

ARTÍCULOS ORIGINALES

Metodología para elaborar el Plan Maestro de Validación de los procesos de producción del Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria**Methodology to design the Master Plan of Validation of production processes of National Center of Agricultural Health****Nivian Montes de Oca^I; Alejandra Villoch Cambas^{II}; Esnayra Roque Piñero^{III}**

^IDoctora en Ciencias. Licenciada en Microbiología. Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA). La Habana, Cuba.

^{II}Doctora en Ciencias. Licenciada en Farmacia. CENSA. La Habana, Cuba.

^{III}Ingeniera Industrial. CENSA. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La metodología para la elaboración del Plan Maestro de Validación de los procesos de producción del Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria, se diseñó a partir de los requisitos contenidos en la Regulación 16 del 2006 de Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos. Abarcó la política de la organización para la actividad de validación su estructura organizativa, las instalaciones, sistemas, equipos y procesos que se deben validar; el formato de la documentación a utilizar; la planificación y calendario de cada actividad; los resultados de cada protocolo ejecutado, el control de los cambios que se generan; un resumen de las validaciones anteriores; cumplimiento del plan propuesto; las conclusiones donde se precisan de forma resumida si los procesos validados están bajo control, los resultados más relevantes, así como las acciones correctivas y preventivas a tomar; por último se define la distribución de toda la información generada, conformando así el Plan Maestro de Validación. Este sistema de validación se muestra a través de procedimientos, protocolos y registros aplicados en el proceso de fabricación de Surfacen[®], medicamento para uso humano que se fabrica en el Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria.

Palabras clave: Surfacen[®], surfactante pulmonar, validación de procesos, Plan Maestro de Validación.

ABSTRACT

The methodology to design the Validation Master Plan the production processes of National Center of Agricultural Health was created from the requirements present in the Regulation 16, 2006 of Good Practices of drugs manufacture including the organization policy for validation activity of its organizing structure, installations, systems, equipments and processes to be validated, documentation format used, planning and calendar of each activity; the results from each protocol performed, the generating changes control, abstract of prior validations, fulfillment of proposed plan, conclusions where are determined in a summarized way if the validated processes are under control, the more relevant results, as well as how the corrective and preventive actions executed, and lastly, the distribution of all the generated information is defined, thus creating the validation of Master Plan. This validation system is showed thorough procedures, protocols and registries applied in manufacturing process of Surfacen[®] a human use drug manufactured in the National Center of Agricultural Health.

Key words: Surfacen[®], pulmonary surfactant, processes validation, Validation Master Plan.

INTRODUCCIÓN

El Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA) dentro de sus misiones tiene la fabricación y comercialización nacional e internacional de productos para uso animal, vegetal y humano. Dentro de estos productos se destacan como los de mayor impacto social, vigencia y niveles de producción el Surfacen[®], STABILAK[®], FemPure[®], CENMAST[®], y los productos derivados del mangle rojo (*Rizhofora mangle* L.). Todos han sido evaluados y aceptados para su registro por las Autoridades Regulatorias Cubanas.^{1,2}

Uno de los principales requisitos que deben ser cumplidos en la fabricación de estos productos es la validación, que no es más que la acción documentada que demuestra, de acuerdo con los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema realmente brinda los resultados esperados y para ello cada organización productora de medicamentos tiene que elaborar y ejecutar un Plan Maestro de Validación (PMV), donde se recojan todos los procesos, operaciones o procedimientos que deben ser validados.³

En este trabajo se presenta la metodología para elaborar el PMV del CENSA y su aplicación en el proceso de fabricación de Surfacen[®], medicamento natural de uso humano.

MÉTODOS

Para el diseño de la metodología del PMV se siguieron los requisitos recomendados en la Regulación 16: 2006 de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos³ y lo regulado dentro del Sistema de Gestión de la Calidad del CENSA.

RESULTADOS

Metodología para elaborar y ejecutar el Plan Maestro de Validación de procesos del CENSA

Partes componentes:

1. Política de validación y revalidación: Declaración concisa de lo que se persigue con la validación. Incluirá una descripción, misión y visión del CENSA, su ubicación y las plantas de producción con que cuenta. Definirá los diferentes objetivos que se tienen en el centro desde el punto de vista productivo y de investigación, destacando la importancia de sus producciones y destino de estas. Se hará referencia a la política de calidad declarada en el Manual de la Calidad del CENSA.

Estos datos parecerán en la primera página del PMV y se actualizarán anualmente.

2. Estructura organizativa de las actividades de validación: Define la estructura y responsabilidades de las personas en cargos relacionados con la actividad de validación.

