aspectos específicos señalados para cada sección.

A. Validaciones de los servicios básicos: sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado (CVAA)

1. *Certificación de la instalación (CI)*: El sistema de CVAA se someterá a prueba, se ajustará y se equilibrará basándose en el diseño y los requisitos de operación del establecimiento. Esto será efectuado por los contratistas (Crown) tal como se señala en el documento No 15 990 de SMMA.
2. *Certificación operativa (CO)*: La certificación operativa del sistema de CVAA correrá a cargo de una empresa contratada cuyo nombre se determinará en fecha posterior. El sistema se certificará basándose en los siguientes parámetros:
 - a. Presiones diferenciales de aire
 - b. Velocidades de flujo del aire
 - c. Control de temperatura
 - d. Humedad relativa
 - e. Recuentos de partículas viables y no viables suspendidas en el aire
3. *Certificación funcional (CF)*: El establecimiento será monitoreado durante dos semanas en condiciones estáticas para demostrar la confiabilidad del sistema. Esta prueba incluirá el monitoreo de partículas no viables y una prueba de partículas viables en el aire por sistema de CVAA cada día (los cuartos se rotarán cada día). Cuando estos datos sean aceptables, se efectuarán las mismas pruebas durante dos semanas en condiciones dinámicas. Las diferencias de presión en todo el establecimiento se monitorearán todos los días.
4. *Programa de mantenimiento, calibración y auditoría (MCA)*:
 - a. El establecimiento cuenta con un programa de monitoreo ambiental, que incluye el monitoreo mensual de partículas no viables suspendidas en el aire y el monitoreo semanal de partículas viables suspendidas en el aire durante la actividad normal en el área (10G001). También se llevará a cabo el perfil bacteriológico anual del área (PON N° D22 de GC). Cada manipulación abierta se monitoreará cada vez en relación con partículas no viables.
 - b. La certificación y el monitoreo de HEPA se efectuará cada seis meses por un contratista externo (11GN003).

- c. Las diferencias de presión del aire se monitorearán diariamente para comprobar que el flujo del aire sea el correcto. Los aparatos medidores formarán parte del programa de calibración de los MPHBL.
- d. El control climático de la temperatura y la humedad relativa se incluirá en un programa de mantenimiento trimestral de calibradores y en el registro de monitoreo.

B. Validaciones de servicios básicos: sistema de agua para inyección (API):

1. *Certificación de la instalación (CI)*: La instalación del sistema de API consistirá en la adición de salidas (grifos) al sistema existente. La certificación de la instalación de salidas de API incluirá los conductos y los criterios de API basados en las especificaciones de diseño.
2. *Certificación operativa (CO)*: La CO del sistema de API se basará en el procedimiento actual del Departamento de Ingeniería (PON N° 11EN022).
3. *Certificación funcional (CF)*: Las nuevas salidas se incorporarán a la actual rotación de pruebas (PON N° D2a de GC). En todas las salidas se harán pruebas para microbios, endotoxinas, pH y temperatura de manera rotatoria diariamente durante dos semanas. Las pruebas químicas se harán cada semana. Las nuevas salidas se someterán a prueba por lo menos tres veces durante este periodo.
4. *Programa de mantenimiento, calibración y auditoría (MCA)*: Las nuevas salidas se someterán a prueba de conformidad con el PON actual (PON N° D2a de GC). El Departamento de Ingeniería seguirá vigilando los procedimientos de mantenimiento preventivo del destilador. La temperatura y conductividad del destilador y los circuitos de distribución se monitorearán continuamente.

C. Validaciones de los servicios básicos: sistema de aire comprimido para procesos

1. *Certificación de la instalación (CI)*: La instalación del sistema de aire comprimido consistirá en la adición de conexiones al sistema existente. La certificación de la instalación de las conexiones al aire comprimido incluirá los conductos y los criterios de aire a presión elevada basados en las especificaciones de diseño.
2. *Certificación operativa (CO)*: La certificación operativa para el sistema de aire comprimido incluirá la operación de las conexiones para confirmar la confiabilidad del sistema, mediante la comparación de la presión contra el tiempo, y la pureza del suministro.
3. *Certificación funcional (CF)*: La certificación funcional incluirá el monitoreo de la presión durante dos semanas. El aire se monitoreará para comprobar que no contiene aceite ni hidrocarburos detectables.
4. *Programa de mantenimiento, calibración y auditoría (MCA)*: El programa de MCA incluye el monitoreo diario de la seguridad del sistema y su operación mecánica adecuada. Se ha instituido un programa de mantenimiento preventivo con un registro de mantenimiento y monitoreo (PON N° 18EN003, 18EN004 y 18 EN005).

D. Validaciones del equipo: cámaras frigoríficas no clasificadas

1. *Certificación de la instalación (CI)*: La instalación de cámaras frigoríficas se certificará con respecto a los detalles eléctricos, mecánicos y de construcción atendiendo al diseño y a los requisitos de dichas cámaras frigoríficas.
2. *Certificación operativa (CO)*: El operación de las cámaras frigoríficas se certificará en cuanto a los márgenes operativos eléctricos y de temperatura, atendiendo a las especificaciones del proceso.
3. *Certificación funcional (CF)*: Antes de usar las cámaras frigoríficas, se monitoreará la temperatura durante dos semanas. El monitoreo incluirá un gráfico de registro continuo y personal que registre la temperatura interna a diario mediante termómetros certificados.

4. *Programa de mantenimiento, calibración y auditoría (MCA)*: En cada cámara frigorífica habrá un gráfico de registro continuo, y el personal efectuará el monitoreo diario. El control climático de la temperatura y la humedad relativa se incluirá en un programa trimestral de mantenimiento de calibradores y en un registro de monitoreo. Las cámaras frigoríficas se incluirán en el actual programa trimestral de monitoreo de termómetros y cámaras frigoríficas. Se aplicará el programa actual de mantenimiento preventivo (18EN001).

E Validaciones del equipo: cámaras frigoríficas clasificadas

1. *Certificación de la instalación (CI)*: La instalación de las cámaras frigoríficas se certificará con respecto a los detalles eléctricos, mecánicos y de construcción, atendiendo al diseño y los requisitos de las cámaras.
2. *Certificación operativa (CO)*: La operación de las cámaras frigoríficas se certificará con respecto a las características eléctricas y de temperatura. Se determinarán los márgenes operativos basándose en las especificaciones del proceso. Esto correrá a cargo de otra empresa contratada cuyo nombre se dará a conocer más adelante.
3. *Certificación funcional (CF)*: Antes de usar las cámaras frigoríficas, se monitoreará la temperatura durante dos semanas. El monitoreo incluirá un gráfico de registro continuo y el personal registrará la temperatura interna todos los días usando termómetros certificados. Esto incluirá asimismo el monitoreo de partículas viables y no viables suspendidas en el aire como parte de la rotación de cuartos con CVAA (pág. 2).
4. *Programa de mantenimiento, calibración y auditoría (MCA)*: En cada cámara frigorífica habrá un gráfico de registro continuo y el personal efectuará el monitoreo todos los días. El control climático de la temperatura y la humedad relativa se incluirá en un programa trimestral de mantenimiento de calibradores y en un registro de monitoreo. Las cámaras frigoríficas se incluirán en el programa trimestral actual de monitoreo de termómetros y cámaras frigoríficas. Se aplicará el programa actual de mantenimiento preventivo (18EN001). Todas las manipulaciones abiertas se monitorearán con respecto a partículas no viables suspendidas en el aire.

F Validaciones del equipo: incubadoras

1. *Certificación de la instalación (CI)*: La certificación de la instalación de la incubadora incluirá los detalles eléctricos, mecánicos y de construcción, basándose en los requisitos de diseño y del proceso.
2. *Certificación operativa (CO)*: La operación de la incubadora se certificará con respecto a las características eléctricas y de temperatura; se determinarán los márgenes operativos basándose en las especificaciones del proceso.
3. *Certificación funcional (CF)*: La incubadora se monitoreará en cuanto a temperatura durante dos semanas antes de usarla. El monitoreo incluirá un gráfico de registro continuo y el personal monitoreará la temperatura interna todos los días usando termómetros certificados.
4. *Programa de mantenimiento, calibración y auditoría (MCA)*: Cada incubadora tendrá un gráfico de registro continuo de temperatura y el personal monitoreará todos los días la temperatura interna utilizando un termómetro certificado. Se aplicará el actual programa de mantenimiento preventivo (18EN007). La incubadora se incluirá en el programa trimestral actual de monitoreo de termómetros e incubadoras certificados. Se llevará un registro de mantenimiento y limpieza del equipo.

G. Validaciones del equipo: cabinas de bioseguridad (GBS) y campanas de clase 100

1. *Certificación de la instalación (CI)*: La certificación de instalación de cualquier campana incluirá los requisitos eléctricos basados en las especificaciones del fabricante.
2. *Certificación operativa (CO)*: La certificación operativa incluirá la operación del tomacorrientes eléctrico, la luz UV, la alarma y los sistemas de flujo laminar.
3. *Certificación funcional (CF)*: La certificación funcional incluirá perfiles de la velocidad del aire y pruebas de sellado y de integridad del filtro. Esto correrá a cargo de una empresa contratada (11GN003).
4. *Programa de mantenimiento, calibración y auditoría (MCA)*: El programa de MCA incluye un programa de certificación ejecutado por una empresa contratada (11GN003). Las cabinas se someterán a prueba cada mes para determinar los perfiles de partículas viables en el aire, partículas viables en las superficies y partículas no viables en el aire. Para cada cabina se incluirá un registro de mantenimiento, limpieza y uso. Se efectuará una validación de la limpieza de campaña de la cabina del cuarto de purificación de toxoides. Toda manipulación abierta en cualquier cabina se monitoreará mediante pruebas de partículas no viables en el aire y partículas viables en las superficies.

