



300627.39  
UNIVERSIDAD LA SALLE

ESCUELA DE QUIMICA  
INCORPORADA A LA U. N. A. M.

" ELEMENTOS DE VALIDACION PARA PROCESOS  
DE FABRICACION DE MEZCLAS VITAMINICAS "

TESIS PROFESIONAL  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A :  
FRANCISCO JAVIER SALAZAR LCZANO



DIRECTOR DE TESIS:  
Q.F.B. MARIA LETICIA LINARES ESTUDILLO

MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

**A Carlos, Olga y Rafael por su inagotable paciencia y confianza.**

**A Mónica con mucho cariño ya que gracias a ella, este trabajo existe.**

**A todos aquellos que aunque no son mencionados, me han brindado todo su apoyo, gracias.**

## INDICE GENERAL

### OBJETIVO

<b>1.</b>	<b>INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
<b>1.1.</b>	<b>La validación una concertación de esfuerzos.</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA</b>	<b>7</b>
<b>2.1.</b>	<b>Antecedentes y generalidades.</b>	<b>7</b>
<b>2.2.</b>	<b>Conceptos básicos sobre las buenas prácticas de manufactura.</b>	<b>11</b>
<b>2.3.</b>	<b>Conceptos sobre contaminación.</b>	<b>14</b>
<b>2.4.</b>	<b>Programa de inspección.</b>	<b>16</b>
<b>2.4.1.</b>	<b>Generalidades.</b>	<b>16</b>
<b>2.4.2.</b>	<b>Criterios para llevar a cabo una inspección interna.</b>	<b>17</b>
<b>3.</b>	<b>MEZCLADO DE VITAMINAS</b>	<b>21</b>
<b>3.1.</b>	<b>Mezclado.</b>	<b>21</b>
<b>3.2.</b>	<b>Variables en el mezclado de premezclas.</b>	<b>22</b>
<b>3.2.1.</b>	<b>Tamaño de partícula.</b>	<b>22</b>
<b>3.2.2.</b>	<b>Fuerzas electrostáticas y aglomeración.</b>	<b>23</b>
<b>3.2.3.</b>	<b>Segregación.</b>	<b>24</b>
<b>3.2.4.</b>	<b>Fluidez.</b>	<b>25</b>
<b>3.2.5.</b>	<b>Dilución de activos.</b>	<b>26</b>
<b>3.2.6.</b>	<b>Tiempo de mezclado.</b>	<b>27</b>
<b>3.3.</b>	<b>Muestreo.</b>	<b>28</b>
<b>3.4.</b>	<b>Propiedades de las materias primas.</b>	<b>29</b>
<b>3.5.</b>	<b>Equipos de mezclado.</b>	<b>31</b>
<b>3.6.</b>	<b>Escalamiento y selección de equipo.</b>	<b>42</b>
<b>4.</b>	<b>VALIDACION DE PROCESOS</b>	<b>44</b>
<b>4.1.</b>	<b>Proceso de validación prospectiva.</b>	<b>46</b>
<b>4.2.</b>	<b>Proceso de validación retrospectiva.</b>	<b>48</b>
<b>4.3.</b>	<b>Estrategias de validación.</b>	<b>50</b>
<b>4.4.</b>	<b>Protocolo de validación.</b>	<b>54</b>
<b>4.5.</b>	<b>Ventajas de la validación de procesos.</b>	<b>55</b>

<b>5.</b>	<b>ELEMENTOS DE VALIDACION</b>	<b>56</b>
5.1.	Variciones como causas frecuentes de error en los procesos.	56
5.2.	Estrategia general de un sistema de validación.	57
5.3.	Certificación de instalaciones y equipos.	58
5.4.	Capacitación del personal.	60
5.4.1.	Motivación y habilidad.	61
5.4.2.	La capacitación como estrategia para el cambio.	62
5.4.3.	Principios de la capacitación.	64
5.4.4.	Objetivos y resultados de una buena capacitación.	67
5.4.5.	Papel del capacitador y del capacitando.	68
5.5.	Calibración de instrumentos de medición.	69
5.5.1.	Aspectos importantes en el desarrollo de la calibración en México.	69
5.5.2.	La calibración dentro de la industria farmacéutica.	70
5.5.3.	Establecimiento de un programa efectivo de calibración.	71
5.6.	Proveedores de materias primas y materiales de empaque.	74
5.6.1.	Calidad y principios básicos del control de calidad.	74
5.6.2.	Materias primas.	77
5.6.3.	Materiales de empaque.	80
5.7.	Documentación.	83
5.7.1.	Manuales de procedimientos.	84
5.7.2.	Registros.	85
5.7.3.	Reportes.	86
5.7.4.	Bitácoras.	86
5.7.5.	Protocolos.	87
5.7.6.	Ordenes de fabricación.	88
5.7.7.	Etiquetas.	89
5.8.	Organización de un programa de validación.	89
<b>6.</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>93</b>
	Validación del proceso de manufactura de una premezcla vitamínica	
6.1.	Descripción y formulación.	93
6.1.1.	Descripción y características de la fórmula.	95
6.1.2.	Formulación de la premezcla.	96
6.1.3.	Sobredosificación y cantidades útiles de trabajo.	98
6.1.4.	Definición de condiciones de operación y granulometría.	100
6.2.	Análisis de materias primas y materiales de empaque.	101
6.2.1.	Calidad de materias primas.	101
6.2.2.	Calidad de materiales de empaque.	101
6.3.	Descripción de equipo y proceso de manufactura.	102
6.3.1.	Descripción y características del equipo.	102
6.3.2.	Descripción del proceso de manufactura.	104

<b>6.4.</b>	<b>Identificación de variables involucradas en el proceso.</b>	<b>104</b>
<b>6.5.</b>	<b>Documentación del proceso de manufactura.</b>	<b>106</b>
<b>6.6.</b>	<b>Elaboración del protocolo de validación.</b>	<b>108</b>
<b>6.6.1.</b>	<b>Objetivo.</b>	<b>108</b>
<b>6.6.2.</b>	<b>Responsabilidad.</b>	<b>108</b>
<b>6.6.3.</b>	<b>Metodología de validación.</b>	<b>114</b>
<b>6.6.4.</b>	<b>Procedimiento de validación.</b>	<b>114</b>
<b>6.7.</b>	<b>Resultados previos a la validación.</b>	<b>116</b>
<b>6.8.</b>	<b>Resultados de la puesta en control del proceso.</b>	<b>118</b>
<b>6.8.1.</b>	<b>Resultados de la determinación de vitamina B<sub>1</sub>.</b>	<b>118</b>
<b>6.8.2.</b>	<b>Resultados de la determinación de vitamina B<sub>6</sub>.</b>	<b>120</b>
<b>6.8.3.</b>	<b>Resultados de la determinación de vitamina B<sub>12</sub>.</b>	<b>125</b>
<b>6.9.</b>	<b>Resultados.</b>	<b>140</b>
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>146</b>
	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>148</b>

## INDICE DE FIGURAS

Figura	Título	Página
1	Espiral de las actividades de calidad	10
2	Procesos de mezclado en la industria en general	21
3	Aglomeración de partículas debido a fuerzas electrostáticas generadas durante el mezclado	23
4	Segregación generada durante la descarga de la mezcla	25
5	Diagrama de flujo de dilución de activos	26
6	Gráfica de tiempo de mezclado	27
7	Mezcladores de rotación en el cuerpo sin agitación interna	31
8	Mezcladores de rotación en el cuerpo con agitación interna	33
9	Mezcladores estacionarios de rotación interna	34
10	Granuladores de alta velocidad	36
11	Granulador de lecho fluido	37
12	Mezclador de zig-zag	38
13	Diagrama de flujo para la selección de mezcladores	43
14	Programa de validación prospectiva	47
15	Validación retrospectiva	49
16	Validación de procesos ya existentes	52
17	Validación de un nuevo proceso	53
18	Infraestructura de validación	92
19	Diagrama de flujo y condiciones críticas del proceso donde será aplicada la premezcla vitamínica 1	97
20	Diagrama de flujo del proceso de fabricación de la premezcla vitamínica 1	105
21	Orden de fabricación de la premezcla vitamínica 1	107
22	Técnica de fabricación para la premezcla vitamínica 1	109
23	Zonas de muestreo determinadas en el mezclador	115
24	Diagrama de flujo del proceso de validación usando la vitamina B <sub>1</sub> como trazador	119
25	Gráfica de mezclado usando la vitamina B <sub>1</sub> como trazador	122
26	Gráfica de desviación estándar contra tiempo para la determinación de vitamina B <sub>1</sub>	123
27	Diagrama de flujo del proceso de validación usando la vitamina B <sub>2</sub> como trazador	124
28	Gráfica de mezclado usando la vitamina B <sub>2</sub> como trazador	127
29	Gráfica de desviación estándar contra tiempo para la determinación de vitamina B <sub>2</sub>	128

<b>Figura</b>	<b>Título</b>	<b>Página</b>
<b>30</b>	<b>Diagrama de flujo del proceso de validación usando la vitamina B<sub>12</sub> como trazador</b>	<b>129</b>
<b>31</b>	<b>Diagrama de flujo del proceso de dilución de vitamina B<sub>12</sub> al 10%</b>	<b>131</b>
<b>32</b>	<b>Puntos de muestreo en el contenedor de 5 kg indicando valores de humedad y contenido por cada posición</b>	<b>132</b>
<b>33</b>	<b>Diagrama de flujo del proceso de dilución de vitamina B<sub>12</sub> al 1%</b>	<b>133</b>
<b>34</b>	<b>Zonas de muestreo en el mezclador de cilindro usado para la dilución al 1%</b>	<b>134</b>
<b>35</b>	<b>Diagrama de flujo del proceso de dilución de vitamina B<sub>12</sub> del 1% al 0.1%</b>	<b>135</b>
<b>36</b>	<b>Gráfica de mezclado usando la vitamina B<sub>12</sub> como trazador</b>	<b>138</b>
<b>37</b>	<b>Gráfica de desviación estándar contra tiempo para la determinación de vitamina B<sub>12</sub></b>	<b>139</b>
<b>38</b>	<b>Diagrama de flujo del proceso de fabricación validado</b>	<b>141</b>



## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Título</b>	<b>Página</b>
1	Estructura y fluidez de algunas materias primas	29
2	Dosificación de la premezcla por porción alimenticia	98
3	Establecimiento de la fórmula final de la premezcla	98
4	Porcentaje de sobredosificación por concentración de activo	99
5	Porcentaje de sobredosificación en la fórmula final	100
6	Resultados previos a la validación	117
7	Nuevos parámetros de especificación para la premezcla	118
8	Resultados analíticos en mg/g para la determinación de vitamina B <sub>1</sub>	121
9	Resultados analíticos en mg/g para la determinación de vitamina B <sub>6</sub>	126
10	Procedimiento de dilución para la vitamina B <sub>12</sub>	130
11	Resultados analíticos para la vitamina B <sub>12</sub> al 1%	134
12	Resultados analíticos obtenidos para la vitamina B <sub>12</sub> al 0.1%	136
13	Resultados analíticos en mg/g para la determinación de vitamina B <sub>12</sub>	137
14	Resultados analíticos del primer lote de validación	142
15	Resultados analíticos del segundo lote de validación	143
16	Resultados analíticos del tercer lote de validación	144

## **OBJETIVOS**

- **Dar a conocer los elementos necesarios que influyen en el proceso de fabricación de una mezcla vitamínica, para poder llevar a cabo la validación del mismo.**
- **Establecer si la influencia de estos elementos es significativa para afectar la calidad final del producto.**
- **Especificar de que manera pueden influir estos elementos para que se vea afectada la calidad final del producto y la reproducibilidad del proceso de fabricación.**
- **Evaluar estadísticamente los resultados de los parámetros físicos y químicos de los últimos siete lotes fabricados de una mezcla vitamínica, para demostrar de manera tangible la necesidad de llevar a cabo las validaciones.**

## **1. INTRODUCCION**

### **1.1. La validación, una concertación de esfuerzos**

El hombre, como criatura singular, posee un cúmulo de dones que lo hacen único entre los animales. No es una figura del paisaje, es un modelador de éste. A diferencia de todos los demás animales que reptan, vuelan, escarban y nadan a nuestro alrededor, el hombre es el único que no se encuentra encadenado a su ambiente. Su imaginación, su razón, sus delicadas emociones y su vigor le permiten no sólo aceptar el medio que le rodea, sino cambiarlo. Toda serie de inventos por los cuales el hombre de todas eras ha remodelado su mundo, constituye una evolución no biológica, sino, cultural. (9)

La especie humana ha logrado ascender gracias a su capacidad de planear, de realizar nuevos descubrimientos y de amonizar sus diversas capacidades consigo mismo y con los miembros de su comunidad. Para la humanidad y particularmente para la ciencia, el conocimiento no constituye un museo de construcciones terminadas. Es una progresión en la cual los primeros descubrimientos de los Alquimistas son aún parte constitutiva de nuestro presente. (9,61)

En cada época hay un punto decisivo, una nueva forma de ver y de asegurar la coherencia y armonía del mundo. Un punto decisivo donde se acepta lo temporal del conocimiento y la necesidad de la transición; y cuando ésta se ha realizado en forma concertada, los resultados se multiplican por la sinergia de las potencialidades de los participantes en el cambio. (9,14)

Vivimos en el presente, en nuestro país, un punto decisivo donde se ve la necesidad de modificar estructuras políticas, económicas, sociales, científicas y técnicas.

**Estamos en una etapa de transición, pasando de una economía cerrada a una economía abierta, donde la competitividad juega un papel preponderante, misma que nos obliga a reflexionar sobre los productos que fabricamos, y el servicio que proporcionamos a nuestros clientes y consumidores. (9)**

**La naturaleza de los bienes que producimos, ha obligado a elevar la calidad constantemente a medida que el conocimiento avanza. El día de hoy, nos encontramos muy lejos de aquellas primeras medicinas de patente de la segunda mitad del siglo XIX donde se exageraban sus propiedades curativas, se acentuaba la marca y se desdeñaban los ingredientes como se aprecia en un viejo cartel de la Kennedy's Medical Discovery que anunciaba que su producto era capaz de curar erisipela, lepra, escorbuto, úlceras, cáncer y toda enfermedad de la piel sin importar su naturaleza o nombre. (9,61)**

**El camino que se ha recorrido desde esas épocas hasta nuestros días, ha requerido de la participación y la concertación de esfuerzos de las diferentes partes involucradas:**

- Las universidades, investigando y ampliando los límites del conocimiento.**
- Las compañías farmacéuticas, descubriendo nuevos medicamentos para el tratamiento de las enfermedades y el restablecimiento de la salud.**
- Las asociaciones profesionales, creando conciencia entre sus agremiados, difundiendo los conocimientos, actualizando y capacitando.**
- Los gobiernos, analizando información y diferentes puntos de vista, sacando conclusiones para marcar lineamientos generales y vigilando que se cumplan. (14)**

Vale la pena resaltar los grandes pasos que se han dado desde el inicio de la medicina de patente a la época en que vivimos para apreciar en toda su extensión el trabajo realizado y los avances logrados hacia el aseguramiento de su calidad, con el fin de que ésta se vea reflejada en forma de beneficios para el consumidor.

- 1.- Decreto de Copeland (EUA 1906), que prohibía las adulteraciones y aducir indicaciones falsas en los medicamentos.
- 2.- Decreto de medicamentos, bebidas y cosméticos (EUA 1938), que requería la presentación de estudios que probaran la seguridad de un medicamento antes de encontrarse a disposición del público.
- 3.- Enmienda de Kefauver-Harris (EUA 1962), que contenía requisitos más rigurosos sobre la seguridad; requería demostrar fehacientemente la efectividad del fármaco.
- 4.- "Federal Register" (EUA 1963), que requería la presentación de estudios de estabilidad para conocer el tiempo y las condiciones de vida útil del medicamento. Requería del uso de métodos analíticos validados y el seguimiento de Buenas Prácticas de Manufactura.
- 5.- "Federal Register" (EUA 1976), que requería el seguimiento de Buenas Prácticas de Manufactura actualizadas y la validación de procesos de esterilización.
- 6.- "Federal Register" (EUA 1979), que señalaba dentro de las Buenas Prácticas de Manufactura, la validación general de procesos.
- 7.- Farmacopea Europea (1980), incluye la validación de procesos de esterilización.
- 8.- P.I.C. ("Pharmaceutical Inspection Convention" 1981), publica la Guía para la Manufactura de Productos Estériles.
- 9.- F.I.P. ("International Pharmaceutical Federation" 1982), propone normas para la práctica de una correcta validación.
- 10.- C.I.P.A.M. (Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Manufactura México 1983-1986), publica la Guía de Buenas Prácticas de Manufactura.

11.- F.D.A. ("Food and Drug Administration" EUA 1983) validación de procesos para productos no estériles.

12.- F.D.A. (EUA 1988), Guía para la elaboración de nuevos productos. En esta transición del conocimiento, la operación de validar resulta hasta el momento la última pieza que debemos colocar, y es aquí nuevamente donde los términos transición-concertación se hacen presentes, pues solo mediante el esfuerzo concertado y progresivo de las áreas involucradas se llevará a la práctica efectivamente. (14,20)

El papel que juega cada elemento o cada una de las partes involucradas que ya mencionamos, consiste entre otros elementos en :

- Institutos de Educación Superior: Prepara a los futuros profesionales en este tema, apenas desarrollándose en nuestro país. La validación debe incluirse en los programas de estudio y practicarla.