La actividad de validación en el CENSA está organizada a través de una comisión central donde se discute el PMV y todos los recursos para su cumplimiento ([cuadro 1](#)).

3. Resumen de instalaciones, sistemas, equipos y procesos que se deben validar: Describe el objetivo de cada proceso a prevalidar, validar, revalidar o calificar y se identifican por un código de cuatro dígitos del consecutivo y el año como se muestra en el [cuadro 2](#).

Cuadro 2. Ejemplo de las actividades, de revalidación, validación, revalidación y calificación del PMV del 2008 para el producto Surfacen[®]

Actividad	Objetivo	Código
Prevalidación		
Limpieza y desinfección de la centrifuga de flujo continuo	Comprobar a través de los ensayos de TOC y conductividad que el procedimiento de higienización de la centrífuga de flujo continuo es válido	01/08
Limpieza e higienización del vestuario	Comprobar a través de la prueba de esterilidad que el procedimiento de higienización del	02/08

	vestuario es válido	
Condiciones de traslado del IFA	Comprobar a través de la medición de la temperatura que las condiciones de traslado es válido	03/08
Condiciones de traslado del producto final	Comprobar a través de la medición de la temperatura que las condiciones de traslado son válidas	04/08
Validación		
Remoción viral	Demostrar la capacidad del proceso de remover virus	05/08
Revalidación		
Limpieza e higienización del área aséptica	Validar que los procedimientos de limpieza e higienización cumplen los indicadores establecidos para este tipo de área a través de los controles ambientales y de superficies	06/08
Calificación		
Sistema de clima y filtración de aire de la Planta de Inyectables	Calificar que se cumplen los indicadores establecidos de temperatura, presión, velocidad, integridad, clase, caudal, iluminación y nivel de ruido, entre otros	07/08
Equipos generadores de frío utilizados en la producción, control y almacenamiento de los productos intermedios y finales	Calificar que se cumple que los equipos generadores de frío garantizan la conservación de los productos intermedios, finales y muestras testigos	08/08
Clima de los locales de centrifugación	Calificar que se cumple con las condiciones de temperatura y humedad requerida para los locales donde se realiza la operación de centrifugación de los lavados pulmonares de cerdos	09/08
Calificación de la campana de extracción utilizada en el proceso de obtención del IFA	Calificar que se cumplen los indicadores establecidos de presión, velocidad, iluminación, nivel de ruido	10/08

A partir de este punto la metodología para elaborar el PMV será mostrada a través de la calificación del sistema de clima y filtración de aire del área aséptica de la Planta de Inyectables, utilizada en estos momentos para el montaje de la prueba de Esterilidad del producto final Surfacen®.

4. Documentación, personal y capacitación: Se definen todos los procedimientos, registros y protocolos para cada actividad del PMV y todo el personal y su capacitación.

Todos los documentos serán elaborados teniendo en cuenta los requisitos y formatos del sistema de documentación del CENSA.

La actividad de validación en el CENSA se rige por 6 procedimientos básicos que son:

-
- *Metodología para la elaboración del PMV*: Este procedimiento establece la metodología para elaborar el PMV de los procesos (como el de fabricación, limpieza, esterilización, llenado estéril, liofilización, entre otras), instalaciones y equipos vinculados con la fabricación de los productos del CENSA. No aplica para la validación de técnicas analíticas.
 - *Procedimiento para elaborar los protocolos e informes de validación*: Establece el formato y contenido de los protocolos de trabajo e informes de resultados de validación.
 - *Procedimiento para la prevalidación de los procesos*: Establece las bases sobre las cuales se puede efectuar la prevalidación de los procesos del CENSA, con el objetivo de conocer el estado actual del sistema y el cumplimiento de los prerrequisitos para la validación.
 - *Calificación de la operación*: Define cómo proporcionar una verificación documentada de que el sistema y los subsistemas empleados en un proceso u operación unitaria específica se comportan de la forma esperada dentro de los límites y tolerancia previstos por sus suministradores y conforme a las especificaciones de diseño del productor farmacéutico.
 - *Calificación del desempeño*: Proporcionar una verificación documentada de que el proceso hace lo que de él se espera de una manera efectiva y reproducible.
 - *Calificación de la instalación*: Verificación documentada de que todos los aspectos clave de la instalación concuerdan con las intenciones de diseño aprobadas y que las recomendaciones del fabricante han sido tenidas en cuenta.

En el caso de los protocolos tienen aspectos bien definidos como son: título, datos generales, participantes, introducción, objetivos, diseño experimental (materiales generales, métodos, muestreos, muestras y tareas), documentación, criterios de