H. Validaciones del equipo: centrífuga Sorvall de alta velocidad

1. *Certificación de la instalación (CI)*: La certificación de la instalación de la centrífuga incluirá los requisitos eléctricos.
2. *Certificación operativa (CO)*: La certificación operativa incluirá los requisitos del cronómetro eléctrico y temperatura del proceso.
3. *Certificación funcional (CF)*: La centrífuga se pondrá a funcionar como mínimo tres veces y se monitoreará en cuanto a tiempo, velocidad y temperatura adecuadas basándose en los requisitos del proceso.
4. *Programa de mantenimiento, calibración y auditoría (MCA)*: Se contratará con el fabricante un programa de mantenimiento preventivo y calibración. Se mantendrá un registro de mantenimiento, limpieza y uso del equipo. Se efectuará la validación de la limpieza de campaña de la centrífuga de purificación de toxoides.

I. Validaciones de equipos: balanza

1. *Certificación funcional (CF)*: La balanza será certificada por una empresa contratada en el momento de la instalación, y posteriormente cada año (11GN003).
2. *Programa de mantenimiento, calibración y auditoría (MCA)*: Todos los días se usará un peso certificado antes de usar cada balanza. Para cada balanza se llevará un registro de mantenimiento, limpieza y uso.

J. Validaciones de equipos: instrumentos

Todos los instrumentos se calibrarán siguiendo un programa regular, de conformidad con el programa de calibración de GC.

K. Validación del establecimiento y de procesos mediante el uso de un medio de cultivo en un ciclo de producción.

1. Se llevará a cabo una validación del proceso de la formulación final usando caldo de soya tripticasa en el área de mezclado antes de dar inicio a la producción en el área de producción de vacunas.
2. Los tres primeros lotes de cada componente de la vacuna (toxoides diftérico y tetánico y pertussis a células enteras) se someterán a cuarentena y a prueba de conformidad con los PON vigentes. Una vez satisfechos los criterios de aceptación, se liberarán de la cuarentena para continuar el proceso de fabricación.

L. Incidentes y desviaciones

Los incidentes y las desviaciones de cualquier PON vinculado con el presente plan se manejarán de conformidad con el PON N° 01GN014, "Notificación de incidentes/desviaciones de la producción y medidas adoptadas".

M. Control de cambios

El control de cambios de cualquier modificación importante al presente plan se hará de acuerdo con el PON N° 01QA009, "Control de cambios".

N. Investigaciones

Cualquier sección de la presente validación o de validaciones afines (véase la sección VI) que no cumpla las especificaciones quedará sujeta a una investigación de GC (01QA007) y a las medidas correctivas que sean necesarias.

O. Capacitación dentro del establecimiento

Todos el personal del Departamento de Vacunas serán capacitados en los procedimientos del establecimiento.

VI. Documentación

A. Cada sección descrita en el presente documento tendrá el correspondiente procedimiento de operación normalizado y los formularios de trabajo necesarios para documentar la validación. Es necesario redactar los siguientes PON:

1. CF del sistema de CVAA: Vacunas
2. CI/CO de cámaras frigoríficas: Ingeniería
3. CI/CO de cámaras frigoríficas clasificadas: Ingeniería
4. CF de todas las cámaras frigoríficas e incubadoras: Vacunas
5. Monitoreo de los gráficos de temperatura de las vacunas, diario y semanal para todo el establecimiento: Vacunas
6. CI/CO de incubadoras: Ingeniería
7. CI/CO de cabinas de bioseguridad y campanas de flujo laminar: Vacunas e Ingeniería
8. Programa de monitoreo de todas las campanas en el establecimiento de vacunas (registro de limpieza, uso y mantenimiento): Vacunas y Garantía de la Calidad
9. CI/CO de centrifugas: Vacunas e Ingeniería
10. CF/monitoreo de centrifugas: Vacunas
11. Mantenimiento preventivo de incubadoras: Ingeniería
12. Monitoreo diario de balanzas en el momento del uso de todas las balanzas del establecimiento más registro de uso: Vacunas
13. Frecuencia de las calibraciones de los instrumentos: Garantía de la Calidad
14. Procedimientos de mantenimiento preventivo del destilador de API: Ingeniería
15. Validación de la limpieza de la campana de purificación de toxoides: Vacunas y Garantía de la Calidad
16. Validación de la limpieza de la centrifuga para la purificación de toxoides: Vacunas y Garantía de la Calidad
17. Capacitación del personal para el nuevo establecimiento: Vacunas
18. Validación mediante ciclo de producción con caldo de soya tripticasa: Vacunas y Gestión de la Calidad
19. Monitoreo trimestral de los gráficos de temperaturas: Control de la Calidad

B. Existen los siguientes PON que tal vez necesiten modificarse.

1. PON N° 01GN014, "Notificación de incidentes/desviaciones de la producción y medidas adoptadas"
2. PON N° 01QA007, "Preparación de los informes de investigación de laboratorios biológicos"
3. PON N° 01QA009, "Control de cambios".
4. PON N° 11EEN022 (E-040), "Certificación operativa y certificación funcional del circuito de distribución de API caliente".
5. PON N° 11GN003, "Calibración de elementos de los laboratorios biológicos por empresas externas"
6. PON N° 11GN009, "Plan maestro de validación para los MPHBL" más el formulario de trabajo IPQA-007, "Aprobación de validaciones"
7. PON N° 11GN010, "Gerente de calibraciones: uso, mantenimiento y seguridad"
8. PON N° 11GN011, "Cualificaciones de la instalación"
9. PON N° 11GN012, "Cualificaciones operativas"
10. PON N° 18EN001, "Mantenimiento preventivo del aire acondicionado y la refrigeración"
11. PON N° 18EN003, "Mantenimiento preventivo del compresor de aire Ingersoll-Rand"
12. PON N° 18EN004 "Mantenimiento preventivo del compresor de aire Sullair"
13. PON N° 18EN005 "Mantenimiento preventivo de las secadoras Van-Air"
14. PON N° 18EN007 "Mantenimiento preventivo: secadora Hull, sistemas no refrigerados"
15. PON N° D2a, "Pruebas de la calidad del agua"
16. PON N° D22, "Programa anual de monitoreo ambiental de microorganismos viables en las unidades de producción"
17. PON N° 10G001, "Programa mensual de monitoreo ambiental de partículas viables y no viables"

C. Documentos afines

1. Documento N° 15990 de SMMA, "Pruebas, ajustes y equilibrio"
2. Plan de la empresa contratada para la certificación operacional de campanas
3. La documentación de los equipos se mantendrá en un archivo de historia del equipo, y se ocupará de mantenerlo al día el futuro ingeniero de validación.

VIII. Secuencia de las revisiones

Rev. N°	Vigente desde	Modificación
Nuevo		Nuevos documentos: 11G001, 11G002, y 11W001
1		Tres documentos combinados en un plan maestro de validación.

2) Validación de los procesos de limpieza utilizando hisopos para obtener muestras de proteínas residuales

PON: <u>C-36</u> Rev.: <u>A</u> Pág. <u>1</u> de <u>3</u>		
Procedimiento: <u>Programa de capacitación en PAF para el personal de laboratorio de productos biológicos</u>		
LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD PÚBLICA DE MASSACHUSETTS Procedimiento de operación normalizado		
División: <u>Control de calidad</u>	Rev.: <u>A</u>	PON: <u>C-36</u>
Redactado por: <u>R. Anderson</u>	Fecha: <u>3/95</u>	Sustituye a: <u>1/94</u>
Aprobación de Depto.: <u>[firma]</u>	Fecha: <u>3/3/95</u>	Pág. <u>1</u> de <u>3</u>
Aprobación de GC: <u>[firma]</u>	Fecha <u>3/3/95]</u>	Vigente desde: <u>3/3/95</u>
Procedimiento: <u>Programa de capacitación en PAF para el personal de laboratorio de productos biológicos</u>		
I. Objetivo		
La limpieza del equipo utilizado en la producción de inmunoglobulinas o vacunas debe validarse para comprobar que elimina eficazmente proteínas, endotoxinas, microorganismos y agentes limpiadores. El objetivo más importante de la limpieza es quizá eliminar toda proteína residual del equipo. Un ensayo sensible para detectar la proteína residual se describe en el PON QC-A28; en el presente PON se explica el método utilizado para obtener muestras de la superficie del equipo para las pruebas de proteína.		
II. Alcance		
El presente PON puede ser empleado por cualquier departamento de producción o laboratorio IND que necesite validar un proceso de limpieza in situ (LIS) o limpieza en otro lugar (LOL) que elimina proteínas.		
III. Responsabilidades		
Cada departamento de producción, incluidos los de Fraccionamiento de Plasma, Vacunas y Llenado, así como los laboratorios IND, tiene la responsabilidad de seguir el presente PON cuando se efectúa la validación o monitoreo del procedimiento de limpieza. Compete a GC efectuar las valoraciones de las muestras obtenidas mediante hisopo para pruebas de proteínas y transmitir los datos al departamento correspondiente.		
IV. Materiales y métodos		
Equipos		
1. Los hisopos son de Arnold Daniel Cohen, Co., Bedford, MA (617) 275-2646, número de catálogo 36060.		
2. Tubos de polipropileno estériles de 11 ml con tapón de rosca.		

Uso de los hisopos en la validación o monitoreo de la limpieza.