- Compañías Farmacéuticas: Preparar la infraestructura organizacional y tecnológica, capacitar al personal, prepara los planos para llevar a cabo programas de validación.

- Asociaciones Profesionales: Colaborar en la actualización y capacitación de los farmacéuticos y demás profesionales que estén relacionados con el desarrollo, producción y control de medicamentos.

- Gobierno: Prepara la reglamentación necesaria considerando los puntos de vista de las tres partes mencionadas previamente, actualizarla, propiciar su difusión y aplicación progresiva.

Si bien la implementación de programas de validación trae consigo beneficios generales también lleva consigo costos adicionales que *deben tomarse en cuenta*. (14)

**A) Beneficios**

- Mejorar la productividad
- Mejorar la competitividad al obtener medicamentos de calidad uniforme y reproducible a la altura de los estándares internacionales.

**B) Costos**

- Se incrementa el costo del desarrollo del medicamento.
- Costo adicional por la capacitación del personal.
- Personal adicional.
- Asesoría especializada externa.
- Equipo e instalaciones.

El tema de validación trae consigo cuestiones de tipo organizacional, que involucran de nueva cuenta la concertación de esfuerzos. Si examinamos las definiciones de validación dadas por el F.I.P.(1980) y por la F.D.A. (1987), podemos darnos cuenta de tales implicaciones. (14,81)

\* F.I.P. "Validación es el programa que permite establecer que cada operación esencial empleada en el desarrollo, manufactura y control de productos farmacéuticos es confiable, reproducible y capaz de proporcionar la calidad deseada, si se siguen las instrucciones estipuladas en los procedimientos de producción y de control". (20)

\* F.D.A. "Validación es el programa destinado a establecer una evidencia documentada que proporcione un alto grado de seguridad de que un proceso específico producirá un producto que cumpla con las especificaciones y los atributos de calidad predeterminados". (20)

Surge entonces en cada empresa la necesidad de validar, pero, ¿quién debe tener la responsabilidad de llevar a cabo la validación?, puede ser investigación y desarrollo, producción o control de calidad, sin embargo algo que no podemos negar es que aquí nuevamente se requiere de un trabajo de equipo, en el que cada gerente debe estar activamente involucrado en la validación que corresponda a su propia área y cómo ésta, interacciona o afecta a los demás. (9)

Esta responsabilidad conlleva a la adquisición de conocimientos y experiencia, y la participación entusiasta de cada uno de los integrantes del equipo de trabajo. Así mismo es importante la continua capacitación y familiarización con los nuevos equipos y procedimientos.

También deben establecerse políticas y procedimientos que definan la organización responsable de la validación y como llevar a cabo ésta. La organización debe vigilar que las políticas y procedimientos se cumplan y actualicen, y además, definirá las prioridades existentes. (9,14)



## **2. BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA**

### **2.1 Antecedentes y generalidades**

Las buenas prácticas de manufactura (BPM) son un conjunto de regulaciones que señalan los requerimientos básicos para que los procesos de producción y control se realicen en tal forma, que la más alta calidad sea utilizada en los medicamentos durante su fabricación. (55)

En 1906 el congreso de los Estados Unidos de Norteamérica aprobó la primera legislación de protección al consumidor dando origen simultaneamente a una agencia federal llamada Administración de Alimentos y Drogas (FDA), la función principal de esta agencia era proteger al consumidor; pero, aún no existían medios legales para controlar la introducción de nuevos medicamentos, siendo hasta 1938 cuando la FDA recibe responsabilidades adicionales para regular la manufactura de productos farmacéuticos nuevos. La nueva ley implantada dictaba que nunca un nuevo medicamento podía salir al mercado sin haber sido comprobada antes su eficacia y seguridad de acuerdo con las instrucciones que marcaba el fabricante en la etiqueta. (22,34)

Fué la industria farmacéutica quien desarrolló los métodos y las pruebas necesarias para estudiar la acción, eficacia y seguridad de los fármacos utilizando animales de laboratorio en sus estudios preclínicos.

La industria farmacéutica y la FDA en los años 40 realizaron estudios, sobre las técnicas de manufactura, sentando así las bases para formular las normas y reglamentos que hoy se conocen como buenas prácticas de manufactura. (55)

En 1962 el gobierno norteamericano aprobó la legislación adicional exigiendo que los nuevos medicamentos fueran seguros y eficaces, estableció que un medicamento estaba adulterados si no se manufacturaba en conformidad con las

**BPM. De esta forma se garantizaba la producción de medicamentos seguros y eficaces.**

**En 1976 la mencionada agencia norteamericana supervisó y puso en marcha la expansión de las BPM para asegurarse que los medicamentos fueran fabricados bajo las condiciones más adecuadas y estrictas de seguridad. (22)**

**Al fabricar los medicamentos bajo las normas de las BPM se pretende cumplir con los siguientes objetivos: (3)**

- **Brindar una protección más amplia tanto a pacientes como a personas sanas que consuman cualquier tipo de medicamento.**
- **Ser un parámetro de referencia para los inspectores.**
- **Aumentar la eficiencia y confiabilidad de los procesos de manufactura.**
- **Hacer que los fabricantes se vuelvan más críticos y exigentes hacia sus proveedores tanto de materias primas y de empaque como de servicios, elevando así sus estándares de calidad.**
- **Estimular el entrenamiento, la capacitación y la educación continua de los trabajadores de todo nivel, obteniendo de este modo, una actitud más responsable hacia su trabajo.**

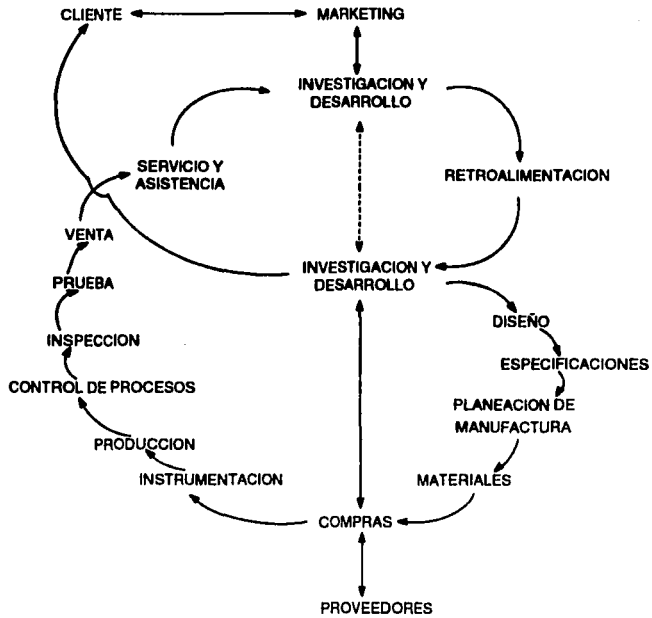
**Es indudable que, como cualquier inversión, el implantar las BPM en la industria cuesta dinero, pero se pueden lograr buenos resultados tales como:**

- **Evitar contaminaciones y mezclas equivocadas, que además de pérdidas económicas, representan un grave riesgo para la salud de los pacientes y consumidores.**
- **Menor cantidad de lotes rechazados, lo que implica menores gastos de reproceso.**
- **Tener mayor confianza en los productos que se fabrican.**

Las BPM se llevan a cabo desde el momento que se decide el diseño de un producto esto implica, que la empresa determina la calidad que requiere este. Se inicia por una investigación de mercado por parte del departamento de "marketing". En una segunda fase se establecen los atributos de calidad del producto interviniendo los siguientes departamentos: (3,34)

- El departamento de investigación y desarrollo crea el concepto del producto que satisfaga esas necesidades.
- El departamento de diseño prepara las especificaciones de los materiales y del producto, estableciendo las calidades necesarias.
- Ingeniería de proceso especifica los procesos, equipo e instrumentos capaces de fabricar y medir esas calidades.
- El departamento de compras localiza los materiales y componentes que posean las calidades requeridas.
- Los operadores son entrenados para utilizar el equipo e instrumentos necesarios para llevar a cabo el proceso de fabricación.
- Los inspectores determinan si el producto resultante posee las cualidades necesarias definidas al principio.
- La fuerza de ventas a través de la cadena de distribución motiva a los clientes a utilizar el producto con esa calidad definida.
- La experiencia histórica del producto sugiere como el mismo puede ser mejorado poco a poco.

Esto se ilustra en el diagrama denominado "Espiral de las Actividades de Calidad de un Producto" que se muestra en la figura 1. (34)



**Figura 1 ESPIRAL DE LAS ACTIVIDADES DE CALIDAD**

Tomado de la referencia (34)

De lo antes citado, podemos observar que la calidad de un producto es una responsabilidad compartida por cada uno de los ejecutivos que encabezan los grupos que participan en las actividades de calidad de un producto y no exclusivamente del departamento de control de calidad. (34)

## **2.2. Conceptos básicos sobre las buenas prácticas de manufactura**

En base al punto anterior, podemos definir las buenas prácticas de manufactura como el conjunto de normas, reglas y patrones emitidos en forma conjunta por el gobierno y la industria sobre actividades interrelacionadas destinadas a lograr la manufactura de productos farmacéuticos cuyas características correspondan siempre a la misma identidad, pureza, aspecto, consistencia, concentración y primordialmente a la técnica de producirlos sin ninguna desviación o alteración, para satisfacer siempre las necesidades del consumidor, siendo estas necesidades, la calidad, la confianza, el servicio y la seguridad. Para lograr esto, se deben tener en cuenta los siguientes conceptos básicos de las BPM. (11,56)

a) El elemento más importante en las BPM es el humano, ya que su trabajo individual en la planta productiva tiene influencia directa sobre los productos y los procesos. En base a esto, los empleados y trabajadores requieren: entrenamientos, conocimientos y experiencia para estar adiestrados a realizar sus funciones, conveniente y eficazmente. El entrenamiento básico recibido debe incluir, el entendimiento y comprensión de los procedimientos adecuados de manufactura a fin de obtener productos confiables. (3)

b) Los edificios e instalaciones deben tener un tamaño, distribución, iluminación y ventilación adecuados, proporcionando un flujo lineal de los materiales que intervienen en la producción, de tal forma que se eviten confusiones y mezclas. Esto se debe lograr mediante la correcta ubicación, colocación e instalación de la maquinaria y equipos. (22)

c) Es importante contar con un programa de control de contaminación ambiental y un programa escrito de limpieza y desinfección controladas en las áreas productivas, principalmente para la eliminación de todos los materiales de desecho de cualquier índole en la planta farmacéutica. (3)

d) Para todos los equipos se requiere y exige que estén contruídos de acero inoxidable, de tal forma que al estar en contacto directo con los productos, estos no se alteren, los absorban o exista la posibilidad de cualquier tipo de contaminación. (3)

e) Es necesario tener un óptimo control de las materias primas y materiales de empaque, desde su llegada, muestreo, aprobación y almacenaje temporal, hasta el momento en que son requeridos y usados en la producción. Todas las materias primas así como los materiales de empaque después de su verificación y análisis pueden ser consideradas como aprobadas (conforme a las especificaciones), si cumplen o no con las características de calidad requeridas. Las BPM aseguran que sólo se usarán aquellos que si reúnan los requerimientos y especificaciones para no causar alteraciones o desviaciones en la calidad de los productos. (34,56)

f) El departamento de manufactura o producción es el responsable y encargado de la elaboración, acondicionamiento y empaque de manera conveniente y eficiente de todos los productos, los cuales se almacenan en cuarentena pendientes de aprobación por Control de Calidad para su inspección final y luego su distribución. (34)

g) El departamento de manufactura requiere procedimientos escritos, actualizados y debidamente autorizados que incluyen desde el pesaje de los materiales, el inicio de la manufactura y control del proceso hasta el acondicionamiento y empaque final. (22)

h) Todos los departamentos de servicio para la planta que intervienen en actividades y acciones para la producción deben tener muy clara su misión tanto de

calidad como de productividad, cuya responsabilidad no es solo del departamento productivo sino de todos los que laboran en la empresa. (34)

i) Una muestra representativa de cada partida o lote del producto debe ser suministrada a control de calidad para verificar que se cumplan con los requisitos de calidad. La unidad de control de calidad es responsable de aprobar y autorizar para la distribución y venta solo productos que reúnen requisitos de: identidad, pureza, aspecto y consistencia. Para ello se guardan muestras de retención por lote aprobado, por lo menos el tiempo garantizado de la vida de anaquel, éstas se conservan como testigo en caso de una aclaración posterior. (11,22)

j) Se deben conservar registros de distribución que contienen los nombres de los consignatarios, dirección, fecha y cantidades embarcadas con el número de lote de cada producto; esto facilita la identificación y cualquier aclaración en caso de reclamación, queja o necesidad de recoger el producto. (11)

k) Es esencial mantener un registro maestro con los requisitos de control del producto en todos sus aspectos; materiales usados, registros y fecha de elaboración, control de proceso, tratamiento técnico, pruebas de laboratorio, cuarentena, aprobación final, distribución, quejas y devoluciones. En nuestro país, los controles y registros por lote o partida se conservan en un archivo, ordenado por meses del año que transcurre. (11,22)

l) Es recomendable un muestreo y análisis de productos equivalentes de la competencia, a fin de saber y evaluar la calidad que se esta ofreciendo al consumidor. (56)

m) Se requiere hacer inspecciones de campo periódicas haciendo muestreos en distintas zonas o regiones, mismas que deben ser analizadas y evaluadas a fin de conocer la estabilidad de los productos así como la forma en que se encuentran almacenados por el distribuidor y también su desplazamiento en los anaqueles donde estan al acceso directo de los consumidoras. (55,56)

n) Se deben hacer visitas-inspección periódicas a los proveedores de materiales y servicios con el objeto de saber si sus sistemas y procedimientos de trabajo, se apegan a las BPM, por lo menos en lo que concierne a la calidad de los materiales que les son comprados. (55,56)

o) Es de gran eficacia contar con un registro sobre quejas y reclamos por producto, ya que actualmente las mejoras en calidad son guiadas externamente por los requerimientos de los mismos consumidores. (22,55)

### **2.3. Conceptos sobre contaminación**

Uno de los principales problemas a los que se enfrenta la industria farmacéutica para lograr productos de calidad, es la contaminación. Esta se define como:

"El ingreso o presencia de agentes físicos, químicos o biológicos en forma sólida, líquida o gaseosa, ajenos a la composición natural o legalmente autorizada de un producto procesado". (4)

De acuerdo a la naturaleza y características de tales agentes, la contaminación se clasifica de la siguiente forma: (5)

- a) Cruzada o Mecánica
- b) Química
- c) Biológica



**a) Contaminación Cruzada o Mecánica.**

Es la presencia o ingreso de cualquier material extraño a la composición del producto, por ejemplo: fibras, cabello, vidrio, madera, celulosa, plásticos, pintura, rebabas metálicas, partículas de carbón, polvo ambiental, cartón, grasa o lubricantes, materias primas de otros productos, pequeñas partículas provenientes del envase e incluso partes mecánicas de equipos de fabricación. (5)

**b) Contaminación química**

Es la presencia de sustancias ajenas sean naturales o sintéticas cuya existencia puede ser casual o accidental, también con la particularidad de ser tóxicas o dañinas al producto final y desde luego al consumidor, por ejemplo: insecticidas, plagicidas, productos de limpieza, sustancias esterilizantes o germicidas, aditivos, conservadores tóxicos no descargados, productos de reacción, solventes, ácidos y gases. (5)

**c) Contaminación biológica**

Es el ingreso de microorganismos, así como sus productos de desecho a los medicamentos ocasionando graves riesgos a los consumidores, por ejemplo: pirógenos, coliformes, salmonellas, shigelas, estreptococos, estafilococos, pseudomonas, enterobacterias, hongos y levaduras. (5)

Por lo tanto es muy importante que se conozcan las principales fuentes de contaminación para poderlas atacar (implantando las BPM) y solucionar este tipo de problemas que son de carácter grave. (6)

Las principales fuentes potenciales de contaminación en una planta farmacéutica son: personal operario, materias primas, material de empaque, equipo e instalaciones, edificios, aire, agua, limpieza y desinfección defectuosa. (6)

#### **2.4. Programa de Inspección**

Dentro de los lineamientos de las BPM está la recomendación de efectuar inspecciones internas en la industria farmacéutica.

Esto no es una exigencia, sin embargo se puede decir que las inspecciones internas, si se realizan adecuadamente, son métodos muy útiles para transparentar los sistemas de calidad de una planta farmacéutica.

Para que esta acción sea exitosa, es indispensable que la gerencia general no solo acepte estas actividades, sino que también apruebe plenamente estas inspecciones y coopere activamente en la eliminación de los puntos débiles.

También es importante que estas actividades no se ejecuten en función de inspección policiaca, ni deben ser vistas como tales. La meta de estas inspecciones debe ser de: reconocer puntos débiles, valorarlos, ayudar y dar recomendaciones en la ejecución de acciones correctivas. (54)

##### **2.4.1. Generalidades.**

Un instrumento muy importante para asegurar la calidad durante la fabricación de un producto, es la constante inspección del buen funcionamiento de todos los procesos involucrados.

Una vez que se establecen las medidas, órdenes y normas, deben ser observadas para que no caigan en el olvido.