1. Si la superficie que va a someterse a prueba está húmeda, frótela con el hisopo. Si la superficie está seca, utilice un hisopo humedecido con API. Se debe frotar de manera uniforme y aplicando presión firme una superficie de 100 cm² (10 cm por lado). Para medir la superficie que hay que frotar puede utilizarse una plantilla de plástico hecha con una transparencia de las que se usan para los retroproyectors.
2. Introduzca el hisopo en un tubo de polipropileno estéril de 11 ml con tapón de rosca. No agregue ningún líquido al tubo.
3. Marque el tubo con la identidad de la muestra, los datos y la hora en que se obtuvo el hisopo y envíelo a CC junto con un formulario de trabajo en el que enumere cada muestra y que tenga espacio suficiente para anotar los resultados de CC. Si no se cuenta con un formulario específico, puede utilizarse el formulario IPQC-005 que se adjunta.
4. Incluya tres hisopos sin usar en sendos tubos, para utilizarlos como blancos

Análisis de CC

1. Agregue a cada tubo 1,5 ml del reactivo solubilizante (SDS al 1,0% en Na₃PO₄ 50 mN).
2. Mezcle el tubo que contiene el hisopo y el reactivo solubilizante. Deje que el hisopo permanezca en el reactivo durante una hora.
3. Mezcle de nuevo y extraiga el hisopo de la solución. Exprima el hisopo comprimiéndolo contra la pared del tubo. Aplicando el método que se describe en el PON A29 de CC, efectúe la valoración del contenido de proteína en un volumen de 1 ml.
4. Notifique los resultados de la valoración utilizando el formulario que se adjunta con las muestras.

V. Especificaciones

El contenido de proteínas del hisopo debe estar dentro de las especificaciones fijadas por cada departamento de producción y por GC. Las especificaciones pueden enunciarse como µg de proteína/100 cm² de área de superficie.

VI. Registros

Envíese el formulario con los datos para su examen. Fotocopie el formulario examinado y adjúntelo a los datos obtenidos como resultado de la valoración de CA; guarde en el cuaderno de BCA en los laboratorios de CC. Envíe los resultados examinados al departamento de producción correspondiente.

VII. Referencias

Strege, M.A., J.J. Dougherty, W.R. Green y A.L. Lagu (1994) Total Protein Analysis of Swab Samples for the Cleaning Validation of Bioprocess Equipment. BioPharm. Nov 1994 pp. 40-42.

VIII. Secuencia de revisiones:

Rev. N°	Vigente desde	Modificación
Nuevo		Nuevos documentos: 11G001, 11G002, y 11W001
1		Tres documentos combinados en un plan maestro de validación.
A	3/3/95	La solución para la extracción del hisopo cambió de API a SDS al 1,0% en solución 50 mN de Na ₃ PO ₄ Los limpiadores que no sueltan pelusa se reemplazaron con hisopos acoplados al extremo de un palito.

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
Departamento de Control de Calidad**

Formulario de trabajo para la validación de LIS/LOL

Fecha: _____ Técnico: _____

1. Procedencia de los hisopos: _____

2. Validación de LIS/LOL para: _____

3. Cuadro de identificación de los hisopos. _____

Hisopo No	Descripción del equipo/tanque/tubería	Resultado de CC (µg de proteína/100 cm ²)

(2-03)

Técnico de CC: _____ Fecha: _____

Examen de CC: _____ Fecha: _____

Rev. 3/95 Sustituye a: 1/94 PON C-26 IPQC-005

Aprobación Depto: [Firma]	Fecha: [3/3/95]	Aprobación de CC: [Firma]	Fecha: [3/3/95]
------------------------------	--------------------	------------------------------	--------------------

3) Archivo maestro para las validaciones de llenados estériles con caldo de soya tripticasa

LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD PÚBLICA DE MASSACHUSETTS Departamento de Control de Calidad Índice del archivo maestro			
Producto: <u>Caldo de soya tripticasa</u>			
Lote N°: <u> TSB - </u>	Llenado el <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>	VAL-G <u> </u>	
	Llenado el <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>	VAL-G <u> </u>	N.C.
<ul style="list-style-type: none"> A. Índice B. Resumen de lotes C. Informe resumido de validación: Llenado y Distribución D. Informe resumido de validación: Control de Calidad E. Registros maestros de fraccionamiento F. Registros maestros de Llenado y Distribución G. Registros maestros de Control de la Calidad <ul style="list-style-type: none"> I. Pruebas del producto a granel <ul style="list-style-type: none"> 1. Notificación de la preparación del producto a granel 2. Certificación del muestreo del producto a granel 3. Esterilidad 4. Promoción del crecimiento II. Liberación para el llenado <ul style="list-style-type: none"> 1. Liberación para documentación del llenado/tarjeta de notificación del estado del producto a granel 2. Formulario de liberación para el llenado III. Pruebas finales <ul style="list-style-type: none"> 1. Esterilidad/inspección visual 2. Promoción del crecimiento después de 14 días H. Registros maestros de control <ul style="list-style-type: none"> 1. Lista de registros maestros de control 2. Cierre del archivo maestro 			
Rev. <u> 4/93 </u> Sustituye a: <u> 1/93 </u> PON <u> B17 </u> IPQC-097			
Aprobación Depto: [Firma]	Fecha: [8/3/93]	Aprobación de CC: [Firma]	Fecha: [8/5/93]

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
Departamento de Control de Calidad
Lista de registros del control maestro**

Producto: TSB Lote N°: _____ Llenado el ___/___/___ VAL-G _____

Llenado el ___/___/___ VAL-G _____ N.C.

Iniciales/fecha de terminación

A. Formulario resumido de lotes _____/_____

B. Resumen de validación _____/_____

Llenado y Distribución _____/_____

C. Resumen de validación _____/_____

Departamento de Control de la Calidad _____/_____

D. Registros maestros de fraccionamiento _____/_____

E. Registros maestros de Llenado y Distribución _____/_____

F. Registros maestros de Control de la Calidad _____/_____

I. Pruebas del producto a granel

1. Fecha de muestreo _____/_____

2. Esterilidad _____/_____

3. Promoción del crecimiento _____/_____

II. Liberación para el llenado _____/_____

III. Pruebas finales VAL-G VAL-G N.C.

1. Esterilidad/inspección visual _____

2. Promoción del crecimiento después de 14 días _____

Rev. 4/93 Sustituye a: 1/93 PON B17 IPQC-096

Aprobación Depto:
[Firma]

Fecha:
[8/3/93]

Aprobación de CC:
[Firma]

Fecha:
[8/5/93]

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
Resumen de lotes de TSB**

TSB a granel, lote N° _____

Ciclo de producción de fraccionamiento de TSB N° _____ Volumen total _____

Fecha de preparación de la solución _____ Fecha de esterilización _____

El presente lote se ha preparado de acuerdo con los métodos aprobados. Los presentes registros de producción se han examinado y están completos.

Aprobación del jefe/director de fraccionamiento _____ Fecha: _____

(Después de llenar la presente sección, envíe a Control de Calidad.)

Tipo de medio estéril/llenado: Líquido/Formulación Liofilizada (marcar con un círculo)

Tamaño del vial: _____ ml

Fecha de llenado _____ Volumen/vial _____ ml Lote de llenado N° VAL-G

Fecha de llenado _____ Volumen/vial _____ ml Lote de llenado N° VAL-G

Número de viales llenados _____ en VALG- _____

Número de viales llenados _____ en VALG- _____

Viales de TSB entregados a Llenado y Distribución por Fraccionamiento:

el _____ hora _____ (VALG-) _____ N.C.

Los viales de TSB fueron cerrados el _____

Hora _____ (VALG-) _____

Viales de TSB entregados a llenado y distribución por fraccionamiento:

el _____ hora _____ (VALG-) _____ N.C.

Los viales de TSB fueron cerrados el _____

Hora _____ (VALG-) _____

Número de viales de TSB disponibles para incubación/inspección:

_____ (VALG- _____)

Número de viales de TSB disponibles para incubación/inspección:

_____ (VALG- _____)

PON N° B11 de CC
Rev.: 12/91

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
Resumen de lotes de TSB**

TSB a granel, lote N° _____ VALG- _____ VALG- _____

El presente procedimiento se llevó a cabo de acuerdo con los protocolos aprobados.
El presente lote se ha llenado de acuerdo con los métodos aprobados.
Los registros de llenado se han examinado y están completos.

Aprobación del jefe/supervisor de Llenado y Distribución _____ Fecha _____

(Después de llenar esta sección enviar el formulario a Control de la Calidad.)

Número total de viales inspeccionados _____ (VALG- _____)

Número de viales contaminados _____ (VALG- _____)

Número total de viales inspeccionados _____ (VALG- _____)

Número de viales contaminados _____ (VALG- _____)

Tasa global de contaminación (es decir, partes I y II, si corresponde)

Comentarios: _____

Datos ambientales revisados el _____ por _____ válido/no válido
(encerrar en un círculo)

Prueba de promoción del crecimiento después de
14 días de incubación: _____ aprobado / rechazado

Todas las pruebas de CC se efectuaron de acuerdo con los PON aprobados y se consideraron satisfactorias.

Aprobación del jefe/supervisor/subdirector de CC _____ Fecha _____

El procedimiento de validación es satisfactorio: _____ Sí / No

Comentarios: _____

_____ N.C.

Aprobación del director/director adjunto _____ Fecha _____

PON N° D11 de CC
Rev.: 12/91

**RESUMEN DE LA VALIDACIÓN DEL LLENADO
PRODUCTOS LÍQUIDOS
DEPARTAMENTO: LLENADO**

Razón de la validación: (marcar con un círculo) anual, problemas ambientales, contaminación del producto, equipo nuevo, otra.