La funcionalidad de equipos, aptitud de áreas, cumplimiento de los programas asépticos, medidas de seguridad y documentación son solo algunos puntos de los muchos que deben tomarse en cuenta en la fabricación de productos. (37)

También se debe observar si a través de la experiencia adquirida por los operarios, se han originado algunas costumbres dentro de la fabricación y manipulación de un producto, las cuales sean desconocidas por otros departamentos involucrados en el control del proceso y que no estén prescritas. (37,54)

#### 2.4.2. Criterios para llevar a cabo una inspección interna.

Antes de llevar a cabo una inspección interna existen ciertos puntos que se deben considerar para que el objetivo de la misma se cumpla, estos puntos son: (42)

1. Personal encargado de llevar a cabo la inspección
2. Objeto de inspección
3. Frecuencia de inspección
4. Fase final de la inspección

##### *Personal encargado de llevar a cabo la inspección.*

Las recomendaciones de las BPM hablan de un especialista o un grupo de ellos para efectuar inspecciones regularmente.

Dado lo amplio de este trabajo se forma un grupo de profesionales calificados, pertenecientes a la misma empresa, aunque de diferentes departamentos con el fin de censurar los diferentes aspectos presentes en un área de fabricación.

Algunas compañías ya experimentadas en el tema, recomiendan grupos de tres personas, que normalmente son de producción, control de calidad, almacenes

y/o administración, siempre y cuando tengan suficientes conocimientos y criterio para realizar esta tarea. (37,42)

***Objeto de inspección***

Todos las variables involucradas en la calidad de un producto se someten a inspección, incluyendo el área de control de calidad. Para sacar el máximo provecho a una inspección esta debe ser planificada y programada adecuadamente, lo cual incluye el análisis de los siguientes puntos: (42)

**1. Análisis de sistemas:**

**Sistemas de liberación de productos**

**Sistemas de documentación de fabricación**

**Sistemas de identificación de materiales**

**2. Análisis de procedimientos técnicos**

**Fabricación de productos líquidos estériles**

**Fabricación de productos líquidos no estériles**

**Fabricación de productos sólidos**

**Sistemas de tratamiento de agua para fabricación**

**3. Inspección técnica de:**

**Maquinaria**

**Áreas y cuartos de fabricación**

**Sistemas de inyección y extracción de aire**

**4. Análisis de asuntos generales**

**Reclamaciones externas**

**Destrucción de materiales**

Inicialmente una inspección se podría hacer con un protocolo bien planificado. Los protocolos de las BPM que se utilizan en las instituciones oficiales cuando se llevan a cabo las inspecciones, son muy generales, por lo tanto para profundizar más los conocimientos sobre la situación actual, hay que elaborar protocolos más específicos y durante la inspección es importante observar, preguntar y rectificar. (42,54)

Estas tres actividades están muy ligadas una a la otra. Si la inspección es a base de preguntas sin rectificar y sin observar que realmente la situación es así el cuadro podría ser falseado.

Si sólo se observa sin preguntar porque se trabaja así, tampoco se obtiene una información completa.

Por esto es importante reconfirmar la información obtenida a través de los procedimientos específicos del producto por medio de los resultados y reportes individuales. (42)

#### ***Frecuencia de inspección***

La frecuencia de cada inspección es relativa y depende directamente de la situación imperante en cada área de fabricación. Es recomendable realizar un análisis cada dos meses y una inspección detallada a los dos años. (54)

En caso de presentarse algún problema especial es válido efectuar un análisis parcial para la resolución del mismo. (37)

#### ***Fase final***

Después de haber terminado una inspección, los puntos débiles o incorrectos deben ser juzgados, valorados, informados y solucionados.

**Juicio.- El grupo de inspectores debe juzgar los defectos y/o los puntos débiles, basándose en las recomendaciones de las BPM y/o en la filosofía de la compañía para el aseguramiento de calidad. (37,42)**

**Valoración.- Los puntos débiles y/o defectuosos deben ser valorados según su importancia. Pueden existir puntos muy críticos, importantes o poco importantes. Los puntos débiles deben ser discutidos conjuntamente con el jefe y el operario de la sección inspeccionada para que ellos mismos acepten estas deficiencias y puedan ser corregidas. (37)**

**Información.-Cada inspección debe ser reportada y enviada a los interesados. Se deben señalar todos los puntos débiles o incorrectos desde los más críticos hasta los menos importantes. (37)**

**Solución.- Se debe discutir con los afectados y la gerencia de producción, la acción correctiva de los puntos débiles. En caso de que un defecto no pueda ser remediado en un corto plazo, se deben establecer soluciones intermedias o en dado caso pensar en controles adicionales, si el defecto pone en peligro la calidad del producto. (37)**

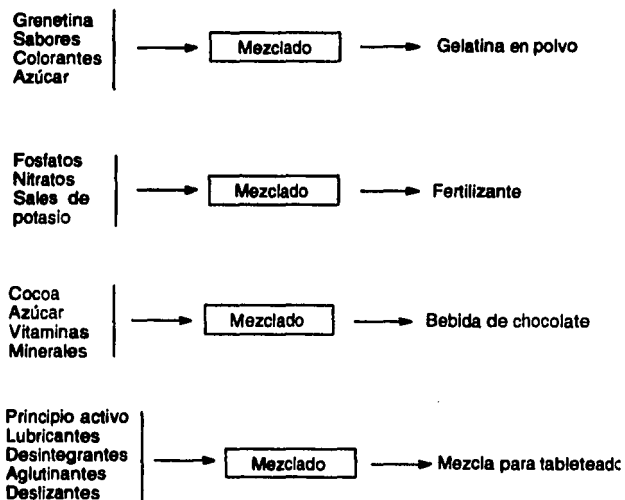
**La eliminación de los puntos débiles puede ser rectificada con una inspección o a su vez puede ser informada por escrito. El grupo de BPM debe mencionar a través de reportes, los avances de la acción correctiva. (42)**

### 3. MEZCLADO DE VITAMINAS

#### 3.1. Mezclado

Se define el proceso de mezclado como la operación unitaria cuya finalidad es la de incorporar dos o más sustancias de distinta naturaleza, características y propiedades, presentes en cantidades variables. (24,53)

Casi todo tipo de industria depende de una u otra manera de una fase de mezclado como se aprecia en la figura 2.



**Figura 2** Procesos de mezclado en la industria en general

Tomado de la referencia (53)

En algunas industrias, el proceso de mezclado no se considera de gran importancia, es decir se le toma como algo secundario, sin embargo, en la Industria Farmacéutica el objetivo del mezclado es muy claro, obtener unidades de dosificación las cuales contengan la misma cantidad de principio activo. (24,53)

En la elaboración de premezclas vitamínicas, es el proceso medular y el objetivo es; obtener unidades de dosificación que aporten la cantidad mínima especificada por la etiqueta del producto terminado (producto al cual se destina la premezcla). (43)

### **3.2. Variables en el mezclado de premezclas**

#### **3.2.1. Tamaño de partícula.**

Es la primera variable que debemos tomar en cuenta al inicio del desarrollo de un producto. Dentro de los materiales que más comúnmente se utilizan, tenemos cristales amorfos, cristales cilíndricos, cristales en forma de agujas, polvos finos aglomerados, polvos finos fluidos, polvos amorfos y granulados. Por tanto esto nos lleva a tratar de unificar el tamaño de partícula de la premezcla final; para lo cual nos valemos del proceso de tamizado o molienda, las cuales son operaciones auxiliares del proceso de fabricación de premezclas. (24)

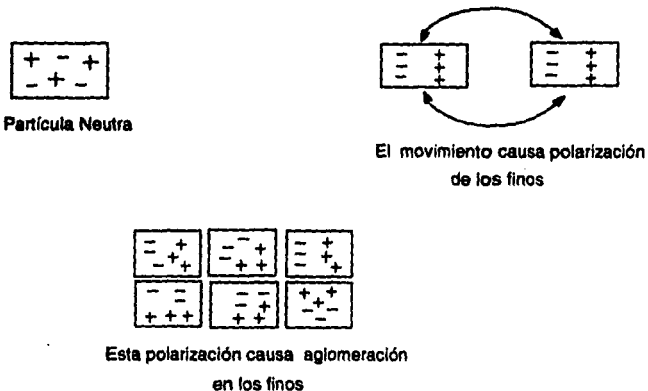
La utilización del tamizado o molienda depende únicamente de la dureza y del tamaño de partícula de cada componente. Los mallajes más comúnmente utilizados son 60, 80, 100 y 120 (hilos/pulgada), la finalidad de utilizar estas medidas de malla es obtener un producto con un tamaño de partícula homogéneo evitando la segregación, las fuerzas electrostáticas y facilitando el proceso de mezclado ya que siempre será más fácil mezclar materiales de igual o similar tamaño de partícula. (53)



### 3.2.2. Fuerzas electrostáticas y aglomeración.

Cuando en una mezcla de diferentes materiales, se trabaja con partículas mayores a 120 mesh (hilos/pulgada), se aumenta el área de contacto por material, lo cual origina en los polvos más finos, la aparición de fuerzas electrostáticas dentro de la mezcla, generando a su vez el problema de aglomeración con los materiales de mayor tamaño. (53)

Este problema se presenta una vez que los materiales se ponen en movimiento, ya que al mezclarse los polvos se produce una polarización en las partículas excesivamente finas o pequeñas lo que genera aglomeración entre las partículas. Esto lo podemos apreciar en la figura 3: (24,53)



**Figura 3 Aglomeración de partículas debido a fuerzas electrostáticas generadas durante el mezclado**

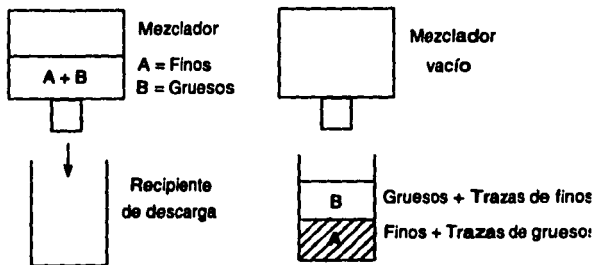
Tomado de la referencia (53)

El problema de aglomeración y fuerzas electrostáticas es que producen mezclas no homogéneas en donde el activo se encuentra distribuido heterogéneamente en la mezcla en forma de bloques aglomerados, lo que disminuye la fluidez de la mezcla, y puede, en el peor de los casos, ocurrir una explosión de polvos dentro del equipo, para lo cual, este deberá contar con una salida de seguridad para polvos y a su vez estar completamente aterrizado para disminuir y contrarrestar la carga eléctrica presente dentro de él.

Este problema se puede solucionar evitando trabajar con polvos finos, máximo 120 mesh, pero en dado caso que no se cuente con esto, trabajar con un excipiente de soporte totalmente neutro y muy fluído que interaccione entre las partículas y les impida acercarse unas a otras. (63)

### 3.2.3. Segregación.

Es otro de los problemas más comunes, también causado por la diferencia en el tamaño de partícula dentro de una mezcla seca. Cuando se inicia el mezclado con materiales de diferente tamaño de partícula, hablemos por ejemplo de materiales malla 50 y malla 120, no se presentan problemas, pero al detener el mezclador, y sacar el producto en tambores, los finos tienden a separarse de los gruesos e irse al fondo del tambor y lo que aparentemente es una mezcla homogénea dentro del equipo, en los tambores de granel antes de acondicionar o efectuar otro proceso, ya no lo es. Esto se ilustra en la figura 4. Si se efectúa un muestreo en los tambores de granel, a diferentes niveles del mismo, encontraremos diferencias muy marcadas en los datos resultantes. Para evitar esto, debemos controlar el tamaño de nuestras partículas (granulometría) y efectuar un muestreo intermitente a la salida del mezclador durante la descarga del producto. (18)



**Figura 4 Segregación generada durante la descarga de la mezcla**

Tomado de la referencia (18)

La segregación puede evitarse en gran parte, unificando en tamaño de partícula de todos los componentes de la mezcla, apoyado con un excipiente que favorezca la fluidez de la misma, esto ayudará a que todos los componentes se deslicen de la misma manera y se acomoden en el recipiente de descarga como se encontraban en el mezclador. (24)

#### 3.2.4. Fluidez.

La fluidez dentro de una premezcla nos crea problemas de manipulación, que, a la larga se pueden traducir en segregación. Esto se debe a que muchos materiales dentro de sus características son poco o nada fluidos y en algunos casos pegajosos o adherentes. Existen materiales como la riboflavina o la rutina, que es difícil tamizarlos y una vez tamizados incluso por malla 80, vuelven a su estado original de adherencia.

Esto se soluciona únicamente adicionando un excipiente que sea extremadamente fluido y efectuando diluciones de materiales adherentes con

excipientes muy fluidos, y desde luego, unificando el tamaño de partícula de todos los materiales de la premezcla. (24)

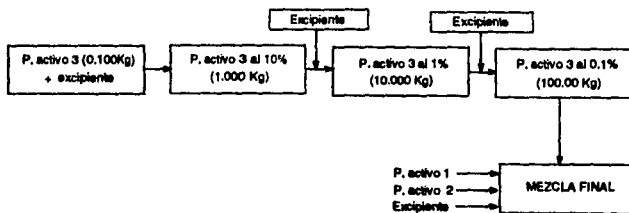
### 3.2.5. Dilución de activos.

Dentro de una premezcla, los activos pueden variar en la formulación, desde miligramos hasta kilogramos, lo cual no hace representativas estas condiciones. Lo que se debe hacer es diluir los activos que vayan en las más pequeñas concentraciones, hasta tener una cantidad representativa dentro de la mezcla final, por ejemplo:

Fórmula de la mezcla "X"

Principio activo No. 1	500	Kg
Principio activo No. 2	100	Kg
Principio activo No.3	0.100	Kg
Excipiente	c. b. p. 1000	Kg

Como se observa el activo #3 no es representativo y se perdería en el total, por lo que deben hacerse diluciones representativas como se aprecia en la figura 5.



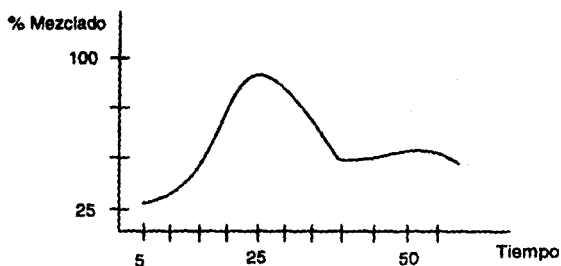
**Figura 5 Diagrama de flujo de dilución de activos**

Tomado de la referencia (25)

Siguiendo una ruta de diluciones de activos (establecida desde la fase de desarrollo) de una mezcla, podemos garantizar que al final del tiempo de mezclado tendremos un producto uniforme y homogéneo en contenido de principios activos. (25)

### 3.2.6. Tiempo de mezclado.

Toda mezcla durante su proceso de elaboración, tiene un punto óptimo de mezclado, pero si este punto óptimo se excede, tiende a presentarse un problema conjunto de segregación, aglomeración y separación de componentes que se traducen en una desmezcla, esto se ilustra en la figura 6.



**Figura 6 Gráfica de tiempo de mezclado**

Tomado de la referencia (25)

Para solucionar esto, se deberá cuantificar por medio de estadística el tiempo óptimo, haciendo muestreos a diferentes intervalos de tiempo y en diferentes porciones del mezclador. (25)

### **3.3. Muestreo**

Existen diferentes criterios de como y en donde se debe muestrear una mezcla, esto realmente dependerá únicamente de la solución a todas las variables anteriores. El principal problema que afecta al muestreo es la segregación pues no será real el lugar y posición donde se tome la muestra.

Los diferentes tipos de muestreo son:

a) Muestreo al mezclador. Se efectúa antes de descargar el equipo y se toman varias muestras a diferentes niveles mediante una bayoneta.

b) Muestreo a la descarga. Se toman muestras de la mezcla conforme va saliendo del mezclador, a diferentes intervalos de tiempo.

c) Muestreo en los recipientes de descarga. Una vez descargada la mezcla, se pueden tener muestras superficiales de un determinado número de recipientes de descargo o bien una bayoneta de la misma manera, pero a diferentes niveles del recipiente.

En base a la experiencia se puede decir que el muestreo que resulto más exitoso fué el segundo ya que la introducción de la bayoneta puede generar cierta segregación, afectando el muestreo.

Aunque esto no quiere decir que la bayoneta no sirva, no es recomendable en algunos casos. El método que presenta mayor margen de error es el tercero ya que este muestreo requiere de demasiada manipulación del producto. (18,24)

### 3.4. Propiedades de las materias primas

Ya se mencionaron las variables existentes en el proceso de mezclado, pero también debemos considerar las propiedades de nuestros materiales tales como, tipo de polvo y fluido; esto lo podemos apreciar en la tabla 1.