Explicar: _____

Procedimiento de operación normalizado utilizado: _____

Fecha de llenado: _____

Lote de validación N°: _____

Lote de medio N°: _____

Ubicación: _____

Tamaño de los viales: _____

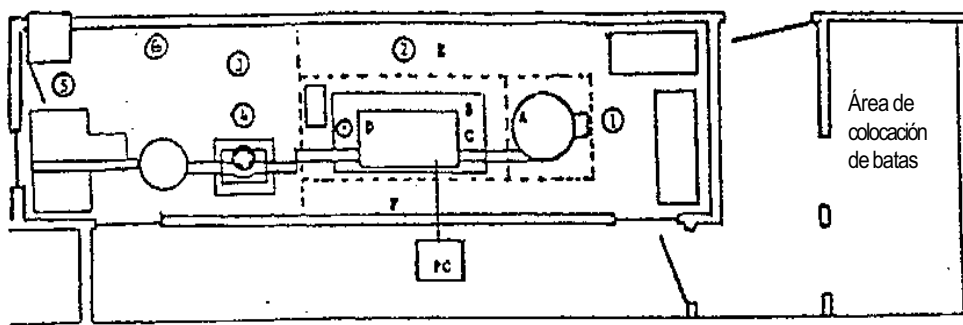
Volumen por vial: _____

N° de viales llenados: _____

Duración del llenado: _____

N° de empleados: _____

PUNTOS DE MONITOREO AMBIENTAL



Placas de contacto del personal 1-5

Placas de contacto Rodac A-H

Muestreador de hendidura:

Contador de partículas: PC

Zona de clase 100:

VAL-G: 110494Pág. 3 de 3**RESUMEN DEL LLENADO****Monitoreo de recuento de partículas**

Volumen de muestreo: 1 pie cúbico/minuto

Intervalo de muestreo: una muestra cada 5 minutos

Duración del muestreo: 1 minuto

Ubicación del muestreo: 15 cm por encima del vial abierto en la estación de llenado

Criterios de aceptación: los recuentos individuales deben ser ≤ 100 partículas $\geq 0,5$ micrones

Resultados del recuento de partículas $\geq 0,5$ micrones por pie cúbico																							Conclusión (marcar un círculo)	
Muestra No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	Aprobado / Rech:
Resultados	0	0	1	0	4	2	0	0	0	0	0	0	4	0	3	0	0	0	0	0	1	1	1	
Muestra No	24	25	26	27	27	Formulario rellenado por: _____ Verificado por: _____ Fecha: _____ Enviado a GC: _____																		
Resultados	0	0	0	0	0																			

(2-04)

Nota: Enviar a Control de la calidad una vez que se haya rellenado.

**RESUMEN DE VALIDACIÓN
DEPARTAMENTO DE GARANTÍA DE CALIDAD**

I. Informe de inspección visual para contaminación bacteriana

Lote	N° de viales inspeccionados	N° de viales con contaminación bacteriana	Identificación del microorganismo
VAL-G _____	_____	_____	_____
VAL-G _____	_____	_____	_____ N.C.
Total	_____	_____	(de las partes 1 y 2)
% de contaminación	_____	N.C. (el porcentaje de contaminación se calcula sobre la base del total; véase la parte 2)	
Nivel de intervención	_____		
Nivel de alerta	_____		
Conclusión: aprobado / rechazado			

II. Muestreador de hendidura a muestreador de aire (M-S8)

Tasa de muestreo:	1 pie cúbico/minuto
Intervalo de muestreo:	continuo durante todo el llenado
Total de pies cúbicos muestreados:	_____
N° de UFC/placa:	_____
Resultados:	UFC/pie cúbico
Nivel de intervención:	_____
Nivel de alerta:	_____
Conclusión: aprobado / rechazado	

III. Placas de contacto: superficies (Rodac) (Monitoreo de clase 100)

Placa	Ubicación	Nivel de intervención	Nivel de alerta	Bacterias	Mohos	Total de UFC	Identificación de especie	A / R
A	Desmezclador							
B	Plataforma inferior cerca de boquillas de llenado							
C	Rueda On Star							
D	Esquina NW plataforma superior							
G	Plataforma de carga de bandejas							
H	Plataforma de sellador de calor							

(2-05)

Formulario rellenado por: _____ Fecha: _____

Examinado por: _____ Fecha: _____

Jefe/subdirector

Consultar la parte I de VAL-G _____ N.C.

Aprobado por: _____

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS**

PREPARACIÓN DEL MEDIO DE CULTIVO A GRANEL

Caldo de soya tripticasa (TSB)

LIBRO DE REGISTRO DE TRABAJO

Producto: Caldo de soya tripticasa (TSB)

Lote N°: TSB-153

Número de control
de documento

Vigente desde

Libro preparado por: _____ Fecha _____

Preparación comprobada por: _____ Fecha _____

Libro lleno examinado por: _____ Fecha _____

Jefe / Subdirector de GC

Archivo N° PRBLKCS1.FRP

PON DE FRACCIONAMIENTO USADOS PARA LA VALIDACIÓN DEL LLENADO MEDIANTE CICLOS DE PRODUCCIÓN CON MEDIOS DE CULTIVO ESTÉRILES

PON N°	Rev. N°	Nombre	Vigente desde	Comentarios
FR-027	-	Preparación a granel de TSB	2/9/89	_____
05FX001	B	Uso de filtros Emflom	6/16/94	_____
19FX002	D	Preparación del cartucho del filtro	9/16/94	_____
FR-028	E	Preparación del tanque de producto acabado SS	11/92	_____
FR-052	B	Procedimiento de operación de la secadora Hull	7/91	_____ N.C
FR-053	E	Secadora Hull: esterilización para liofilización	8/91	_____ N.C
FR-056	D	Muestreo de producto a granel	4/91	_____
N.C.	-	Hojas de trabajo en blanco para todo el proceso	2/19/89	_____
FR-137	A	Especificaciones para la validación de llenado del liofilizador utilizando TSB	5/93	_____ N.C
1FX002	B	Pruebas de integridad de los filtros de ventilación	6/23/94	_____
11FX001	D	Pruebas de integridad de los filtros de 0,2m	9/16/94	_____
FR-041	A	Procedimiento para la limpieza de la secadora Hull	11/87	_____ N.C
FR-109	-	Esterilización de viales para el muestreo del producto a granel	11/87	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____

La presente lista de PON fue examinada antes de su uso por:

_____ Fecha: _____
 (Nombre)

**DEPARTAMENTO DE LLENADO Y DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
LISTA DE PON PARA LA VALIDACIÓN G110494 (TSB-153)
LÍQUIDOS**

Los PON que se enumeran a continuación se usaron para validar el proceso de llenado aséptico

211.28a.001	2/94	Uso de batas en las operaciones de llenado aséptico
211.28a.002	3/94	Requisitos en cuanto al uso de bata dentro del Departamento de Llenado y Distribución
211.28d.001	10/87	Notificación de condiciones sanitarias adversas por el personal de llenado aséptico
211.67b.002	7/91	Puesta en funcionamiento de la máquina llenadora Chase-Logeman
211.67b.003	6/92	Puesta en funcionamiento de la máquina colocadora de cápsulas de botellas (I.D. N° M-4)
211.67b.004	6/92	Limpieza y puesta en funcionamiento del equipo en el área de llenado estéril (cuarto BC-34) antes de un llenado
211.67b.001	5/90	Aplicación de silicona a las bandejas de viales
211.67b.006	6/91	Limpieza de las jeringas Dus y de las partes de la máquina llenadora Chase (M-3)
211.67b.007	6/92	Preparación del área de llenado séptico (BG-34) para la limpieza ordinaria por los conserjes
211.67b.008	11/92	Limpieza del área de llenado BG-34 por los conserjes
211.94d.002	5/91	Esterilización de los tapones de reborde y hendidos de 13mm y 20 mm para viales
211.94d.004	5/91	Limpieza de los viales usando la máquina lavadora de viales Metromatic
211.94d.005	5/93	Limpieza y aplicación de silicona a los tapones de 13 mm y 20 mm para viales
211.94d.006	4/93	Despirogenación de viales usando el horno de calor seco Despatch
19FL002	10/94	Puesta en funcionamiento y esterilización de las jeringas DUS-50
211.100b.004	8/89	Instalación inicial y operación de la lavadora de viales Metromatic
211.100b.006	6/92	Método para poner en marcha una operación de llenado aséptico

211.100b.007	5/90	Método de finalización y limpieza después de la operación de llenado aséptico
211.100b.008	10/93	Rotulado de envases de almacenamiento que contienen viales sin etiquetar
211.100b.010	6/92	Alimentación de viales estériles durante las operaciones de llenado aséptico
11GN006	6/9/94	Validación de las operaciones de llenado aséptico
211.100b.013	6/92	Preparación de los tanques de producto a granel para los llenados asépticos
211.100b.014	6/92	Preparación y puesta en funcionamiento de la operación de colocación de tapones para los productos liofilizados
211.100b.015	1/91	Puesta en funcionamiento del procedimiento de operación del cargador de bandejas Adtech
211.100b.019	4/92	Puesta en funcionamiento y operación del contador de partículas HIAC/ROYCO modelo 5250
211.100b.020	8/92	Operación del autoclave Getinge (ID N° 4)
211.110a.001	4/94	Determinación del volumen final de los recipientes
211.110b.001	8/93	Ajustes al volumen de llenado
211.113b.001	5/91	Preparación y esterilización del dispositivo alimentador de la tolva de la máquina llenadora Chase
211.113b.002	4/89	Monitoreo microbiano del personal que interviene en las operaciones de llenado estéril
211.113b.003	12/92	Monitoreo ambiental y control del área de llenado BG-34
211.188.001	6/93	Inicio de los registros de historial del lote

La presente lista fue examinada antes de su uso por: _____ Fecha: _____

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS**

DIVISIÓN DE LLENADO Y DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

**LLENADO Y ENVASADO
REGISTRO DE HISTORIAL DEL LOTE**

Producto: _____

Lote N°: _____

Líquido / Liofilizado (marcar con un círculo)