MATERIAL	ESTRUCTURA DEL MATERIAL	COMENTARIOS SOBRE FLUIDEZ
Vitamina B <sub>1</sub> Tiamina clorhidrato	Cristales en forma de aguja	La fluidez depende del tamaño de los cristales
Vitamina B <sub>1</sub> Tiamina monohidrato	Polvo fino muy adherente	Flujo muy pobre
Vitamina B <sub>2</sub> Riboflavina	Polvo fino extremadamente adherente y muy aglomerado	Fluidez nula
Vitamina B <sub>12</sub> cianocobalamina	Cristales amorfos	La fluidez depende del tamaño de los cristales
Nicolinamida	Polvo fino y cristales amorfos muy compactos y grumosos	Muy fluido pero después de eliminar los grumos
Acido ascórbico	Cristales finos	Muy buen deslizamiento
Acido fólico	Polvo fino extremadamente adherente y muy aglomerado	Fluidez nula

**Tabla 1 Estructura y fluidez de algunas materias primas**

Tomado de la referencia (53)

MATERIAL	ESTRUCTURA DEL MATERIAL	COMENTARIOS SOBRE FLUIDEZ
Almidón de Maíz	Polvo fino	Muy fluido pero higroscópico, lo cual baja su fluidez.
Manitol	Cristales finos	Muy buen deslizamiento
Azúcar de caña	Cristales gruesos	Buen deslizamiento, después de molidos baja su fluidez
Dextrosa anhidra	Cristales gruesos	Buen deslizamiento, después de molidos baja su fluidez
Cloruro de sodio	Cristales amorfos	Muy fluido, pero esto depende de su higroscopicidad
Cloruro de potasio	Cristales amorfos	Muy fluido, pero esto depende de su higroscopicidad
Bicarbonato de sodio	polvo fino cohesivo	Muy fluido, higroscópico, lo cual baja su fluidez.
Hidróxido de Magnesio	Polvo fino	Polvo muy fluido, pero esto desciende cuando está excesivamente empacado
Dióxido de silicio	Polvo abrasivo, fino	Extremadamente fluido

**Tabla 1 Continuación**

Como podemos apreciar, cada material tiene diferentes propiedades y por eso antes de iniciar un desarrollo debemos considerar que tipo de material se va a usar y como se debe manejar para que sea menos problemática su manufactura. (53)



### 3.5. Equipos de mezclado

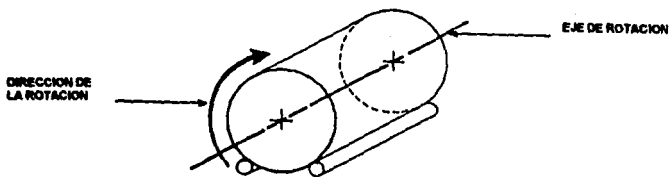
Existe una gran variedad de equipos para mezclado. Estos se dividen en mezcladores de lotes y continuos. Los más comunes en la Industria Farmacéutica son los primeros, ya que únicamente mezclan un lote o sublote a un solo tiempo y después se descarga para dar paso a otra unidad. Los mezcladores continuos por otro lado, se destinan a grandes volúmenes de fabricación, los ingredientes se adicionan continuamente al mezclador y se colectan también de manera continua por la descarga. A continuación se muestra una clasificación general de los mezcladores: (24)

#### A. Mezcladores de lotes

##### 1.- Mezcladores de rotación en el cuerpo sin agitación interna.

Existen cuatro tipos de mezcladores de rotación sin agitación interna y los podemos observar en la figura 7

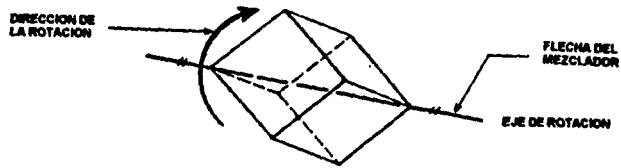
- Mezclador de cilindro:



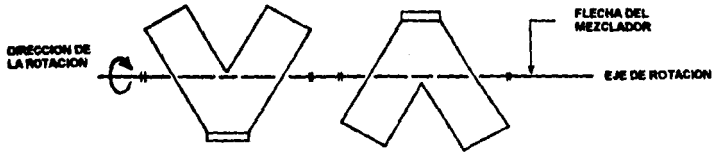
**Figura 7 Mezcladores de rotación en el cuerpo sin agitación interna**

Tomado de la referencia (53)

- Mezclador cúbico:



- Mezclador de pantalón:



- Mezclador de doble cono:

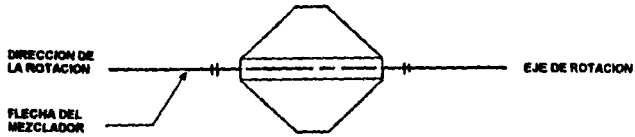
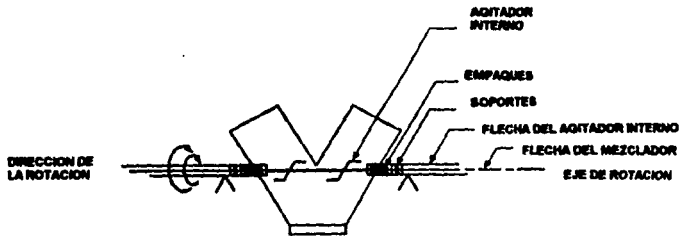


Figura 7 Continuación

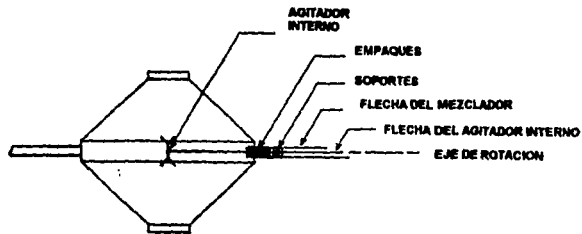
## 2.- Mezcladores de rotación en el cuerpo con agitación interna

Existen dos tipos de mezcladores de rotación con agitación interna y los podemos observar en la figura 8

- Mezclador de pantalón:



- Mezclador de doble cono:



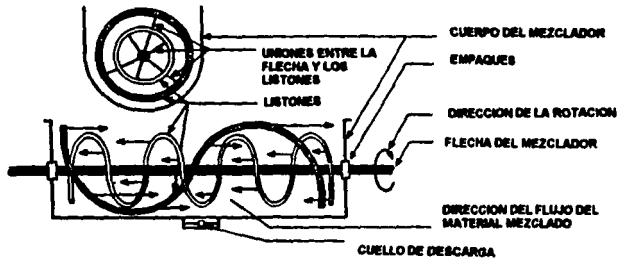
**Figura 8 Mezcladores de rotación en el cuerpo con agitación interna**

Tomado de la referencia (53)

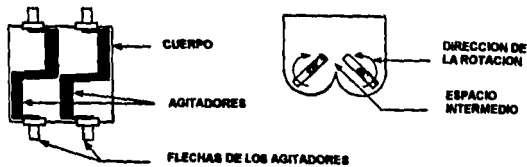
### 3.- Mezcladores estacionarios de rotación interna

Existen cuatro tipos de mezcladores estacionarios de rotación interna y los podemos observar en la figura 9

- Mezclador de listones:



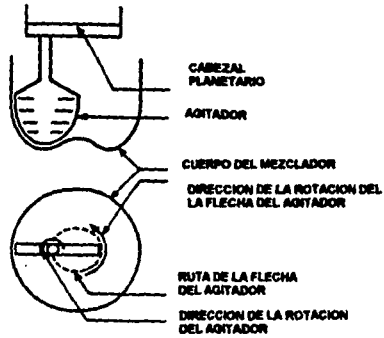
- Mezclador de hojas sigma:



**Figura 9 Mezcladores estacionarios de rotación interna**

Tomado de la referencia (53)

- Mezclador planetario:



- Mezclador cónico:

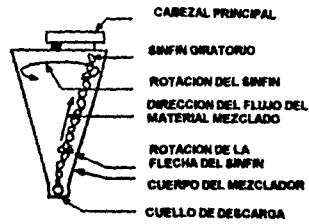
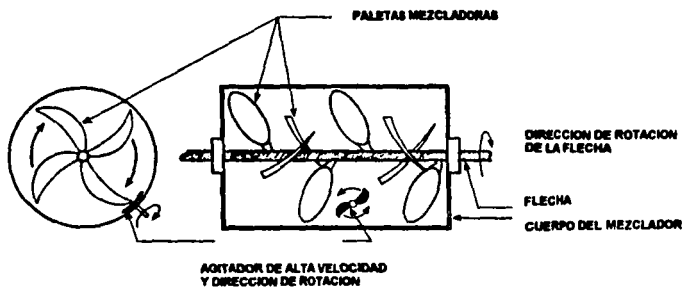


Figura 9 Continuación

4.- Granuladores de alta velocidad de cuerpo estacionario y rotación interna con navajas de alta velocidad

Existen dos tipos de granuladores de alta velocidad con cuerpo estacionario y rotación interna y los podemos observar en la figura 10

- Mezclador de barril o cilindro:



- Mezclador esférico:

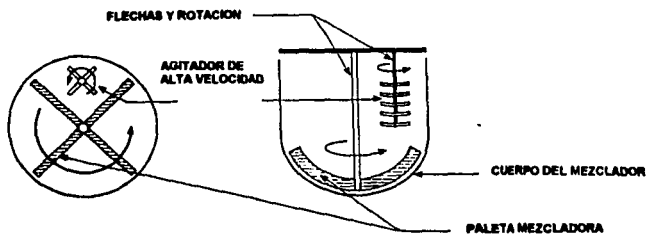


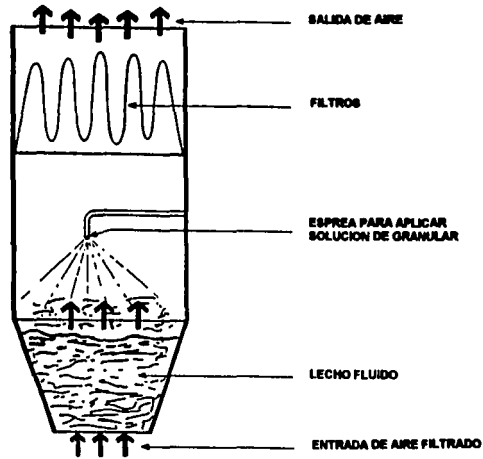
Figura 10 Granuladores de alta velocidad

Tomado de la referencia (53)

5.- Mezcladores de aire (de cuerpo estacionario usando aire como agente mezclador)

Se conocen básicamente como equipos de lecho fluido y se muestra en la figura 11

- Granulador - secador de lecho fluido:



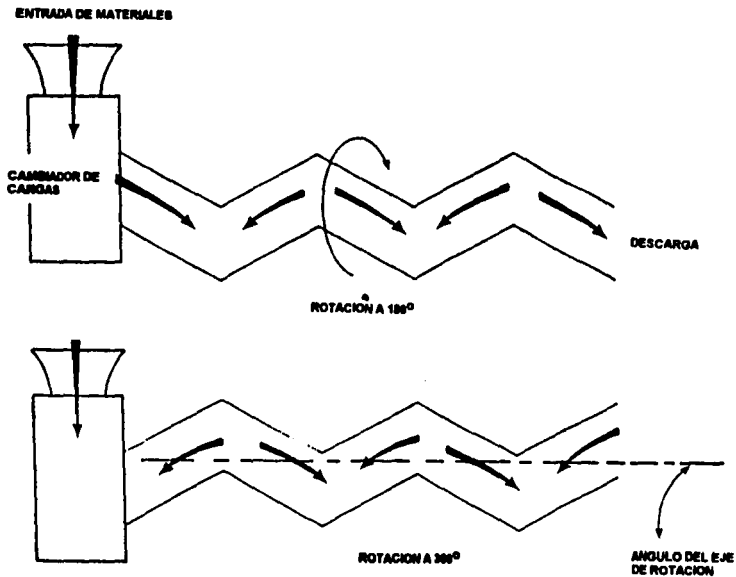
**Figura 11 Granulador de lecho fluido**

Tomado de la referencia (53)

## B. Mezcladores contínuos

### - Mezclador de zig-zag:

Los mezcladores contínuos se utilizan básicamente para mezclas cuyos componentes van en altas concentraciones y necesitamos elevadas cantidades de producto final. El mezclador de zig-zag se ilustra en la figura 12.



**Figura 12 Mezclador de zig-zag**

Tomado de la referencia (53)



A continuación se mencionan las ventajas y desventajas de cada uno de ellos.

**1.- Mezcladores de cuerpo rotatorio sin agitación interna (53)**

**• Ventajas:**

- Daño mínimo cuando se mezclan gránulos finos
- Disponibilidad en diferentes capacidades
- Fácil de cargar y descargar
- Mínimo mantenimiento

**• Desventajas:**

- Requiere demasiada altura para su instalación
- Problemas de segregación con mezclas que tienen tamaños diferentes de partículas y diferencias considerables de densidad
- No se recomienda para sistemas de partículas finas pues no son capaces de eliminar la aglomeración
- Se deben llenar al 60-70% de su capacidad total para tener buenos rendimientos

**2.- Mezclador de cuerpo rotatorio con agitación interna (53)**

**• Ventajas:**

- Versatilidad, se pueden efectuar tanto mezclas en seco como en húmedo
- Se genera mucha fuerza dentro del mezclador lo que contribuye a eliminar la aglomeración
- En algunos casos no se necesita llevar a cabo diluciones cuando se incorporan activos de baja cantidad

**• Desventajas:**

- Provoca mucho daño a gránulos finos
- Problemas en las pruebas de escalamiento

- Problemas de limpieza, pues el agitador interno tiene que ser removido para este fin.

### **3.- Mezcladores de cuerpo estacionario con agitación interna (53)**

#### **\* Ventajas:**

- No requiere gran altura para su instalación salvo en el cónico
- Eliminan en gran parte la segregación
- Mejor capacidad útil
- Se pueden efectuar mezclas en seco y en húmedo
- Se pueden fabricar grandes tamaños de lote
- Debido a su mayor capacidad útil

#### **\* Desventajas:**

- Existen áreas muertas donde no se alcanza el mezclado
- Generan daño cuando se mezclan gránulos finos
- Problemas de limpieza ya que se tienen demasiados componentes y en algunos casos se deben desmontar las piezas

### **4.- Granuladores de alta velocidad y cuerpo estacionario (53)**

#### **\* Ventajas:**

- Mezclado tanto en húmedo como en seco
- Fácil descarga
- Mezclado y granulación en un equipo

#### **\* Desventajas:**

- Difícil de limpiar
- Elevado mantenimiento
- Daño a los gránulos después de mucho tiempo de mezclado
- Debido a su tamaño se obtienen lotes pequeños

#### **5.- Mezcladores de aire (de lecho fluido) (53)**

**• Ventajas:**

- Excelente capacidad de granulación
- Obtención de productos recubiertos o blindados
- Capacidad de mezclar con aire
- Granulación en frío y en caliente
- Fácil de limpiar

**• Desventajas:**

- Prácticamente el que se le use únicamente como mezclador, ya que su principal finalidad es granular y secar.
- Requiere mucha altura e instalaciones para su operación
- Excesivo cuidado y mantenimiento

#### **6.- Mezcladores continuos**

Este tipo de mezcladores se utilizan en otro tipo de industrias y no tanto en la Farmacéutica, ya que su finalidad es obtener lotes de gran tamaño, debido a la demanda de producto, se utilizan principalmente en la industria cosmética, de alimentos, de productos de construcción y fertilizantes entre otras. (53)

**• Ventajas:**

- Operación continua
- Poca limpieza
- Grandes tamaños de lote
- Mínimo daño a las granulaciones finas

**• Desventajas:**

- Solo se producen mezclas en seco
- Poco control sobre la segregación
- Poco control sobre la homogenización

### **3.6. Escalamiento y selección del equipo**

En el mezclado, un problema importante es el escalamiento de la fase de desarrollo a nivel piloto y a nivel industrial.

No existen fórmulas para el escalamiento ya que cada sistema en particular ya sea húmedo o seco, tiene sus propias interacciones entre las partículas. Son muy pocos los datos acumulados de mezclado que nos pudieran dar un patron para la elaboración de ecuaciones de escalamiento, esto debe hacerse unicamente en base a la experiencia obtenida en los procesos de mezclado y en el manejo de los materiales, lo cual nos llevará a un adecuado montaje del proceso de manufactura. A continuación, en la figura 13 se presenta un diagrama recomendado para la selección del equipo adecuado para el proceso de mezclado. (24,53)

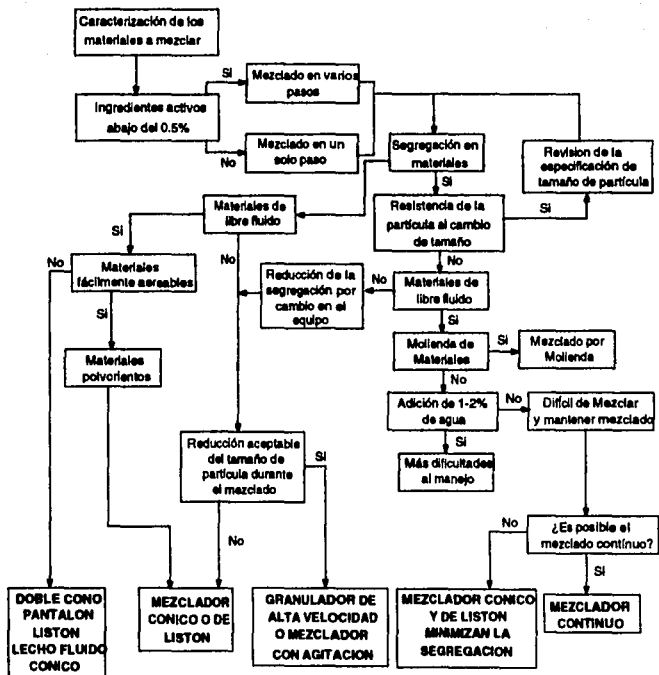


Figura 13 Diagrama de flujo para la selección de mezcladores

Tomado de la referencia (53)

#### **4. VALIDACION DE PROCESOS**

La validación de los procesos de manufactura es un requisito explícito de las buenas prácticas de manufactura.

Constituye el enfoque metodológico científico más efectivo para controlar y asegurar el desempeño de los procesos y el nivel de calidad de los productos.

El concepto de validación se basa en el tratamiento de las actividades de manufactura, control de calidad, mantenimiento, materiales e ingeniería como parte de subsistemas y sistemas. (14)

El análisis de los sistemas como estrategia y método para asegurar la calidad reproducible y constante de los productos no es novedad dentro de la industria farmacéutica. En la validación de procesos el énfasis se pone en las variables o factores críticos de las operaciones unitarias propias de cada proceso, las cuales influyen directamente en las características de calidad del producto resultante de la operación y puedan ser causa de su variabilidad. (61)

Para F.D.A. desde 1983, validación es un programa documentado que proporciona un alto grado de seguridad de que un proceso específico producirá constantemente un producto que alcanza las especificaciones determinadas de antemano y sus atributos de calidad, es decir, que es la comprobación y verificación de la efectividad y reproducibilidad de una técnica, una operación o un proceso determinado. (20)

La Secretaría de Salud, define, en su norma técnica de validación a la validación en sí, como el método científico, que proporciona la evidencia documental para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de cualquier operación o proceso, es decir, tener el proceso bajo control. (1,2)

La validación puede ser prospectiva, retrospectiva y/o revalidación.

a) La *validación prospectiva*, es establecer una evidencia documentada antes de que el proceso sea implementado, de que el sistema hace lo que tiene el propósito de hacer basado sobre un protocolo previamente planeado. (13)

Se aplica básicamente a productos y procesos nuevos o en desarrollo.

b) La *validación retrospectiva* es la evidencia documentada basada en los datos acumulados de producción, análisis y control, de que un producto ya en distribución está siendo fabricado con efectividad. Se aplica a todos los productos de línea. (13)

c) Cuando un proceso sufre cambios o modificaciones, se da la necesidad de efectuar una *revalidación*. Las razones para que un proceso sufra una revalidación son: (21,49)

- Siempre que los resultados de control de calidad pongan en evidencia la necesidad de revalidar (variaciones en resultados de análisis).
- Cambio de proveedor de materia prima crítica.
- Cambio de equipo o modificación significativa de equipo original.
- Nuevo equipo y/o instalaciones.
- Nuevas condiciones de operación.
- Cambios en atributos o especificaciones del producto.
- Cambios en la formulación.

#### **4.1. Proceso de validación prospectiva**

La validación es, en esencia, un procedimiento que demuestra que un proceso de manufactura opera bajo condiciones estándar definidas y que es capaz de producir consistentemente un producto, con especificaciones y atributos predeterminados. (26)

Para este fin la validación prospectiva es lo más adecuado, ya que hace de la validación, una parte integral de un programa planificado de desarrollo de producto - proceso. En la figura 14 podemos apreciar el plan general de desarrollo de producto - proceso, donde se involucra a la validación como parte integral de este programa. (12)

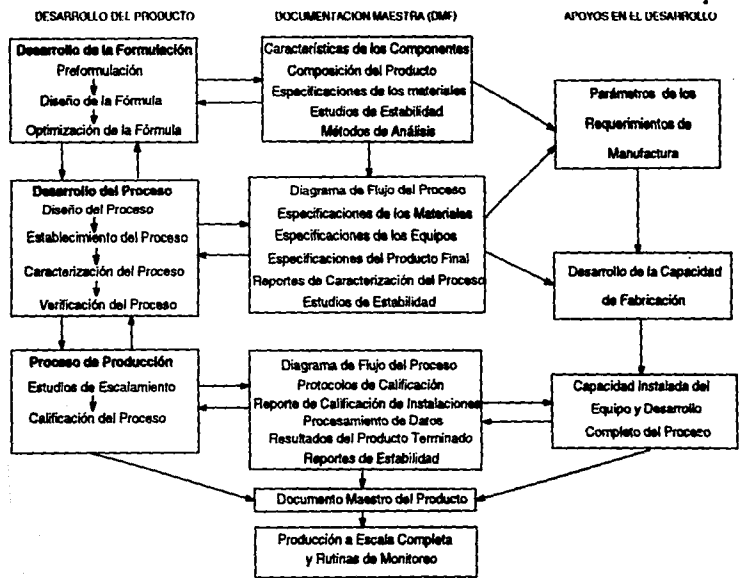
Cumpliendo con el programa de validación prospectiva que se presenta en la figura 14 tendremos de manera inmediata, desde el desarrollo del producto, el proceso ya validado, es decir, la validación nace en el desarrollo del producto. (12,58)

La validación prospectiva requiere de un programa bien planeado y organizado y con seguimiento adecuado.

Para la organización deben estar bien definidas las áreas de responsabilidad y actividad por parte de la compañía. El punto importante es; si ésta estructura de organización existe, si es aceptada o si está o no en operación continua.

Un buen programa de validación prospectiva debe estar soportado por la documentación existente desde el inicio en la preformulación hasta la producción a gran escala. El paquete completo de documentación será conocido como documento maestro de producción ("Master File"). (58)





**Figura 14 Programa de validación prospectiva**  
Tomado de la referencia (12)

#### **4.2. Proceso de validación retrospectiva**

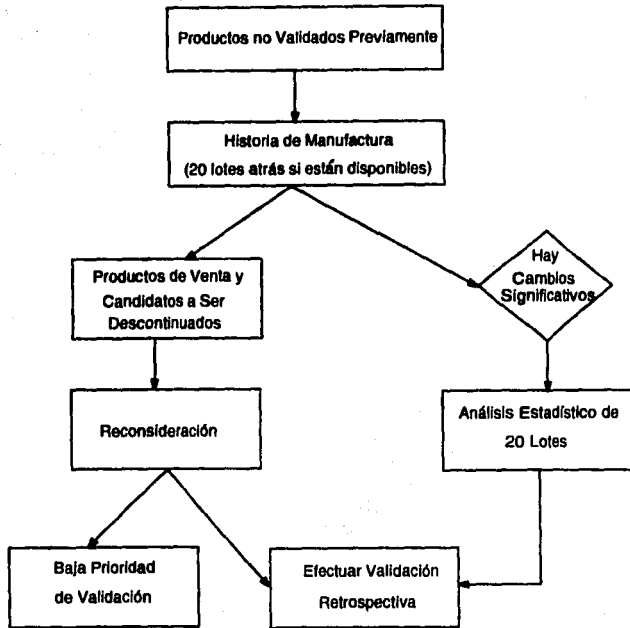
La F.D.A., como ya se vió, definió al proceso de validación como un programa documentado el cual provee, con alto grado de aseguramiento, que un proceso específico producirá consistentemente un producto con especificaciones predeterminadas. (62)

Para nuevos productos o productos existentes los cuales hayan sufrido recientemente una reformulación, la validación es parte integral del proceso de desarrollo (validación prospectiva). No sucede así con aquellos productos de más edad, los cuales no han sufrido cambio alguno, tanto en su fórmula como en el proceso de manufactura. Dentro de las compañías este tipo de productos representa del 80 al 95% de su totalidad y su proceso de manufactura no ha sido validado. Para este tipo de productos se recurrirá entonces a la validación retrospectiva, la cual analiza los datos históricos de producción para cada producto, hace los ajustes necesarios y valida el proceso. Este procedimiento de validación se esquematiza en la figura 15. (58,62)

La validación retrospectiva debe cumplir con las mismas características de organización, documentación y asignación de responsabilidades que la validación prospectiva, con la diferencia de que se anexarán resultados de la validación al documento maestro del producto que ya existía con anterioridad.

La validación retrospectiva se basa en el análisis estadístico de los resultados históricos de lotes anteriores de fabricación (20 si están disponibles). Para detectar variaciones en el proceso y resultados que influyen en la desviación.

Una vez ajustado el proceso se valida y se somete a una revalidación frecuente (una vez al año) para observar el comportamiento del mismo. (62)



**Figura 15 Validación retrospectiva**

Tomado de la referencia (62)

#### **4.3. Estrategias de validación**

Las compañías farmacéuticas que no tienen sus procesos validados pueden elegir entre las siguientes opciones:

1) Pueden no considerar la validación de procesos, basándose en el conocimiento de que el producto no validado no ha tenido cambios y su comportamiento en el mercado ha sido satisfactorio y sin presiones regulatorias, sin embargo, inevitablemente se hará esta situación insostenible. (50)

2) Para productos nuevos, la realización de la validación prospectiva, donde el objetivo es, comprobar a través de un plan experimental denominado "Protocolo de Validación", que un proceso realiza lo que esta destinado a hacer antes de comercializar el producto. Requiere normalmente de un alto grado de experimentación preliminar a nivel desarrollo. (50,58)

Los requisitos necesarios para poder efectuar una validación prospectiva son los siguientes:

- Trabajo previo dentro de las buenas prácticas de manufactura
- Programa de calibración y mantenimiento de equipo continuo con historial registrado.
- Información suficiente y confiable de registros de producción y de controles de proceso.
- Resultados analíticos de los productos dentro de especificaciones en número suficiente de lotes.
- Uso del mismo proceso, equipo y materiales (mismo proveedor en los materiales críticos), durante un período de más de un año.
- Conservar muestras de retención y resultados de estabilidad en el mercado.
- Métodos analíticos exactos, reproducibles y específicos.
- Tener un sistema que asegure la revalidación periódica.

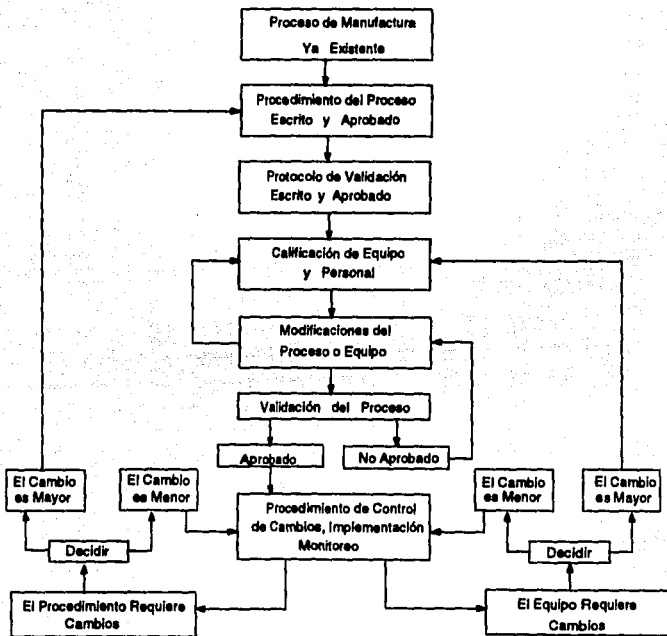
En la validación prospectiva, es necesario trabajar con un número suficiente de lotes para asegurar la reproducibilidad del proceso y que se encuentra bajo control. Normalmente se trabaja con tres lotes de fabricación. (12)

3) Como tercera opción tenemos la validación retrospectiva, la cual representa un acercamiento razonable para ciertos productos, para esto, se requiere que el producto tenga un proceso estable, esto significa que su método de manufactura se haya mantenido esencialmente sin cambios en el transcurso del tiempo.

El primer paso para la selección del producto es obtener un resumen de los cambios en la técnica de manufactura que ha habido en los últimos veinte lotes fabricados. Este número de lotes es un regla arbitraria, ya que el número óptimo de lotes requeridos es el número teórico que permita que todas las variables estén bajo estudio. El segundo paso concierne a los cambios en la técnica de manufactura que se hayan encontrado y saber su impacto potencial en el producto. En general, una historia de cualquier cambio en la técnica de manufactura puede ser considerado como punto potencial para la alteración del proceso; como, cambios en la formulación, introducción de nuevos equipos, cambios en la técnica del proceso y cambios de análisis en control. (62)

Ya definidas las estrategias, se procede entonces a elaborar los protocolos de validación.

A continuación se muestran los diagramas para la validación de procesos ya existentes en la figura 16 y procesos nuevos en la figura 17 (12,62)



**Figura 16 Validación de procesos ya existentes**

Tomado de la referencia (62)

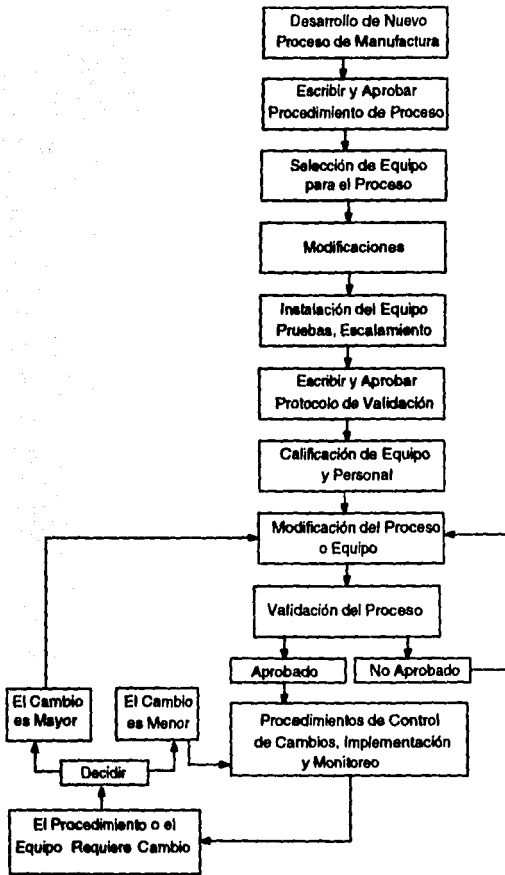


Figura 17 Validación de un nuevo proceso Tomado de la referencia (12)

#### **4.4. Protocolo de validación**

El protocolo de validación es un plan experimental prospectivo o retrospectivo, que cuando se efectúa, intenta producir una evidencia documentada de que el sistema ha sido validado. El protocolo de validación no debe ser muy extenso, pero debe dar una breve sinopsis de los pasos a seguir en la validación. El protocolo de validación, deberá contar con las siguientes características; definir los objetivos de la validación, especificar el cómo se llevarán a cabo los objetivos de la validación, estar bien organizado y ser completamente legible, ser específico y ser un documento interdisciplinario. El protocolo deberá contar con: (16.46)

- Objetivo del protocolo, el cual, debe ser muy específico, indicar cuál es la finalidad del proceso de validación.
- Resumen de actividades, donde se especifica como se va a llevar a cabo la validación, es decir, cómo se van a tratar de cumplir los objetivos.
- Documentación requerida; se debe incluir dentro del protocolo de validación, toda la documentación que nos pueda dar información a cerca del producto o proceso que se va a validar.
- Políticas a seguir; se tiene que definir a las personas responsables de efectuar la validación, y éstas, deben decir cuáles serán los planes y las expectativas a seguir dentro del proceso de validación.
- Anexos; cualquier información adicional o comentario, deberá ser incluido en el protocolo de validación.
- Identificación del producto a ser validado; definir el producto a validar e indicar el tipo de validación a que es sometido o si se trata de una revalidación.
- Firmas de aprobación; el protocolo deberá estar sustentado por las firmas de los responsables encargados del proceso de validación y por el encargado de la planta.



- Reporte de resultados.
- Certificado de validación.

#### **4.5. Ventajas de la validación de procesos**

Como ventajas de tener bien organizado un programa de validación en una empresa, se tienen:

- Reducción de costos (evitando todo tipo de reprocesos).
- Optimización de procesos (procesos reproducibles y que producen una calidad consistente).
- Aseguramiento de calidad.
- Control de cambios (programa de revalidación).
- Cumplimiento de las inspecciones gubernamentales.

El contar con procesos validados hace posible hacer el trabajo correctamente desde la primera vez. <sup>(40)</sup>

- Reporte de resultados.
- Certificado de validación.

#### **4.5. Ventajas de la validación de procesos**

Como ventajas de tener bien organizado un programa de validación en una empresa, se tienen:

- Reducción de costos (evitando todo tipo de reprocesos).
- Optimización de procesos (procesos reproducibles y que producen una calidad consistente).
- Aseguramiento de calidad.
- Control de cambios (programa de revalidación).
- Cumplimiento de las inspecciones gubernamentales.

El contar con procesos validados hace posible hacer el trabajo correctamente desde la primera vez. (40)

## **5. ELEMENTOS DE VALIDACION**

### **5.1 Variaciones como causas frecuentes de error en los procesos**

Existen ciertos elementos que producen variaciones y que pueden repercutir como causas de error en los procesos de los productos, haciendo necesaria la implantación de un programa de validación. Tenemos como factores principales: (7,15,39)

#### *a) Las instalaciones y los equipos*

- El uso de diferentes equipos en el proceso de un mismo producto, puede ser causa de errores graves que afecten la calidad del producto.
- Los diferentes ajustes sobre un mismo equipo alteran la reproducibilidad del proceso.
- El envejecimiento de las instalaciones y los equipos, así como la actualización sin sentido o sin conocimiento de sus razones.
- Las condiciones de uso inadecuadas y el mantenimiento preventivo no programado son factores frecuentes de error en los procesos de fabricación.

#### *b) Los materiales*

- El cambiar los proveedores de materiales, así como encontrar ligeras variaciones, ya sea de lote a lote o en ocasiones, dentro del mismo lote, hace que nuestro proceso sea diferente cada vez que fabriquemos un producto.

#### *c) La calibración*

- El uso de equipos no calibrados o mal calibrados, siempre nos hará trabajar al borde del error.

**d) El personal**

- El mal entrenamiento y mal entendimiento
- La falta de interés por lo que se esta haciendo
- La deshonestidad, la fatiga y la despreocupación
- La comunicación y la colaboración deficiente

**e) La documentación**

- Procedimientos inespecíficos y confusos conducen a dudas durante el proceso de fabricación
- La negligencia y negativa a usar un manual de procedimientos y a dejar documentado el proceso de fabricación.