Expedido por: _____ Fecha: _____

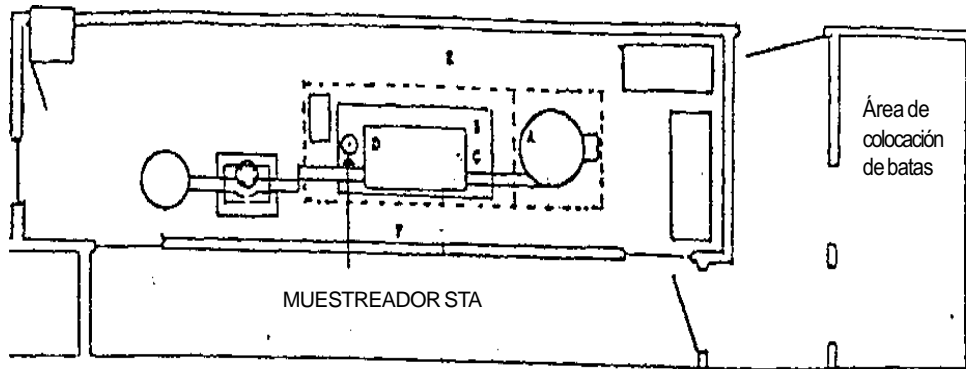
Examinado por _____ Fecha: _____

Revisado 10/14/92

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE LA CALIDAD
MONITOREO MICROBIANO DEL AIRE DURANTE LAS OPERACIONES DE LLENADO
SÉPTICAS: BG-34
PRODUCTOS LÍQUIDOS**

Nombre del producto: _____

Lote N°: _____ Fecha de llenado: _____



1) Placas Rodac, incubar a 30-35 °C ____ días N° de lote de doble bolsa irradiada: _____
Fecha caducidad: _____

Placa No	Ubicación	Total de UFC/placa	No de colonias (moho)	Criterios cumplidos (marcar 1)		
				APROBADO	ALERTA	INTERVENCIÓN
A	Desmezclador					
B	Plataforma inferior					
C	Rueda On Start					
D	Plataforma superior					
E	Piso por fuera de la cortina, norte					
F	Piso por fuera de la cortina, sur					

(30)

**Criterios de aceptación:
monitoreo de superficie**

Nivel de alerta

Nivel de intervención

no crítica

≥ 10 UFC/sitio

tres llenados consecutivos en nivel de alerta

crítica
(zona sombreada)

≥ 1 UFC/sitio

≥3 UFC en un solo sitio o tres llenados consecutivos en nivel de alerta

Si se alcanza el nivel de intervención, llénese inmediatamente el formulario N° IPQC-025 "Monitoreo ambiental: niveles de alerta/intervención alcanzados" y notifíquese de inmediato a CC.

Rev. 3/93 Sustituye a: 11/90 PON D4 IPQC-020

pág. 1 de 2

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE LA CALIDAD
MONITOREO MICROBIANO DEL AIRE DURANTE LAS OPERACIONES DE LLENADO
SÉPTICAS: BG-34
PRODUCTOS LÍQUIDOS**

Nombre del producto: _____

Lote N°: _____ Fecha de llenado: _____

2) Placa de muestreador con hendidura, incubar a 30-35 °C por _____ días.

N° de lote de placa STA: _____ Fecha de caducidad: _____

Tiempo de exposición: _____

Placa	Ubicación	Total de UFC/placa	No de colonias (moho)	Identidad
	Véase el diagrama en la pág. 1			

(31)

Criterios de aceptación: Placa STA

Nivel de alerta

≥0,03 UFC/ft³

Nivel de intervención

≥0,1 UFC/ft³ o tres niveles de alerta consecutivos

UFC/ft³ = $\frac{\text{(número total de UFC/placa)}}{\text{(tiempo total de exposición en minutos)}}$

_____ UFC/placa = _____ UFC/ft³

Criterios satisfechos: (encerrar en un círculo) APROBADO / ALERTA / INTERVENCIÓN

Si se alcanza el nivel de intervención llénese inmediatamente el formulario N° IPQC-025 "Monitoreo ambiental: niveles de alerta/intervención alcanzados" y notifíquese de inmediato a GC.

Operario: _____ Fecha: _____ Examinado por: _____ Fecha: _____

Ingresado en la computadora de llenado y distribución por: _____ Fecha: _____

Rev. 3/93 Sustituye a: 11/90 PON D4 IPQC-020

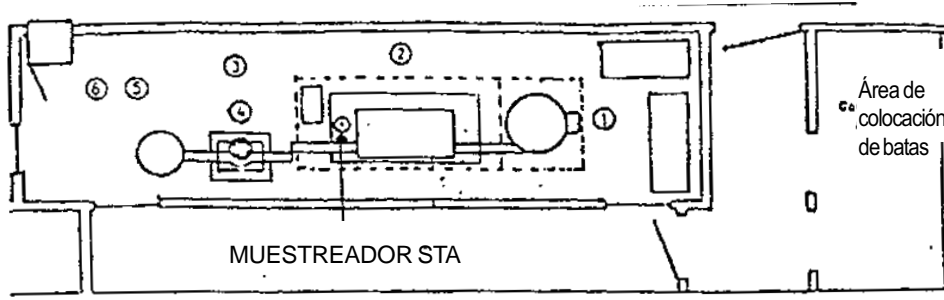
Aprobación Depto: [Firma]	Fecha: [4/16/93]	Aprobación de CC: [Firma]	Fecha: [4/16/93]
------------------------------	---------------------	------------------------------	---------------------

pág. 2 de 2

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE LA CALIDAD
MONITOREO MICROBIANO DEL AIRE DURANTE LAS OPERACIONES DE LLENADO
ASÉPTICAS: BG-34
PRODUCTOS LIOFILIZADOS**

Nombre del producto: _____

Lote N°: _____ Fecha de llenado: _____



1) Placas Rodac, incubar a 30-35 °C ____ días N° de lote de doble bolsa irradiada: _____
Fecha caducidad: _____

Descripción de la ubicación del monitoreo del empleado (véase el diagrama anterior)	Total de UFC/placa	No de colonias (moho)	Criterios cumplidos (marcar 1)		
			Aprobado	Alerta	Intervención
Persona No 1, palma					
Persona No 2, pecho					
Persona No 3, pecho					
Persona No 4, pecho					
Persona No 5, pecho					
Persona No 6, pecho					

**Criterios de aceptación:
monitoreo de superficie**

área no crítica

Nivel de alerta

≥ 12 UFC/persona

Nivel de intervención

tres llenados consecutivos en nivel de alerta o tres niveles de alerta onsecutivos por persona

crítica (zona sombreada)

≥ 2 UFC/persona

≥ 3 UFC/persona o tres llenados consecutivos a niveles de alerta o tres niveles consecutivos de alerta por persona

Si se alcanza el nivel de intervención, llénese inmediatamente el formulario N° IPQC-025 "Monitoreo ambiental: niveles de alerta/intervención alcanzados" y notifíquese de inmediato a GC.

Operario: _____ Fecha: _____ Examinado por: _____ Fecha: _____

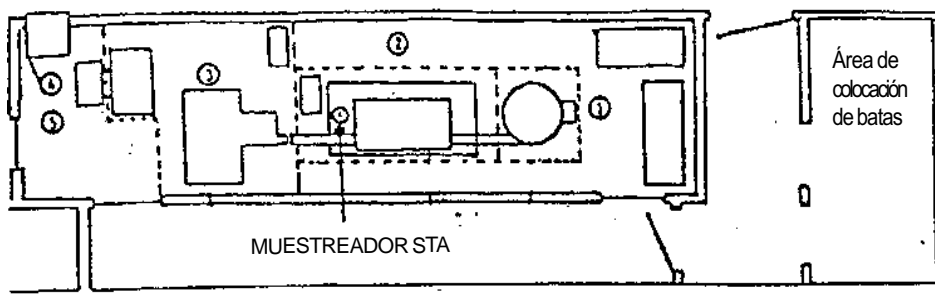
Ingresado en la computadora de llenado y distribución por: _____ Fecha: _____

Rev. 3/93 Sustituye a: 11/90 PON D4 IPQC-022

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE LA CALIDAD
MONITOREO MICROBIANO DEL AIRE DURANTE LAS OPERACIONES DE LLENADO
ASÉPTICAS: BG-34
PRODUCTOS LIOFILIZADOS**

Nombre del producto: _____

Lote N°: _____ Fecha de llenado: _____



Placas Rodac, incubar a 30-35 °C por ____ días N° de lote de placa Rodac: _____
Fecha vencimiento: _____

Descripción de la ubicación del monitoreo del empleado (véase el diagrama anterior)	Total de UFC/placa	No de colonias (moho)	Criterios cumplidos (marcar 1)		
			Aprobado	Alerta	Intervención
Persona No 1, palma					
Persona No 2, pecho					
Persona No 3, pecho					
Persona No 4, pecho					
Persona No 5, pecho					
Persona No 6, pecho					

Criterios de aceptación: monitoreo de superficie	Nivel de alerta	Nivel de intervención
área no crítica	≥ 12 UFC/persona	tres llenados consecutivos en nivel de alerta o tres niveles de alerta onsecutivos por persona
crítica (zona sombreada)	≥ 2 UFC/persona	≥ 3 UFC/persona o tres llenados consecutivos a niveles de alerta o tres niveles consecutivos de alerta por persona

Si se alcanza el nivel de intervención, llénese inmediatamente el formulario N° IPQC-025 "Monitoreo ambiental: niveles de alerta/intervención alcanzados" y notifíquese de inmediato a GC.