**5.2. Estructura general de un sistema de validación**

Para que una empresa pueda instrumentar un sistema de validación total debe contar, como mínimo, con los elementos siguientes: (31,32)

a) Una infraestructura formal con los elementos necesarios para facilitar el proceso de validación como: dirección general, garantía de calidad, producción, ingeniería, investigación, desarrollo, recursos humanos, validación analítica y comité de validación.

b) Partidas presupuestales aprobadas dentro del modelo económico de la empresa para: sueldo y salarios, materiales de oficina, equipos analíticos, materiales de prueba o de investigación, asesorías externas, programas de capacitación y adiestramiento de personal.

c) Un programa integral de validación que debe contener; programas específicos de validación y clasificación de elementos a ser validados, como las instalaciones y los equipos, el personal como recurso humano, la calibración de los

equipos para su adecuada función, los materiales como materia prima y materiales de empaque, los procedimientos y documentación, es decir, aquellos elementos que pueden provocar variaciones y por consiguiente ser causa de errores durante los procesos de fabricación de un producto. Veamos cada uno de ellos más detenidamente.

### **5.3. Certificación de Instalaciones y equipos**

Las instalaciones en la Industria Farmacéutica, deben obedecer a los lineamientos establecidos por las organizaciones mundiales encargadas de preservar la salud, lineamientos que cubren todos y cada uno de los aspectos que influyen en mayor o menor grado de calidad de los productos farmacéuticos, como son: (28)

- Construcción y acabados en lo que respecta a pisos, paredes, techos, puertas, ventanas y esclusas, en tipo sanitario con su respectivo ángulo en ventanas y curva sanitaria en las esquinas de pisos y paredes.
- Control total en los niveles de ruido e iluminación en las áreas de trabajo, para mejor desempeño en las labores del trabajador.
- Control total en los niveles de partículas por unidad de volumen de aire.
- Control total en los niveles de microorganismos, bacterias y hongos principalmente, por unidades de volumen y/o superficie.
- Control e identificación de todos los tipos de flujo de aire en la planta, para su fácil localización y mantenimiento.
- Control total de los niveles de aire, humedad y temperatura en las áreas productivas.
- Control de los cambios de aire registrados en la planta, por unidad de tiempo.

- Servicios de todo tipo, tan necesarios como: corriente eléctrica, aire comprimido (de diferentes calidades de pureza), agua cruda, potable, deionizada, filtrada, destilada, esterilizada, depirogenizada, gas butano, oxígeno, gases inertes como helio y argón, vapor (con diferentes grados de pureza).
- Una distribución de planta ("Lay out") adecuado y de acuerdo al flujo de todos los procesos de la planta.
- Elaboración de diagramas de flujo de los procesos de la planta.
- Elaboración de diagramas de flujo de materiales.
- Elaboración de diagramas de flujo de personal.

Los equipos para la producción de medicamentos necesariamente deben cumplir con las condiciones mínimas de diseño para producir, durante las operaciones unitarias del proceso, los efectos fisicoquímicos y biológicos determinados y definidos en el desarrollo científico de los productos y con los cuales se garantiza la calidad final de los medicamentos, con la seguridad de que van a resolver los problemas para los que fueron diseñados. En términos generales, podemos decir que cualquier equipo debe obedecer a: (23)

- Planos de diseño claros y totalmente específicos.
- Especificaciones de capacidad operable con sus límites de tolerancia.
- Especificaciones de los materiales de construcción usados en el equipo.
- Especificaciones de los sistemas de seguridad.
- Panel de instrumentos y localización de sensores, de acuerdo al juego de variables necesarias para el control del proceso relativo al diseño que garantice la exactitud de la medida del control de las operaciones.
- Especificaciones de la calidad de los servicios necesarios para la operación del equipo.

- Especificaciones y servicios necesarios para su instalación.
- Especificaciones del medio ambiente de operación.
- Manuales y procedimientos de operación, donde se indiquen claramente los límites de tolerancia en la misma y, de ser posible, una lista de soluciones a problemas muy específicos que pudieran presentarse durante su utilización.
- Manuales y procedimientos de mantenimiento preventivo y correctivo, con una lista de refacciones mínimas que deberá mantenerse en el almacén.
- Programas de calibración de acuerdo a protocolos diseñados y aprobados por un grupo multidisciplinario o por un comité de validación.

#### **5.4. Capacitación del personal**

Considerando que el principal capital con que cuenta cualquier organización es el "capital humano", es necesario pensar en él como un renglón de máxima importancia. El personal que interviene en la cadena de producción y comercialización de los medicamentos debe estar perfectamente capacitado y entrenado para desarrollar su trabajo, situación que debemos "validar", por lo que es necesario contar con: (39)

- Infraestructura dedicada a la capacitación, adiestramiento y valoración del personal que interviene en el proceso de fabricación de los medicamentos.
- Desarrollo e implantación de todos los manuales y procedimientos necesarios para el buen funcionamiento de la operación. Esto se lleva a cabo con la colaboración de un grupo multidisciplinario que forma la empresa.
- Establecimiento de un inventario de recursos humanos, donde se lleve minuciosamente el récord por persona de: preparación escolar, experiencia de trabajo, cursos recibidos, evaluaciones dentro de la organización, establecimiento de un puntaje y mínimo curricular, para considerar que cada

una de las personas que intervienen en el proceso de fabricación, control y comercialización del producto, está "validada" para desempeñar de manera óptima, sus labores dentro de la empresa.

#### 5.4.1. Motivación y habilidad.

El desempeño de los empleados se ve directamente afectado por su motivación y por su habilidad para producir. Las teorías que explican la motivación para producir se pueden clasificar como teorías de contenido y teorías de proceso. Las primeras se ocupan de lo que motiva al individuo; buscan identificar las necesidades y las motivaciones dentro de la persona que activan, dirigen, sostienen y detienen el comportamiento. Se refieren a las maneras de estimular a las personas para que cumplan las metas deseadas. Se han citado también teorías espectativas para explicar el comportamiento de la persona dentro de una organización. La teoría de la equidad sostiene que los individuos tratarán de cambiar las condiciones si perciben que se les ha tratado injustamente en comparación con un colega en el mismo cargo. El principio básico de la teoría de las espectativas es el de que para incitar a los individuos a producir, éstos tienen que ver que sus esfuerzos llevan, al cumplimiento satisfactorio de la tarea y que el buen desempeño conduce a las recompensas deseadas. (3)

La satisfacción en el cargo es un aspecto importante de la motivación para producir. Hay muchas teorías contradictorias acerca de la relación entre esta satisfacción y el desempeño. La conclusión más aceptada es la de que la insatisfacción en el cargo suele conducir al ausentismo y a la pérdida de empleados, con lo cual se perjudica el desarrollo organizacional. (45)

El segundo factor determinante en el desempeño es la habilidad del empleado. La habilidad para realizar cierta actividad suele depender del grado en el



que el individuo posea los conocimientos y las destrezas exigidas por determinada tarea, y que generalmente se adquieren con experiencia. (45)

También hay variables ambientales y organizacionales que afectan el desempeño del empleado. Las condiciones económicas, sociales, políticas y legales determinan el ambiente interno de una empresa. Entre las variables organizacionales importantes se cuentan, la naturaleza de la tarea que el empleado debe cumplir, el sistema de recompensas, la filosofía gerencial y las políticas de contratación, selección, capacitación y otros aspectos del personal. (39)

Otra consideración significativa en el desempeño del empleado es la claridad con que se define su papel. Cuando hay congruencia entre la manera de cómo el supervisor y el subalterno perciben el papel de éste último, se produce un efecto positivo en cuanto al desempeño y la satisfacción en el cargo.

En compendio, hay por lo menos tres factores que influyen en el desempeño de un empleado: el individuo que ha de estar motivado, poseer habilidades y características necesarias y ha de percibir con bastante claridad su papel. (3)

#### 5.4.2. La capacitación como estrategia para el cambio.

La capacitación es un intento de intervenir en una organización a fin de transformar las situaciones imperantes.

Existe una ley física: a toda acción corresponde una reacción de la misma intensidad y en sentido contrario. En las organizaciones no podemos escaparnos de la realidad. Por tanto, debemos realizar un análisis de fuerzas impulsoras y restrictivas o fortalezas y debilidades, a fin de lograr su implantación expedita y duradera. (45)

Únicamente será aceptada la capacitación si: (3,45)

- Las personas que dirigen y conducen la organización o los departamentos, sienten presiones, tanto externas como internas para cambiar.
- Los gerentes se involucran en el cambio y están deseosos de experimentar con nuevos procedimientos y nuevas técnicas.
- Se utilizan como motores del cambio personas que se interesan con los objetivos, los procesos, las técnicas, los servicios y los productos de la organización, es decir, adoptan un papel de solucionadores de problemas.
- Existe interés en obtener resultados tangibles a mediano y largo plazo, en vez de verlos a la mañana siguiente.

Pueden darse algunas situaciones donde se presente una resistencia al cambio, como son: (45)

- No se ven claramente las razones para cambiar.
- Los métodos propuestos no se perciben claramente como el remedio para los males existentes.
- Los cambios se perciben como una amenaza a las necesidades psicológicas y sociales.
- Generalmente un cambio conlleva ordenes superiores.
- Por regla general una modificación a lo establecido acarrea mayor esfuerzo, tiempo, atención y energía.
- Cualquier novedad en los procedimientos, estructura, política, etc., implica incertidumbre en cuanto al futuro.
- Pueden verse también amagos a las necesidades de estatus.
- Pueden percibirse indicios de alterar las relaciones interpersonales establecidas.
- No puede hacerse de lado la posible amenaza a la seguridad económica.

**Ante todas estas razones, lo que se puede hacer es: (45)**

- **Mostrar la necesidad del cambio.**
- **Incrementar la comunicación estrecha en ambos sentidos.**
- **Permitir la participación con ideas, sugerencias y decisiones.**
- **Mostrar los beneficios personales y organizacionales con datos.**
- **Poner énfasis en la manera en que la capacitación o el cambio puede contribuir a satisfacer las necesidades psicológicas, sociales y organizacionales.**
- **Prestar atención a la necesidad de seguridad.**
- **Presentar casos exitosos en los cuales se han seguido las recomendaciones, procedimientos o capacitación propuestos.**
- **Dar a conocer los objetivos e intenciones del cambio respetándolos siempre.**
- **Efectuar un diagnóstico de los rasgos culturales y analizar cuáles de ellos pueden facilitar el cambio y cuáles entorpecerlo.**

#### **5.4.3. Principios de la capacitación.**

1) **Motivación.** Una alta motivación en quien va ser entrenado, lo impulsa a adquirir un conocimiento más rápido. El medio (entrenamiento) debe relacionarse con el fin del entrenado que cual aspira a obtener más dinero, un cargo, un reconocimiento o una promoción. Motivar a un empleado nuevo es generalmente mucho más fácil que hacerlo con una persona ya con antigüedad que está soportando un proceso de entrenamiento con fines de ascenso. También se reconoce que la motivación en el salón de estudio, cuando ésta es suministrada por el entrenador no es igualmente consistente que cuando es provista por el supervisor. Cuando se está soportando el entrenamiento el prestigio del entrenado se esta poniendo a prueba; el busca medios para racionalizar un posible fracaso, en caso de

que ocurra. El entrenamiento típico obedece a una cantidad diferente de necesidades y el entrenador debe estar consciente de las mismas. (45)

2) Informes sobre los progresos obtenidos. Varios estudios han demostrado una relación entre la especificidad, y la cantidad de información suministrada a la persona y la rapidez de asimilación y efectividad del aprendizaje. Por ello, se debe poner mucho cuidado en asegurarse que no se de información excesiva y mucho menos que de lugar a malas interpretaciones. El entrenamiento tiene de por sí bastante dificultad para absorber los conocimientos correspondientes a una capacitación y no hay para que hacerle la tarea más difícil, poniéndolo a discriminar información errónea. (3,45)

3) Reforzamiento. Cuando las habilidades ya han sido adquiridas se necesita un efecto de refuerzo mediante reconocimientos o castigos. Las promociones, los incrementos en el pago, las felicitaciones por su trabajo, la satisfacción, son refuerzos positivos. La dirección debe estar pendiente de asegurar que los reconocimientos sean apropiados al avance de los entrenados y que las partes operativas de la organización sean compatibles con el segmento entrenado. Cuando el comportamiento no es el deseado por la organización, los expertos en acondicionamiento operativo sugieren que se ignore, otros opinan que se apliquen castigos. Aunque el castigo es una forma de respuesta para un comportamiento indeseable, a la larga va en detrimento del entrenado, dado que produce en él, un resentimiento. Se ha defendido la teoría de que un refuerzo positivo es una técnica más efectiva para el sostén del comportamiento deseado durante un período muy largo. La práctica más usada al principio es la de reconocer al entrenado cada logro que haya alcanzado y que sea considerado como éxito. Así, siguiendo una programación de esfuerzo continuo, se va fijando mejor el conocimiento. En el tiempo, la programación contempla que el entrenador vaya dejando poco a poco en libertad al entrenado, hasta que exija la menor atención del mismo. (45)

4) **Práctica.** Para la adquisición efectiva de un conocimiento, habilidad o actitud, la participación activa del entrenado es esencial. Las prácticas cuidadosamente elaboradas son básicas para el correcto aprendizaje. A menudo se encuentran conocimientos marginales en varios tipos de cargos operativos y el entrenado debe informarse acerca de su significado. Por otra parte ellos llegarán a descorazonarse y a sentir que no tienen éxito para cumplir con las normas. El método elemental de entrenamiento es que estos conocimientos marginales se deben evitar durante el proceso de aprendizaje. (45)

5) **El todo contra la parte.** Las investigaciones no han dicho la última palabra en lo que concierne a si es aconsejable aprender todo, o una parte de una tarea de una vez; o bien, establecer una serie de subobjetivos hasta cubrir el conjunto. Sin embargo, lo lógico es que cuando un cargo tenga tareas largas y complejas, lo más aconsejable es dividirla en partes para ser aprendidas. El entrenado tendrá de su parte la responsabilidad de integrar lo aprendido como un todo efectivo, dentro del ejercicio de su cargo. Cuando las partes han sido aprendidas, el entrenamiento usualmente procede de lo conocido a lo desconocido, de lo fácil a lo difícil. La motivación del entrenado es una tarea que corresponde al entrenador. (3,45)

6) **Diferencias individuales.** Aunque un grupo de entrenamiento es una necesidad económica, también es obvio que los individuos varían, tanto en inteligencia como en aptitudes. Consecuentemente, el entrenamiento más efectivo debe ajustarse al ritmo y posibilidades del individuo, para la recepción de la información. Con la introducción de máquinas de aprender individuales, el ajuste a estas diferencias se hace cada vez más practicable. (45)

#### **5.4.4. Objetivos y resultados de una buena capacitación.**

**Antes de dar inicio a un programa de capacitación o un programa de cambios debemos tener en cuenta que es lo que se quiere alcanzar, es decir, tener bien definidos nuestros objetivos y saber bien o tener idea de los resultados esperados. Para esto, debemos hacernos ciertas preguntas antes, durante y al final de los cambios. (15)**

**1.- Inicialmente, hay que tener en cuenta, que es lo que se quiere cambiar específicamente. Las actividades de formación de recursos humanos, deben comprenderse con la finalidad de introducir transformaciones positivas dentro de la organización. En ocasiones este deseo se expresa en forma confusa, un mal diagnóstico puede acarrear una solución defectuosa. Resulta necesario establecer un medio de diagnóstico adecuado y lanzar una mirada al porvenir y establecer las transformaciones requeridas por la tecnología y/o planeación estratégica de la organización. En muchas ocasiones se efectúan inversiones cuantiosas en instalaciones y equipo para encontrarse después con la situación de que no pueden funcionar adecuadamente por que se olvidó capacitar al personal. La respuesta a esta inquietud debe desembocar en planes de capacitación no sólo en forma consciente, sino, además, aplicables a la situación real del trabajo.**

**2.- Se debe analizar si el cambio se puede lograr mediante la capacitación. Reiteradamente, la capacitación es una de las respuestas más a mano y se comprende sin un análisis cuidadoso del problema. Se ha constatado el empleo de la capacitación para intentar corregir dificultades estructurales, de procedimientos, de comunicación y de coordinación.**

**3.- Estudiar si los beneficios son mayores que los costos. En las organizaciones, como en todos lados, existe escasez de recursos, particularmente en épocas de crisis. Dedicar medios financieros y de otro tipo a la capacitación, significa no destinarlos a otras actividades. Existe aquí un costo de oportunidad. Es**

necesario pues, aplicar los recursos a aquellas ramas más redituables, es decir, donde los beneficios sean mayores.

4.- Se define el programa del curso. Aquí es necesario establecer los objetivos, así como el ritmo de aprendizaje, los materiales, apoyos, estrategias, participantes, etc.

5.- Se da la ejecución, es decir, se proporciona la capacitación, lo cual requiere una preparación adecuada.

6.- Verificar si se dieron los cambios requeridos. Es indispensable verificar después de la capacitación si realmente se transformó aquello que se deseaba cambiar.

7.- De encontrarse con cambios, establecer si se obtuvieron gracias a la capacitación, se dieron independientemente o a pesar de ella.

8.- Análisis final de costo-beneficio. Determinar si los beneficios en su caso resultaron superiores a los costos.

9.- Ningún sistema de capacitación será bueno si al final de la misma se deja todo como aprendido. Los resultados deben ser medibles a corto y/o mediano plazo y esta capacitación siempre deberá ser continúa y dinámica.