Operario: _____ Fecha: _____ Examinado por: _____ Fecha: _____

Ingresado en la computadora de llenado y distribución por: _____ Fecha: _____

Rev. 3/93 Sustituye a: 11/90 PON D4 IPQC-023

Aprobación Depto: [Firma]	Fecha: [4/16/93]	Aprobación de CC: [Firma]	Fecha: [4/16/93]
------------------------------	---------------------	------------------------------	---------------------

APÉNDICE II
LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE LA CALIDAD

FORMULARIO DE LIBERACIÓN DE PLACAS

_____ placas de contacto del lote N° _____ se entregaron a _____

_____ placas de asentamiento del lote N° _____ se entregaron a _____

_____ placas TSA o tiras del lote N° _____ se entregaron a _____

y fueron liberadas para su uso basándose en las siguientes pruebas:

Esterilidad _____

Inspección visual _____

Tasa de contaminación (%) para los lotes especificados anteriormente

Placas Rodac _____ de asentamiento _____ TSA _____

Fecha de caducidad _____

Finalidad de uso _____

N° de lote de producto _____

Operario N° 1 _____ Fecha: _____

Operario N° 2 _____ Fecha: _____

Examinado por: _____ Fecha: _____

Rev. 9/93 Sustituye a: 3/93 PON D4.F1a IPQC-024

Aprobación Depto:
[Firma]

Fecha:
[10/12/93]

Aprobación de CC:
[Firma]

Fecha:
[10/12/93]

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTOS DE CC/GC
MONITOREO AMBIENTAL: NIVELES DE ALERTA/INTERVENCIÓN ALCANZADOS**

Nombre del producto: _____ Lote N°: _____

Fecha: _____

Duración del llenado _____

Categoría ambiental	Sitio de muestreo	Nivel alcanzado (encerrar en un círculo)	Frecuencia (encerrar en un círculo)		
			1o.	2o.	3o.
STA/SMA		Alerta / Intervención	1o.	2o.	3o.
Rodac (superficies) crítica		Alerta / Intervención	1o.	2o.	3o.
Rodac (superficies) no crítica		Alerta / Intervención	1o.	2o.	3o.
Rodac (personal) crítica		Alerta / Intervención	1o.	2o.	3o.
Rodac (personal) no crítica		Alerta / Intervención	1o.	2o.	3o.

(35)

Información sobre el microorganismo:

- Cantidad: _____ UFC/placa o _____ UFC/ft³ después de
_____ días de incubación a _____ °C.
- Ubicación sobre la placa: _____
- Identidad: _____
- La identidad se confirmará después: S / N NC (no corresponde)
- Parte de la base de datos de los MPHBL: S / N si no, explicar

Formulario rellenado por: _____ Fecha: _____

Enviar formulario a garantía de la calidad _____ Fecha: _____

Rev. _____ 3/93 _____ Sustituye a: _____ 11/90 _____ PON _____ D4 _____ IPQC-025

**PON DE CONTROL DE LA CALIDAD USADOS PARA LA VALIDACIÓN DEL LLENADO ESTÉRIL
MEDIANTE CICLOS DE PRODUCCIÓN CON MEDIOS DE CULTIVO ESTÉRILES**

TSB-154

PON N°	Título	Vigente desde	Comentarios
B2	Prueba de esterilidad usando la inoculación directa	3/92	_____
B2a	Prueba de esterilidad usando la filtración con membrana	3/14/95	_____
B5a	Capacidad de promoción de crecimiento del caldo usado en la prueba de esterilidad aplicando el sistema Steritest o la filtración directa con membrana	7/91	_____
B5b	Capacidad de fomento del crecimiento del caldo usado en la prueba de esterilidad por medio de la inoculación directa	7/91	_____
B11	Uso del documento de resumen del lote y secuencia que debe seguir	4/91	_____
B12	Pautas para la identificación microbiana de aislados encontrados en productos biológicos y en muestras de fabricación	7/95	_____
B13	Preparación de la placa muestreadora hendida de agar de soya tripticasa	10/12/93	_____
B17	Creación del archivo maestro y documentación	11/02/94	_____
B33	Pruebas de control del caldo de tioglicolato y del caldo de soya tripticasa	1/13/95	_____
D7	Cuarentena y liberación de un producto a granel (producto sanguíneo/vacuna bacteriana, medio de placebo)	12/05/94	_____
D14	Calendario para la limpieza y el monitoreo del cuarto estéril (BG9A)	4/21/95	_____
D17	Control de la calidad del monitoreo del personal	7/21/94	_____
E6	Pruebas de control de la calidad del medio de caldo de soya tripticasa para la validación de llenados con caldo	5/19/93	_____
F1a	Pruebas de control de las placas Rodac, las placas de asentamiento y las placas TSA	7/31/95	_____
F2	Pruebas de control de sustancias químicas	1/13/95	_____
F7	Pruebas de control de la calidad de los componentes que ingresan	7/21/94	_____
F10	Pruebas de los materiales que ingresan: viales, sellos y tapones	4/13/94	_____

La presente lista de PON fue examinada antes de su uso por:

_____ Fecha: _____

(Nombre)

TSB.VAL
11/17/95

APÉNDICE I
LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD
Certificación del muestreo de un producto hemático a granel

Control de la Calidad fue notificado el ____/____/____ por Fraccionamiento

El muestreo del producto a granel se efectuó el ____/____/____ por _____

Lote N° _____

Lote de producto a granel N°: _____

HAB _____ MVZIG _____ MVICMV _____

ISG- _____ BPIG _____ TSB- _____

LIVCMV- _____ LIVRSV- _____

OTRO _____

No de viales	Muestreado por	Viales No	Volúmenes	Custodio de la muestra
2	Esterilidad			
2	Pruebas químicas			
	Estabilidad			
	Inspección visual			
	Fraccionamiento			

(2-06)

ªSe efectúa solamente con globulinas IV.

Técnico: _____ Fecha: _____

Examinado por: _____ Fecha: _____

Los viales para inspección visual fueron devueltos a Fraccionamiento _____ el _____ por _____
Técnico Técnico de CC

Rev. _____ 7/49 _____ Sustituye a: _____ 9/93 _____ PON _____ B10 _____ IPQC-050

Aprobación Depto: [Firma]	Fecha: [8/1/94]	Aprobación de CC: [Firma]	Fecha: [8/1/94]
------------------------------	--------------------	------------------------------	--------------------

APÉNDICE II
LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD
PRUEBAS DE ESTERILIDAD: PRODUCTO A GRANEL
Inoculación Directa

Lote de producto N° _____ Técnico: _____ Fecha: _____

Prueba N°: _____ Agente conservador: _____

Muestreo	Sembrado	Notificado
Fecha: _____	Fecha: _____	Fecha: _____
Por: _____	Por: _____	A: _____
N° _____	Incubación: 14 días _____ a <u>30-35 °C</u>	por: _____
Cantidad/muestra: _____ ml		

50 ml de caldo / tubo o 100 ml de caldo / frasco

Medio de cultivo: Tioglicolato Lote N°: _____

Fecha de inspección: _____ 30-35 °C Inspeccionado por: _____
 _____ Prueba de _____ ml

Resultados: _____

Comprobado por: _____

Criterios de aceptación:

Si la prueba no muestra crecimiento en 14 días, se considera APROBADO

Lote N° _____ PASA / NO PASA la prueba de esterilidad del producto a granel

Comentarios: _____

Examinado: _____ Fecha: _____

PON B2
Rev. 10/91

APÉNDICE III
LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD
PRUEBAS DE ESTERILIDAD: ENVASE FINAL
Inoculación directa

Lote de producto N° _____ Técnico: _____ Fecha: _____

Prueba N°: _____ Agente conservador: _____

Muestreo	Sembrado	Notificado
Fecha: _____	Fecha: _____	Fecha: _____
Por: _____	Por _____	A _____
N° _____	Incubación a: 30-35 °C por 14 días	Por: _____
Cantidad/muestra _____	20-25 °C por 14 días:	

50 ml de caldo/tubo o
100 ml de caldo

50 ml de caldo/frasco o
100 ml de caldo/frasco

Tioglicolato N° _____ Tioglicolato/producto de digestión
de la caseína de soya N°:

Inspección: _____	Insp. por: _____	Insp. por _____
30-35 °C	Fecha de	20-25 °C
__ Prueba de __ ml	insp.	__ prueba de __ ml

_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____

Resultados: _____ Resultados: _____

Comprobado por: _____ Comprobado por: _____

Criterios de aceptación:

Si la prueba no muestra crecimiento en 14 días, se considera APROBADO

Lote N° _____ PASA / NO PASA la prueba de esterilidad final.

Comentarios: _____

Examinado: _____ Fecha: _____

PON B2
Rev. 10/91

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS**

Caldo de Tioglicolato

Lote de medio N° _____ Fabricante _____ Fecha de vencimiento _____

Lote de Steritest N° _____ Lote de peptona N° _____ Lote de Acrodisc N° _____ Fabricante _____

Microorganismo estudiado	Procedencia	Lote No	Fecha de caducidad	Fecha de prueba de identidad	Recuentos en placa		Promedio de recuentos en placa	Volumen de inoculación en el medio	ufc/vol	M
Bacillus subtilis										
Clostridium sporogenes										
Microorganismo estudiado	Temperatura de incubación	No de microorganismos inoculados	Comprobación los días 3, 4 y 5	Comprobación día 7	Testigo negativo C/NC	Comer				
Bacillus subtilis	20-25 °C									
	30-35 °C									
Clostridium sporogenes	20-25 °C									
	30-35 °C									

C = crecimiento; NC = no hubo crecimiento

Criterios de aceptación:

La prueba de promoción del crecimiento se aprueba si: — al cabo de 7 días aparecen indicios de crecimiento en todos los recipientes inoculados con ≤ 100 microorganismos
 — no se observa crecimiento en el testigo negativo
 — las ufc/volumen inoculado son ≤ 100 Inicio de la prueba _____

Lote No: _____ PASA ____ NO PASA ____ la prueba de promoción del crecimiento Fin de la prueba _____

Técnico: _____ Fecha: _____ Examinado por: _____ Fecha: _____ La siguiente PPC se hará el _____

Rev. 4/96 **Sustituye a: 7/91** **PON B5A, B5C** **IPQC-387**

Aprobación Depto: _____ **Fecha:** _____ **Aprobación de CC:** _____ **Fecha:** _____

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS**

Caldo de soya tripticasa

Lote de medio N° _____ Fabricante _____ Fecha de vencimiento _____

Lote de Steritest N° _____ Lote de peptona N° _____ Lote de Acrodisc N° _____ Fabricante _____