#### 5.4.5. Papel del capacitador y del capacitando.

Papel del capacitador.

a) Dar cursos. Su finalidad consiste en ofrecer una serie de sucesos de capacitación. Pone énfasis en informar a las autoridades sobre el número de cursos, seminarios, talleres, horas hombre, instructores, etc. (45)

b) Solucionar problemas. Se consideran como un apoyo para los gerentes a fin de solucionarles sus problemas. Se acercan para detectar los puestos en los cuales existen dificultades, someterlas a análisis y ofrecer la capacitación como una posible solución y evaluar resultados. (45)

**Papel del capacitando.**

a) Escuchar y obedecer. La persona para capacitar es considerada como un ente pasivo cuya única función psicológica es la memoria; el instructor es quien posee el conocimiento y debe verterlo sobre el capacitando. El instructor es un agente activo y el receptor es pasivo, su función es como la de una esponja: absorber el conocimiento y después regresarlo, tal cual, después; escucha y obedece directrices. (45)

b) Aprender para actuar. El capacitando es visto con objetivos personales, con un papel en la capacitación de asimilar técnicas, métodos y puntos de vista, pero aportando sus experiencias, conocimientos, imaginación, creatividad y talento. No sólo aprende sino enseña a los demás, incluyendo al propio capacitador. Nadie es dueño absoluto del conocimiento y todos pueden aprender de todos. (45)

## **5.5. Calibración de instrumentos de medición**

5.5.1. Aspectos importantes en el desarrollo de la calibración en México.

La metrología en México se estudia desde hace tiempo, pero no había tomado el interés y la importancia que actualmente tiene. Las mediciones de la Industria han sido comunes y el uso del vocabulario un poco incierto. (32)

México, estaba quedándose a un lado con relación a otros países en el campo de la metrología, debido a la falta de una institución que se encargara de una normalización metrológica y que brindará apoyo oficial a empresas de nuestro país, las cuales se veían obligadas a recurrir a instituciones extranjeras para calibrar, certificar y avalar sus equipos de medición indispensables para la buena calidad de sus productos. (32)



Es el 26 de enero de 1988, cuando por decreto presidencial es publicada la "Ley sobre Metrología y Normalización", con la cual se crea el Sistema Nacional de Calibración, institución que junto con el Centro Nacional de Metrología, tienen a su cargo las siguientes actividades: (32)

- Autorización de laboratorios de metrología auxiliares que presten servicios de calibración y medición.
- Autorizar métodos y procedimientos de medición y calibración.
- Establecer un banco de información para su difusión en medios oficiales, científicos, técnicos e industriales.
- Integrar con los laboratorios autorizados, cadenas de calibración de acuerdo con los niveles de exactitud que les hayan sido asignados.
- Todas las actividades necesarias para procurar la uniformidad y confiabilidad de las mediciones.

#### 5.5.2. La Calibración dentro de la industria farmacéutica.

A inicios de 1976 en los Estados Unidos de Norteamérica la F.D.A. indica la necesidad del establecimiento de un programa de calibración. Además dentro de las reglamentaciones que rigen al mundo farmacéutico, existen algunas referencias a la calibración del equipo y al establecimiento de un programa de calibración. La guía de buenas prácticas de manufactura editada por el CIPAM en México establece que; el equipo automático, mecánico o electrónico usado en la fabricación, proceso, empaque y manejo de productos será periódicamente calibrado e inspeccionado de acuerdo a un programa establecido por escrito. Esto deberá ser registrado y archivado. (23,32)

### 5.5.3. Establecimiento de un programa efectivo de calibración.

Es cierto que aún en estas fechas, el establecimiento de un programa de calibración en la planta no convence a algunas personas debido a no ver una justificación económica y técnica inmediatas, pero si pensamos en los beneficios que podemos llegar a tener con la implantación de un programa de calibración bien establecido y estructurado se comprobará que se justifica plenamente: (41)

- Medición y control confiable del proceso.
- Mayor eficiencia y duración de equipos.
- Conocimiento de las magnitudes metrológicas que interesan para el proceso.
- Posibilidad de reparación de instrumentos de planta.
- Prevención de posibles rechazos del producto.
- Detección de problemas que puedan ocasionar paros en la línea.
- Aseguramiento de un mayor control de calidad en el producto.
- Antecedente para la validación de procesos y productos.

Aunado a los puntos expuestos anteriormente, el establecimiento de un programa de calibración en planta se vuelve cada vez más necesario debido a que se considera un pilar fundamental para la realización de validaciones de productos y procesos, punto que cada vez es más exigido por los departamentos de salud Nacionales o Internacionales que nos auditan. (32,41)

Antes de establecer un programa de calibración en una empresa debemos dejar en claro algunos términos metrológicos, los cuales se encuentran en la norma NOM-Z/55 de los Estados Unidos Mexicanos: (32,41)

- Sensor: elemento de un aparato de medición o de una cadena de medición, a la cual está directamente aplicada la magnitud a medir.
- Exactitud: proximidad de concordancia entre el resultado de una medición y el valor verdadero de la magnitud medida.

- **Error de medición:** resultado de una medición menos el valor verdadero de la magnitud medida.
- **Ajuste:** operación destinada a llevar un aparato de medición a un funcionamiento y una exactitud conveniente para su utilización.
- **Calibración:** comparación de un estándar o instrumento de exactitud conocida con uno de menor exactitud, para confirmar, detectar o eliminar mediante un ajuste, cualquier variación en la exactitud del instrumento que está siendo comparado.
- **Patrón:** medida materializada, aparato de medición o sistema destinado a definir, realizar, conservar o reproducir una unidad o valores conocidos de una magnitud, para transmitirlos por comparación a otros instrumentos de medición.
- **Trazabilidad:** propiedad de un resultado de medición, consiste en poder relacionarlo con los patrones apropiados mediante una cadena ininterrumpida de comparaciones.

Dentro de un proceso existirán en algunas ocasiones variables metrológicas críticas que podemos controlar, de aquí la importancia de conocer, distinguir y evaluar dichas variables, y hacer que nuestro proceso sea lo menos sensible a las variables que no es posible controlar.

Un mantenimiento preventivo, periodicidad de calibración y la mejora de los equipos hará más eficiente nuestro proceso, incrementando sin duda la calidad del producto. (41)

Normalmente existen parámetros metrológicos que tienen primordial importancia en la fabricación de formas farmacéuticas como: masa, temperatura, humedad relativa, dureza, volumen, presión, rotación mecánica y conductividad. (23)

La instrumentación de los procesos se clasifica en general en tres: indicadores, registradores y controladores. (23)

Los indicadores son aparatos que únicamente censan la variable que nos interesa en el momento actual, son solo para obtener una referencia del parámetro metrológico, si es necesario registrar o controlar lo indicado, se requiere de la presencia el operador. (23)

Los registradores nos permitirán además de tener una indicación del proceso, un registro a través del tiempo. (23)

Los controladores son equipos que tienen la facultad de reaccionar dependiendo de la señal recibida por el sensor, manteniendo bajo control el parámetro censado. (23)

Aquí tendríamos que cuestionarnos si efectivamente, nuestra instrumentación cumple con las exigencias que se requieren, es decir, en exactitud, funcionamiento, control, trazabilidad, vigencia, calibración, colocación y alcance.

Para establecer un programa de calibraciones que sea efectivo, se debe tener en cuenta que no es trabajo de una sola persona, estan involucrados varios departamentos de la planta los cuales deben estar conscientes de la importancia y trascendencia de la implantación del programa. (41)

Es recomendable que el responsable de llevar a cabo el programa tome en cuenta los puntos que a continuación se mencionan: (41)

- Alcance del programa de calibraciones.
- Responsabilidad dentro de la planta.
- Consulta de información sobre normas relacionadas con la calibración.
- Selección de instrumentación crítica.
- Establecimiento de una nomenclatura específica para cada instrumento del programa.
- Adquisición de patrones que satisfagan nuestras necesidades.
- Elaboración de procedimientos y registros de calibración.
- Capacitación del personal.

- Establecimiento de frecuencias de calibración.
- Elaboración de etiquetas de garantía o rechazo de calibración.
- Asesorías técnicas y actualización.
- Seguimiento del programa de calibraciones.

Sin duda, el programa de calibraciones ayudará en forma significativa a la mejora, control, y validación de nuestros procesos y producto; y es un punto básico que debemos tener en cuenta ya que forma parte de las buenas prácticas de manufactura que nos rigen actualmente. (32.41)

## **5.6. Proveedores de materias primas y materiales de empaque**

### **5.6.1. Calidad y principios básicos del control de calidad.**

Antes de tomar en cuenta los aspectos importantes que nos darán las pautas para validar a nuestros proveedores de materiales, tenemos que definir, que es la calidad. En sentido amplio, la calidad de un producto cualquiera, es la capacidad de satisfacer las necesidades y deseos de sus actuales y potenciales consumidores. Es la aptitud de un producto para satisfacer una necesidad definida. Es el grado en que un producto o un servicio satisface las necesidades de un consumidor específico, de tal manera que cumpla la función que espera de él. (7)

La calidad de un medicamento y sus productos relacionados, es la suma de todos los factores que contribuyen directa o indirectamente a la eficiencia, seguridad y aceptación del producto. (7)

Existen tres principios básicos para el desarrollo óptimo de las actividades de control de calidad, los cuales hay que tener en cuenta para el desarrollo del proceso de validación, estos principios son: (7)

- La calidad es una característica inherente a un producto que no se puede obtener solamente con un control final.

- Un departamento de control de calidad no es responsable de la calidad de un producto; lo es quien lo produce y a éste se le deben proporcionar las herramientas necesarias durante el proceso de fabricación para poder tomar las medidas correctivas en caso necesario.

- Control de calidad no resuelve problemas de fabricación. Producción debe tomar las medidas correctivas con base en los datos obtenidos por parte de control de calidad, los cuales deben permitir una clara interpretación.

Para controlar con un buen sistema de control de calidad, deben tenerse en cuenta varias etapas: (7.8.48)

- Auditoría a proveedores.

Antes de establecer vínculos comerciales con el proveedor, es necesario que el departamento de control de calidad, realice una visita a las instalaciones del proveedor, para comprobar sus condiciones de trabajo. Sin aprobación de control de calidad el departamento de compras no está autorizado para ordenar una producción.

- Instrucciones de la orden de compra.

Se refieren a las especificaciones técnicas de cada material. Se deben elaborar conjuntamente entre el proveedor y el usuario para evitar cualquier tipo de problemas.

- Control en la recepción de los materiales.

El objetivo de este control es revisar todo tipo de materiales antes de que sean utilizados dentro de los procesos de fabricación. Este tipo de control es

absolutamente necesario ya que de otra forma los riesgos de utilizar los materiales inadecuados aumentan considerablemente y pueden producir serios problemas en la producción. Por razones de tiempo y costo no es posible controlar la entrega totalmente, de tal forma que deben emplearse sistemas de muestreo determinados por el tamaño del lote y por la seguridad que se requiera.

- Control en la producción.

El control que se realiza una vez recibidos los materiales, no puede dar una visión general del comportamiento de los mismos en los procesos de fabricación, especialmente cuando se trata de materiales nuevos o modificados.

Por esta razón es importante revisar continuamente los procesos de fabricación para detectar cualquier problema y poderlo controlar oportunamente.

Solamente con este sistema de retroalimentación, puede obtenerse con el tiempo, un nivel óptimo en la calidad de todo tipo de materiales.

- Supervisión y revisión.

La última etapa del control de calidad es la supervisión continua de cada material; es decir, se deben realizar investigaciones de todos aquellos productos devueltos y no debe descuidarse cualquier queja por parte de producción, por muy elemental que esta sea.

- Evaluación de proveedores

Es necesario realizar una evaluación periódica de los proveedores. Esta se puede efectuar mediante el valor numérico del porcentaje de entregas aprobadas, resultando cuatro categorías:

- 1a. categoría (100-96%). Proveedores con muy buena calidad de entrega.
- 2a. categoría (95-86%). Proveedores con buena calidad de entrega, pudiéndose presentar ocasionalmente dificultades de no mucha importancia.
- 3a. categoría (85-71%). Proveedores con calidad de entrega variable que conduce a reclamos frecuentes.
- 4a. categoría (70 y abajo). Proveedores con mala calidad de entrega.

Las medidas que deben tomarse son; disminución en el volumen de pedidos, control intensificado de muestras o la suspensión de la adjudicación de pedidos. La evaluación del proveedor debe hacerse en conjunto con el departamento de compras. (8,48)

#### 5.6.2. Materias primas.

Una empresa, lo que espera de sus proveedores de materias primas, es que éstas sean homogéneas, tanto del mismo lote como de un lote a otro. Hay ocasiones que las materias primas vienen completamente diferentes, tanto en sus características como en su presentación, incluso dentro del mismo lote, y esto causa problemas dentro de los procesos de fabricación. Si no existe uniformidad en los proveedores o existe un cambio continuo de los mismos, no es posible hablar de validación e incluso, no es posible intentarla. (19,52)

Existen varios puntos de información que debemos considerar acerca de nuestros proveedores: (48,52)

- Debe existir dentro de la empresa una lista de proveedores oficiales y ésta deberá actualizarse periódica y continuamente.
- Se debe conocer la información legal de los proveedores como; padrón, licencia, responsable.



- Se debe tener calificados a los proveedores de acuerdo a la calidad que nos suministren y basándose en: índice de rechazos, tipo de rechazos y tipo de defectos ya sean mayores o menores.
- Se debe clasificar a los proveedores de acuerdo a su importancia para la operación a la que esta destinada la materia prima.
- Tener en cuenta cuáles proveedores son fabricantes locales y cuáles proveedores son únicamente importados.
- Se deben tener clasificados los proveedores de acuerdo al servicio que brindan, considerando tiempo de entrega, transportación adecuada y condiciones de pago.
- Periodicidad de actualización en la información de proveedores.
- Señalar cuales proveedores cuentan con un buen apoyo técnico.
- Conocer para cada proveedor, quiénes son las personas que ocupan los cargos y puestos técnicos.
- Señalar los proveedores que cuenten con el apoyo de un departamento de control de calidad propio.
- Si el proveedor es únicamente distribuidor, revisar si nos puede contactar directamente con el fabricante ya sea nacional o extranjero.
- Conocer la localización geográfica del proveedor.
- Tener el conocimiento de otras empresas a las cuales distribuya sus productos el proveedor.
- Conocer la metodología técnica y su origen con la cual trabajen los proveedores.

Después de que se han considerado los puntos anteriores, se debe ubicar en la validación de los proveedores de materias primas. Para esto se deben considerar ciertos aspectos importantes como: (47,51)

## **ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA**

- Determinar si existen por parte de los proveedores, visitas técnicas de sus representantes hacia las empresas donde distribuyen sus productos.
- Evaluar si existe por parte del proveedor, el servicio técnico al cliente.
- Existe retroalimentación directa por parte del proveedor, para analizar el comportamiento de sus productos en el mercado.
- Existe alguna información por parte del proveedor cuando se presentan cambios en sus procesos de elaboración de productos.
- Programa la empresa visitas periódicas a las instalaciones de los proveedores.
- Establecer estadísticas sobre desviaciones de calidad en las materias primas y conoce estas desviaciones el proveedor.
- Se conoce el sistema de lotificación de cada proveedor.
- Se llevan a cabo pruebas de estabilidad para todas las materias primas y para cada proveedor.
- Determinar la existencia de información de algún producto reprocesado por parte del proveedor.
- Evaluar si el proveedor sigue un sistema de muestreo estadístico y análisis para verificar sus especificaciones y las requeridas por la empresa.
- Determinar si el proveedor sigue normas de buenas prácticas de manufactura.

Cada empresa para validar oficialmente a sus proveedores deberá tener información sobre la metodología analítica de sus proveedores, en caso de que tengan control de calidad propio, o en caso, de aquel laboratorio que analice los productos del proveedor. Estos aspectos son ; evaluar si siguen siempre la misma metodología analítica, si tienen métodos analíticos validados, si tienen su metodología en español, si tienen los equipos necesarios para el análisis, si cuentan con personal capacitado, con que patrones de referencia trabajan y con que tipo de calidad cuentan los reactivos que usan en sus análisis. (6)

El último punto importante para validar a nuestros proveedores de materias primas, es la presencia de un certificado analítico de especificaciones para cada producto, y lo principal es, si existen estos certificados por parte del proveedor, si cuentan con buena presentación, tienen especificaciones claras, poseen buena información, especifican el modo de almacenamiento y revisar si estos certificados son archivados. (48)

### **5.6.3. Materiales de empaque.**

La industria farmacéutica emplea materiales similares a los que se utilizan en otras industrias en cuanto al acondicionamiento se refiere, con la diferencia que en la primera las características de calidad son más rigurosas ya que es necesario que el producto farmacéutico cuente con la confianza del médico y del paciente. Esto supone que los materiales de empaque, al igual que los procesos de fabricación que se emplean en el producto farmacéutico sean de óptima calidad. (48)

El fabricante de productos farmacéuticos debe elegir para un medicamento, un empaque cuyos materiales cumplan con los siguientes requisitos en cuanto a: (19)

**- El empaque a ser empleado:**

No debe reaccionar con el medicamento, ni transferirle sustancias y deben proteger al medicamento de alteración, contaminación o deterioro.

**- Los requisitos de producción:**

Los productos farmacéuticos deben; tener un diseño adecuado para el empaque, poseer una estabilidad dimensional exacta dentro de los límites de tolerancia fijados, tener calidad uniforme, estar configurados en cuanto a presentación y forma, de tal manera que sea fácilmente detectable cualquier mezcla, no deben disminuir el rendimiento de las máquinas empacadoras, ni tampoco alterar

o destruir las herramientas de producción o las piezas de la máquina empaadora y debe garantizarse una elaboración racional.