Microorganismo estudiado	Procedencia	Lote No	Fecha de caducidad	Fecha de prueba de identidad	Recuentos en placa		Promedio de recuentos en placa	Volumen de inoculación en el medio	ufc/vol	M
Bacillus subtilis										
Candida albicans										
Microorganismo estudiado	Temperatura de incubación	No de microorganismos inoculados	Comprobación los días 3, 4 y 5		Comprobación día 7		Testigo negativo C/NC	Crecimiento		
Bacillus subtilis	20-25 °C									
Candida albicans	20-25 °C									

C = crecimiento; NC = no hubo crecimiento

Criterios de aceptación:

La prueba de promoción del crecimiento se aprueba si: — al cabo de 7 días aparecen indicios de crecimiento en todos los recipientes inoculados con ≤ 100 microorganismos
 — no se observa crecimiento en el testigo negativo
 — las ufc/volumen inoculado son ≤ 100 Inicio de la prueba _____

Lote No: _____ PASA ____ NO PASA ____ la prueba de promoción del crecimiento Fin de la prueba _____

Técnico: _____ Fecha: _____ Examinado por: _____ Fecha: _____ La siguiente PPC se hará el _____

Rev. 4/96 Sustituye a: 7/91 PON B5A, B5C IPQC-388

Aprobación Depto: _____ Fecha: _____ Aprobación de CC: _____ Fecha: _____

LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS

Prueba de identidad de los microorganismos utilizados en la
prueba de promoción del crecimiento

Microorganismo usado: *Bacillus subtilis/Clostridium sporogenes/Candida albicans*

Procedencia: *Microorganismo cultivado internamente/
microorganismo para comprobación del crecimiento*

Nº de lote: _____ Fecha de vencimiento: _____

Vial abierto el: _____

Nº de ufc/0,1 ml _____

Prueba efectuada para identificación

API 20E / API 50 CHB / API20C / Valoración de leche indicadora de pH / Tinción de Gram

Lote Nº: _____ Fecha de caducidad: _____

Resultados

Identidad de *Bacillus subtilis* confirmada
(véase perfil metabólico) S / N

Identidad de *Candida albicans* confirmada
(véase perfil metabólico) S / N

Identidad de *Clostridium sporogenes* confirmada mediante las siguientes pruebas:

ACIDEZ _____

DIGESTIÓN _____

PRECIPITADO _____

GAS _____

OLOR _____

OTRA _____

Técnico: _____ Fecha: _____

Examinado por: _____ Fecha: _____

Rev. 4/96 Sustituye a: 7/91 PON B5A,B5C IPQC-389

Aprobación Depto:

Fecha:

Aprobación de CC:

Fecha:

LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD

LIBERACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN DE LLENADO

Producto: _____

Lote N°: _____

Fecha de preparación del producto a granel: _____

El llenado habrá de efectuarse a más tardar: _____
(fecha de preparación del
producto a granel + 9 meses)

SE ADJUNTAN LOS SIGUIENTES DOCUMENTOS:

FORMULARIO DE LIBERACIÓN DEL LLENADO _____

FORMULARIO RESUMIDO DEL LOTE _____

INFORME DE LA INSPECCIÓN VISUAL _____

OTROS _____

CONTENIDO VERIFICADO POR _____ FECHA _____

Rev. 11/95 Sustituye a: 11/94 PON D7 IPQC-059

Aprobación Depto:	Fecha: [11/21/95]	Aprobación de CC:	Fecha: [11/21/95]
-------------------	----------------------	-------------------	----------------------

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD**

FORMULARIO DE LIBERACIÓN DE LLENADO PARA EL MEDIO TSB

Producto: Caldo de soya tripticasa Lote N°: _____

Prueba	Resultado	Técnico	Situación (Aprobado / Rechazado / N.C.)
Promoción del crecimiento			
Esterilidad			Después de ___ días

(2-08)

EL TSB- SE LIBERA PARA LLENADO BASÁNDOSE EN LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS ANTERIORES CON EL PRODUCTO A GRANEL

Supervisor de CC _____ Fecha _____

Formulario presentado al Departamento de Llenado y Distribución el ___/___/___ .

Rev. 11/95 Sustituye a: 11/94 PON D7 IPQC-064

Aprobación Depto:	Fecha: [11/21/95]	Aprobación de CC:	Fecha: [11/21/95]
--------------------------	-----------------------------	--------------------------	-----------------------------

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD
INFORME DE LA INSPECCIÓN VISUAL FINAL DEL VIAL
APÉNDICE I**

Producto: CALDO TSB PARA VALIDACIÓN Fecha de llenado: _____

Lote de TSB N°: _____ N° de envases: _____

Validación de llenado N°: _____ Tamaño del vial _____ ml

N° de viales que van a inspeccionarse: _____

Comentarios: _____

Incubación: _____ Fecha de inicio: _____

Temperatura de incubación: 30-35/20-25 °C

PRIMERA inspección (7 días) Fecha: _____ Finalizada el: ____/____/____ .

Inspección FINAL (14 días) Fecha: _____ Finalizada el: ____/____/____ .

Inspector N° 1: _____ Inspector N° 2 _____

RESULTADOS DE LA INSPECCIÓN

N° total de viales rechazados: _____ tasa de contaminación: _____ %

Categorías

1. Vial contaminado _____
2. Grietas en el vial _____
3. Defectos en el vial _____
4. Falta de cierre del tapón _____
5. Falta de tapón _____
6. Volumen de llenado incompleto _____
7. Partículas _____
 - a) pelusa/polvo _____
 - b) Otras _____
 - c) Otras [] _____
 - d) Otras [] _____
8. Otras _____

Examinado por: _____

Rev. 3/93 Sustituye a: 6/92 PON E-6 IPQC-034

Aprobación Depto:	Fecha: [5/15/95]	Aprobación de CC:	Fecha: [5/15/95]
-------------------	---------------------	-------------------	---------------------

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD
FORMULARIO DE TRABAJO PARA LA INSPECCIÓN VISUAL
APÉNDICE IIIA**

Lote de producto N°: _____ N° de viales _____

Resultados de la inspección
Categoría de rechazo de viales

Caja No	Grietas	Defectos visibles a simple vista	Volumen de llenado	Partículas: pelusa/polvo	Rechazados por presencia de proteína	Cierre de la tapa	Otro	Otro	No de viales por caja	Rechazados totales

© 899

Notas a pie de página:

a: Partículas blancas/otras

b: Vial roto Técnico: _____

c: Ausencia de tapón

d: Vial vacío Técnico: _____

e: _____

f: _____ Examinado por: _____

Rev. 3/93 Sustituye a: 6/92 PON E-6 IPQC-036

Aprobación Depto:	Fecha: <i>[5/19/93]</i>	Aprobación de CC:	Fecha: <i>[5/19/93]</i>
-------------------	----------------------------	-------------------	----------------------------

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD
FORMULARIO DE TRABAJO PARA LA INSPECCIÓN VISUAL
APÉNDICE IIIB**

Lote de producto N°: _____ N° de viales _____

Categoría de rechazo de viales

Caja No	Grietas	Defectos visibles a simple vista	Volumen de llenado	Partículas: pelusa/polvo	Rechazados por presencia de proteína	Cierre de la tapa	Otro	Otro	No de viales por caja	Rechazados totales

0-109
Notas a pie de página:

N° total de viales rechazados: _____
Reconciliación de viales

- a: Partículas blancas/otras _____ cestas de _____ viales
- b: Vial roto _____ cestas de _____ viales
- c: Ausencia de tapón _____ cestas de _____ viales
- d: Vial vacío _____ cestas de _____ viales
- e: _____ cestas de _____ viales
- f: _____ cestas de _____ viales

Muestras extra para CC _____ N.C.
Rechazados por Llenado y Distribución _____
Rechazados por Control de la Calidad _____
Otros _____

Técnico: _____ Fecha: _____

Técnico: _____ Fecha: _____

Examinado por: _____ Fecha: _____ N° total de viales _____

Rev. 3/93 **Sustituye a:** 6/92 **PON** E-6 **IPQC-036**

Aprobación Depto:	Fecha: [5/19/93]	Aprobación de CC:	Fecha: [5/19/93]
--------------------------	----------------------------	--------------------------	----------------------------

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD
INFORME DE LA INSPECCIÓN VISUAL FINAL DE LOS VIALES
APÉNDICE IV**

Lote de TSB N°: _____ Fecha de llenado: _____

N° de viales llenados: _____ N° de cajas: _____

Temperatura de incubación: 20-25 °C _____ / 30-35 °C _____

Fecha de inspección: _____

Resultados:

Había algún vial contaminado? S / N

(si la respuesta es SÍ, indicar la temperatura de incubación _____, N° de caja _____ y viales contaminados _____)

% de contaminación = $\frac{(\text{N}^\circ \text{ de viales contaminados} \times 100)}{\text{N}^\circ \text{ total de viales} \times \text{lote}}$ = _____%

Técnico (a): _____ Fecha: _____

Examinado por: _____ Fecha: _____

Rev. _____ 3/93 _____ Sustituye a: _____ 6/92 _____ PON _____ E-6 _____ IPQC-036

Aprobación Depto:	Fecha: [5/19/93]	Aprobación de CC:	Fecha: [5/19/93]
-------------------	---------------------	-------------------	---------------------

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD
INSPECCIÓN VISUAL: ANÁLISIS DE TENDENCIAS DE LOS RECHAZOS POR LOTE
APÉNDICE V**

Lote de producto N°: _____

Categoría de rechazo de viales

Caja No	Grietas	Defectos evidentes	Volumen de llenado	Partículas: pelusa/polvo	Rechazos proteína	Defecto de cierre	Otro	Otro	Rechazos totales	No de viales por caja

(2-B)

Notas a pie de página:

- a: Partículas blancas/otras
- b: Vial roto
- c: Ausencia de tapón
- d: Vial vacío
- e: _____
- f: _____

Rev. 3/93 Sustituye a: 6/92 PON E-6 IPQC-036

Aprobación Depto:	Fecha: <u>[5/19/93]</u>	Aprobación de CC:	Fecha: <u>[5/19/93]</u>
--------------------------	-----------------------------------	--------------------------	-----------------------------------

APÉNDICE II

LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
Departamento de Control de Calidad

PRUEBA DE IDENTIDAD DE LOS MICROORGANISMOS UTILIZADOS EN LA PRUEBA DE
PROMOCIÓN DEL CRECIMIENTO

Microorganismo usado: *Bacillus subtilis/Clostridium sporogenes/Candida albicans*

Procedencia: *microorganismo cultivado internamente / microorganismo para
comprobación del crecimiento*

Nº de lote: _____ Fecha de vencimiento: _____

Vial abierto el: _____

Nº de ufc/0,1 ml _____

Prueba efectuada para identificación

API 20E / API 50 CHB / API20C / Valoración de leche indicadora de pH / Tinción de Gram

Lote Nº: _____ Fecha de caducidad: _____

Resultados

Identidad de *Bacillus subtilis* confirmada
(véase perfil metabólico) S / N

Identidad de *Candida albicans* confirmada
(véase perfil metabólico) S / N

Identidad de *Clostridium sporogenes* confirmada mediante las siguientes pruebas:

ACIDEZ _____

DIGESTIÓN _____

PRECIPITADO _____

GAS _____

OLOR _____

OTRA _____

Técnico: _____ Fecha: _____

Examinado por: _____ Fecha: _____

B: B5B
Rev.: 7/91

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS**

Caldo de Tioglicolato

Lote de medio N° _____ Fabricante _____ Fecha de vencimiento _____

Lote de Steritest N° _____ Lote de peptona N° _____ Lote de Acrodisc N° _____ Fabricante _____

Microorganismo estudiado	Procedencia	Lote No	Fecha de caducidad	Fecha de prueba de identidad	Recuentos en placa		Promedio de recuentos en placa	Volumen de inoculación en el medio	ufc/vol	M
Bacillus subtilis										
Clostridium sporogenes										
Microorganismo estudiado	Temperatura de incubación	No de microorganismos inoculados		Comprobación los días 3, 4 y 5	Comprobación día 7	Testigo negativo C/NC		Crecimiento		
Bacillus subtilis	20-25 °C									
	30-35 °C									
Clostridium sporogenes	20-25 °C									
	30-35 °C									

C = crecimiento; NC = no hubo crecimiento

Criterios de aceptación:

La prueba de promoción del crecimiento se aprueba si: — al cabo de 7 días aparecen indicios de crecimiento en todos los recipientes inoculados con 10 – 100 microorganismos
— no se observa crecimiento en el testigo negativo

Lote No: _____ PASA ____ NO PASA ____ la prueba de promoción del crecimiento

Técnico: _____ Fecha: _____ Examinado por: _____ Fecha: _____

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS**

Caldo de Tioglicolato

Lote de medio N° _____ Fabricante _____ Fecha de vencimiento _____

Lote de Steritest N° _____ Lote de peptona N° _____ Lote de Acrodisc N° _____ Fabricante _____

Microorganismo estudiado	Procedencia	Lote No	Fecha de caducidad	Fecha de prueba de identidad	Recuentos en placa		Promedio de recuentos en placa	Volumen de inoculación en el medio	ufc/vol	M
Bacillus subtilis										
Candida albicans										
Microorganismo estudiado	Temperatura de incubación	No de microorganismos inoculados	Comprobación los días 3, 4 y 5		Comprobación día 7		Testigo negativo C/NC	Crecimiento		
Bacillus subtilis	20-25 °C									
Candida albicans	20-25 °C									

C = crecimiento; NC = no hubo crecimiento

Criterios de aceptación:

La prueba de promoción del crecimiento se aprueba si: — al cabo de 7 días aparecen indicios de crecimiento en todos los recipientes inoculados con 10 – 100 microorganismos
— no se observa crecimiento en el testigo negativo

Lote No: _____ PASA _____ NO PASA _____ la prueba de promoción del crecimiento

Técnico: _____ Fecha: _____ Examinado por: _____ Fecha: _____

4) Requisitos para las valoraciones de validación en Control de Calidad

PON: <u> E21 </u> Rev.: <u> Nuevo </u> Pág. <u> 1 </u> de <u> 3 </u>		
Procedimiento: <u> Requisitos para las valoraciones de validación en Control de la Calidad </u>		
LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD PÚBLICA DE MASSACHUSETTS Procedimiento de operación normalizado		
División: <u> Garantía de la calidad </u>	Rev.: <u> Nuevo </u>	PON: <u> E21 </u>
Redactado por: <u> Roger Anderson </u>	Fecha: <u> 2/94 </u>	Sustituye a: <u> Ninguno </u>
Aprobación de Depto.: <u> </u>	Fecha: <u> 3/15/94 </u>	Pág. <u> 1 </u> de <u> 3 </u>
Aprobación de GC: <u> </u>	Fecha <u> 3/15/94 </u>	Vigente desde: <u> 3/15/94 </u>
Procedimiento: <u> Requisitos para las valoraciones de validación en Control de la Calidad </u>		
I. Objetivo:		
Los PON de las valoraciones nuevas, y también de las existentes, tienen que venir apoyados por una carpeta de validación. Los datos de validación comprueban la integridad de la valoración.		
II. Alcance		
Todas las valoraciones nuevas preparadas en el Departamento de Control de la Calidad habrán de venir acompañadas de una carpeta de validación. Las carpetas de las valoraciones existentes se confeccionarán a base de los datos reunidos en los archivos de Control de la Calidad. La aprobación del PON exigirá una carpeta de validación que haya sido aprobada por el jefe de Control de la Calidad del laboratorio o el subdirector.		
III. Responsabilidades		
Los analistas de control de la calidad se encargarán de aplicar el presente PON, y los supervisores de control de la calidad serán responsables de velar por el cumplimiento del presente PON y de que este sea actualizado según proceda.		
IV. Procedimiento		
La carpeta de validación deberá responder tantas preguntas de la siguiente lista como sea posible. Estas preguntas son las especificadas por la Farmacopea de los Estados Unidos.		
A. Precisión: (Criterios intra-ensayo)		
Es reproducible la valoración?		
1. Cuál es el CV (media/DE) x 100, cuando una muestra se somete a valoración repetidamente?		
2. Es el CV $\leq 5\%$?		

IV. Procedimiento (continuación)

B. Exactitud

Qué grado de proximidad se da entre los valores obtenidos y los reales?

1. Al utilizar una muestra blanco a la que se ha añadido el compuesto problema, ¿se obtiene el mismo resultado que con el propio compuesto problema?
2. Si se aplican procedimientos de eliminación de interferencias de la muestra, ¿cuál es la recuperación del compuesto problema?
- 3.Cuál es la menor concentración añadida susceptible de medición al emplear la valoración en cuestión?
4. Los resultados de la nueva valoración, ¿se correlacionan con los de otro método de valoración?

C. Límite de detección:

Cuál es la menor concentración del compuesto problema, en una muestra, susceptible de detección?

D. Límite de cuantificación

Cuál es la menor concentración del compuesto problema, en una muestra, susceptible de cuantificación de manera reproducible?

E. Selectividad

Cuán específica es la valoración?

1. Permite la valoración cuantificar el compuesto problema en todas las muestras que habrá que analizar?
2. Interfieren en la valoración otros compuestos de estructura análoga?
3. Interfieren en la valoración otros componentes de la muestra?
4. Es posible identificar todos los picos del cromatograma, o demostrar que no corresponden al compuesto problema?

F. Linealidad

Son las cantidades medidas proporcionales a la cantidad de compuesto problema presente en la muestra?

1. Al analizar una muestra blanco a la que se hayan añadido varias concentraciones diferentes (seis o más) de la sustancia problema, se obtiene una respuesta lineal que intercepta el eje de ordenadas en cero? Es el coeficiente de correlación $\geq 0,98$?
2. La pendiente de la curva estándar de la sustancia problema, coincide con la de las muestras a las que se han añadido concentraciones conocidas?
3. Es lineal la representación gráfica de la respuesta frente a las concentraciones de la sustancia problema?

IV. Procedimiento (continuación)

G. Intervalo

Cuál es el intervalo efectivo de la valoración?

Abarca posibles muestras con concentraciones incorrectas del compuesto problema?

1. La linealidad, exactitud y precisión de la valoración, ¿son aceptables a concentraciones equivalentes al 50% y el 150 % de la concentración deseada?
2. Se han utilizado por lo menos seis puntos para demostrar la linealidad?

H. Consistencia de la valoración (criterios inter-ensayo)

1. Puede la valoración ser aplicada eficazmente por varios técnicos, con reactivos de distinta procedencia y en distintos días?
2. Por cuánto tiempo se conservan estables los reactivos?
3. Se ha demostrado la reproducibilidad de la valoración con distintos lotes de productos (seis o más)? (es decir, monitoreo del método)

I. Patrones y controles

1. Se ha establecido un patrón? ¿Se ha identificado?
2. Se ha certificado un control y se cuenta con existencias suficientes del mismo?

La carpeta de validación deberá abordar los criterios recién enumerados. El jefe del laboratorio de control de la calidad puede especificar otros criterios.

V. Registros

La carpeta de validación completa deberá ser examinada y aprobada por el subdirector o el jefe del laboratorio de control de la calidad. La carpeta firmada se archivará en Garantía de la Calidad. La oficina de asuntos normativos incluirá la carpeta de validación y cualquier PON nuevo en las solicitudes de licencia y en las enmiendas. Control de la Calidad anexará copias de la validación y el PON a los formularios internos de control de cambios.

VI. Referencia

Czajkowski, T. (1993) Methods Validation Guidelines. En: Chromconnection. Scientific Products. June pp. 12-13.