- El almacenamiento, transporte y comercialización:

Se debe proteger el contenido contra las influencias climáticas y demás factores externos y deben permitir una diferenciación entre las distintas formas comerciales de la misma empresa y las de la competencia, mediante una presentación bien definida y distinta.

- El usuario (médico y/o paciente):

Los productos deben inspirar confianza, llamar la atención del consumidor por su valor distintivo e informativo, ser seguros y adecuados en su manejo.

Existen fundamentos básicos para la fabricación de materiales de empaque para productos farmacéuticos, los cuales se mencionan a continuación: (8.48)

- El usuario está en la obligación de suministrar al proveedor todas las especificaciones que determinen la calidad del material a producir, las cuales forman parte de la orden de compra.

- Con la ayuda de controles adecuados debe garantizarse que solamente sean elaborados y despachados materiales de empaque para productos farmacéuticos que correspondan a las normas y especificaciones establecidas entre proveedor y usuario.

- Las revisiones y pruebas de control deben ser fundamentales y justificadas mediante una documentación estadística detallada. La frecuencia y el tamaño de la muestra debe garantizar, con una tasa de confiabilidad del 95%, que los empaques

de productos farmacéuticos han sido elaborados conforme con las especificaciones requeridas. La aplicación de las técnicas consignadas en los manuales y normas de control de calidad deben garantizar esta tasa de confiabilidad.

- A fin de eliminar toda posibilidad de equivocación, los materiales de empaque para productos farmacéuticos que tienen el mismo aspecto pero que difieren en cuanto a la impresión o clase de material, no deben ser manufacturados simultáneamente en líneas adyacentes o cercanas.

- El material impreso como lo son etiquetas, folletos, cajas plegadizas, no debe ser elaborado en impresión colectiva.

- Durante el proceso de fabricación debe controlarse que los materiales de empaque para productos farmacéuticos no se entremezclen.

- Cada empleado debe conocer totalmente las especificaciones suministradas por el cliente para el material que está fabricando y debe estar en condiciones de satisfacer estas especificaciones de calidad y poder distinguir entre un trabajo mal hecho y uno bien hecho. Además debe saber lo que tiene que hacer para evitar un trabajo mal hecho y lo que tiene que hacer cuando no ha podido evitarlo. Cada empleado debe ser consciente de las consecuencias que un trabajo mal hecho implica para la empresa. Por medio de procedimientos adecuados de fabricación y control, el proveedor debe garantizar la calidad de sus productos, de tal forma que responda a las especificaciones del usuario. Si el proveedor tiene dificultades insuperables para responder a las especificaciones del usuario, está en la obligación de comunicarse con él para discutir los problemas y obtener soluciones.

Para validar a nuestros proveedores de materiales de empaque, debemos tener en cuenta los siguientes aspectos: lista de proveedores oficiales y alternativos, clasificación en base a defectos y servicio, evaluar la retroalimentación por parte del proveedor, contacto continuo por medio de visitas a sus instalaciones y a las instalaciones del cliente, informe por parte del proveedor cuando se presenten problemas y su resolución, es decir confiabilidad. (19)

### **5.7. Documentación**

Al tener el concepto general de que la validación ante todo, es una evidencia documentada, se debe implantar un sistema adecuado de documentación, acorde con la filosofía y organización de la empresa, y que cumpla con los lineamientos generales de las buenas prácticas de manufactura y los programas de validación. (36)

El tema de documentación es tan extenso que involucra todos los puntos anteriormente analizados más los propios de una planta productiva. (60)

Los sistemas de documentación se pueden clasificar en: (54)

- Manuales de procedimientos
- Registros
- Reportes
- Bitácoras
- Protocolos
- Ordenes y hojas de fabricación
- Etiquetas

#### 5.7.1. Manuales de procedimientos.

Cada departamento tanto administrativo como productivo debe contar en un "master file" que contenga toda la información relacionada con sus actividades administrativas y operativas. (37)

Inicialmente deberá contener la ubicación del área o departamento dentro del organigrama de la empresa, el perfil del personal que debe trabajar en esa área y la distribución de responsabilidades para cada una de las personas, la organización interna del área e información actualizada sobre cada una de las personas que en ella laboren (asistencia, retardos, reportes, capacitación, evaluaciones periódicas, accidentes e incapacidades), así como los planos generales del área. (36)

Como siguiente punto deberá contar con un procedimiento de capacitación continua así como de inducción para el personal, indicando el sistema de capacitación, el sistema de retroalimentación, el procedimiento de inducción al personal de nuevo ingreso, así como los avances y el programa de cursos impartidos anualmente. (36.60)

En tercer lugar se ubica todo lo relacionado a equipos, instalaciones y servicios, como: (36)

- Descripción de equipos
- Programa de mantenimiento preventivo
- Diagrama de equipos
- Procedimientos de operación
- Procedimientos de limpieza de equipos
- Procedimientos de sanitización de equipos
- Descripción de áreas e instalaciones
- Diagrama de flujo de materiales dentro de las instalaciones
- Procedimientos de limpieza de áreas

- **Procedimientos de sanitización de áreas**
- **Procedimientos para uso de exclusas**
- **Procedimientos para los servicios existentes (agua, aire, gases, luz, extracción)**
- **Programa de mantenimiento preventivo para los servicios**
- **Sistemas de calibración y procedimientos.**

En cuarto lugar se coloca todo lo referente a la ropa de trabajo y equipo de seguridad; como usarlo, definir el tipo de ropa y equipo, equipo para condiciones especiales de trabajo y finalidad del uso de la ropa y equipo de seguridad. (36,37)

Finalmente se ubican los procedimientos administrativos y los procedimientos para el llenado de documentos como registros, reportes, bitácoras, protocolos, órdenes y etiquetas. (36)

#### **5.7.2. Registros.**

Las hojas de registro son documentos, generalmente semanales, mensuales y/o anuales que nos indican que algún tipo de actividad fue realizada. Entre los registros más frecuentes podemos encontrar: (49)

- **Registro de asistencia mensual del personal**
- **Registro de limpieza de áreas**
- **Registro de limpieza de equipos**
- **Registro de temperaturas en áreas de fabricación**
- **Registro de humedad en áreas de fabricación**
- **Registro de calibración de básculas y balanzas**
- **Gráficas de control de proceso**



El manejo de cada hoja de registro existente en algún área de proceso, deberá estar especificado dentro del manual general de procedimientos.

#### **5.7.3. Reportes.**

Los reportes son normalmente notificaciones de acontecimientos y/o sucesos que ocurren en un área determinada y pueden ser: (43)

- Auditorías internas
- Validación de proveedores
- Inspección sanitaria
- Círculos de calidad

Las actividades arriba mencionadas después de que se suceden, se elabora un reporte, describiendo las actividades que se realizaron, los problemas o anomalías detectadas, soluciones inmediatas y soluciones definitivas así como fechas de próximas actividades.

#### **5.7.4. Bitácoras.**

Son generalmente libretas con hojas foliadas que nos indican los acontecimientos y sucesos que ocurren con un equipo o un área productiva en particular, se deben anotar diariamente todos los acontecimientos para conocer las realidades sobre nuestros equipos e instalaciones. Las bitácoras pueden ser: (43)

- Bitácora de equipo. Nos indica las horas reales que ha trabajado un equipo así como su tiempo improductivo, ciclo de mantenimiento preventivo, que se le hace en cada servicio así como problemas y accidentes que pudieran haber ocurrido.

- **Bitácora de área.** Nos indica las horas reales de trabajo así como los tiempos improductivos, frecuencia de sanitización, así como rotación de desinfectantes, mantenimiento de servicios y de instalaciones.
- **Bitácora de básculas.** Nos indica las frecuencias de calibración, las fechas de ajuste y servicio así como frecuencia de limpieza.
- **Bitácora de servicios especiales.** Nos indican fallas y mantenimiento de equipos como ósmosis inversa, extractores, campanas de flujo laminar, inyectores de aire, desmineralizadores de agua, compresoras, filtros en general, calderas.

El manejo de las bitácoras deberá estar descrito en el manual de procedimientos generales del área.

#### **5.7.5. Protocolos.**

Engloba principalmente hojas de actividades que deben ser realizadas de acuerdo a ciertos objetivos establecidos para garantizar que se obtenga una calidad consistente y reproducibilidad en esas actividades, pueden ser: (43)

- **Protocolos de validación de proceso**
- **Protocolos de validación de equipo**
- **Protocolos de calibración**
- **Protocolos de sistemas de pesadas**

A diferencia de un procedimiento, un protocolo puede ser totalmente modificado en toda su esencia siempre y cuando se garantice que el nuevo documento es tan o más confiable que el anterior, para ofrecer calidades consistentes y procesos reproducibles.

#### **5.7.6. Ordenes de fabricación.**

Son documentos que describen ampliamente el proceso de fabricación de cada producto. Después de validado el proceso, este documento se debe seguir al pie de la letra para garantizar la calidad del producto. Este documento debe contener: (43)

- Número de lote
- Cantidad total del lote
- Fecha de emisión
- Fecha y proceso de pesado
- Fórmula unitaria del producto
- Cantidades reales del lote
- Rendimiento teórico
- Proceso de fabricación
- Lista de equipo usado
- Cálculo de rendimiento
- Fecha de muestreo
- Aviso de muestreo
- Fecha de liberación
- Documentos anexos (hoja de resultados analíticos, registros de control de proceso, material de empaque lotificado, registros de control de acondicionamiento)
- Fecha de acondicionamiento
- Fecha de liberación a venta
- Aviso de destrucción de material sobrante

El manejo de las órdenes y tarjetas de fabricación deberá estar descrito en el manual general de procedimientos.

#### **5.7.7. Etiquetas.**

Las etiquetas nos indican las fechas de realización de alguna actividad referente a un área o equipo o la situación en que se encuentre, pueden ser: <sup>(43)</sup>

- Etiqueta de equipo o área en proceso
- Etiqueta de equipo o área en limpieza
- Etiqueta de equipo o área limpia
- Etiqueta de calibración de instrumentos
- Etiqueta de ajuste de equipos
- Etiquetas de control (cuarentena, conforme y no conforme y condicionado para su uso)
- Etiquetas de identificación de graneles

El uso y manejo de las etiquetas deberá estar descrito en el manual general del proceso.

#### **5.8. Organización de un programa de validación**

La organización de un programa de validación depende únicamente de algo tan sencillo como lo es ser ordenado y tener sentido común. De este punto nacen tres alternativas generales de lo que se desea tener, estas alternativas son: <sup>(14,59)</sup>

- Tener una operación o proceso controlado o tener un proceso inspirado y aleatorio

- Evaluar el costo del programa integral de validación contra el costo real de las fallas del proceso y gastos de reproceso.
- Contar con un programa integral de validación o llevar a cabo acciones correctivas aisladas.

Una vez definidas estas alternativas, se debe incorporar el concepto y aplicación de la validación a la forma de operar de la empresa, esto implica ser congruentes y consistentes con el tipo de industria en la que nos desenvolvemos. (29)

Antes de implantar un programa de validación tenemos que analizar los recursos tanto humanos como tecnológicos y de equipo con que contamos y se analizan los factores positivos y negativos inherentes a la validación, estos pueden ser: (36)

***Factores Positivos***

Decisión de llevar a cabo la validación  
 Apoyo directivo  
 Grupo técnico convencido  
 Estabilidad del personal

***Factores Negativos***

Frecuente rotación del personal  
 Competencia con otros programas  
 Falta de convencimiento  
 Falta de constancia y perseverancia

Ya superados los factores negativos, se divide el programa de validación en seis etapas fundamentales: (29,36)

a) Conocimiento del producto, se deben conocer todos los atributos de calidad del producto así como su funcionamiento, aplicación y utilidad.

b) **Conocimiento del proceso**, se debe tener clara idea de cómo se fabrica el producto para darle consistencia y reproducibilidad al proceso.

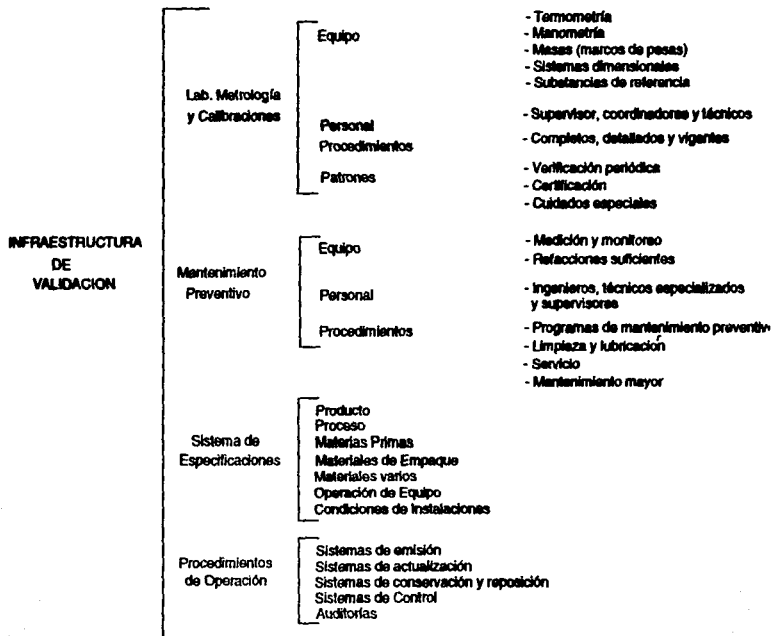
c) **Calibración de los sistemas de medición**, involucra todos los instrumentos de medición que intervienen en el proceso.

d) **Calificación de los elementos del proceso**, el personal, el equipo, las instalaciones, los insumos y la documentación.

e) **Diseño de protocolos de validación**, se establecen objetivos, alcances, responsabilidades y procedimiento de validación.

f) **Revalidación y optimización del proceso**, se analizan los resultados, se optimiza el proceso y se establecen fechas de revalidación.

Finalmente se define la infraestructura de validación, la cual se ilustra en la figura 18: (14)



**Figura 18 Infraestructura de validación**  
Tomado de la referencia (14)

## **6. PARTE EXPERIMENTAL**

### **Validación del proceso de manufactura de una premezcla vitamínica**

#### **6.1. Descripción y formulación**

Cuando da inicio el desarrollo de un nuevo producto, es muy importante conocer ciertas características que deben definir la formulación, así como su modo de aplicación y en general, su calidad final. Las premezclas vitamínicas no están exentas de esto y a diferencia de un producto farmacéutico, las premezclas requieren de mayor atención ya que son productos intermediarios que van dirigidos a fortificar un producto alimenticio o farmacéutico final, por tanto están sujetas a un proceso secundario antes de su llegada a los consumidores. (27)

Antes de dar inicio al desarrollo de una premezcla vitamínica, se deben tener en cuenta los siguientes puntos para poder brindar al cliente solicitante, el producto que mejor se adapte a sus necesidades: (39,57)

- Especificación de la fórmula
- Tipo de producto final al cual va dirigido
- Tipo de consumidor final
- Modo de aplicación
- Diagrama de flujo del proceso del cliente
- Datos, variables y condiciones críticas del proceso del cliente
- Comentarios y observaciones adicionales por parte del cliente

Para la especificación de la fórmula, en muchas ocasiones el cliente ya sabe lo que necesita su producto y proporciona la fórmula desarrollada únicamente para fabricar la premezcla pero, existen aquellos clientes que en base a un determinado requerimiento diario de vitaminas y/o minerales por porción o dosis de su producto final, solicitan que les sea desarrollada la fórmula. (15)



Otro tipo de clientes son los que piden que se les sugiera la fórmula idónea para su producto, y esto se hace en base a la descripción del mismo, pero estos son menos frecuentes. (10,15)

Cuando ya se especificó la fórmula requerida, el cliente debe mencionar el tipo de producto final al cual va dirigida. En este punto hay dos clasificaciones importantes, el **producto alimenticio**; que puede ser un producto de panificación cereales, jugos y néctares, leches maternizadas, leches en polvo, lácteos y derivados, productos dietéticos, bebidas isotónicas, gelatinas, dulces y botanas; y el **producto farmacéutico** que puede ser una tableta, cápsulas de liberación prolongada, ampolletas, cremas y productos parenterales. Con el conocimiento del tipo de producto final al cual va dirigida la premezcla se pueden seleccionar los materiales a usar, el tamaño de partícula de la premezcla (granulometría) así como su proceso de manufactura. (27)

El tipo de consumidor final, ya sea pecuario o humano, nos va a dar la pauta en la calidad de las materias primas a usar, la calidad final microbiológica de la premezcla y el material de empaque final. (27)

Otro factor que nos indica que materiales usar en la premezcla, es su modo de aplicación por parte del cliente, este puede ser en seco o por vía húmeda. En este punto el cliente debe indicar si requiere una dosificación específica y una presentación especial tanto en material de empaque como en contenido neto de la premezcla. (28)

El conocimiento del diagrama de flujo del proceso del cliente nos muestra el camino que seguirá la premezcla desde el momento de ser adicionada hasta estar incluida en el producto final. (28)

El conocer los datos, variables críticas y condición del proceso del cliente es de suma importancia, pues en base a esto se definen las sobredosificaciones de la

fórmula de la premezcla para garantizar que al final del proceso, el producto final contiene lo que indica su especificación. (28)

Todo comentario y observación que haga saber el cliente acerca de su proceso y producto final es necesario para poder brindar una premezcla de calidad que cubra todas sus necesidades. (28)

#### 6.1.1 Descripción y características de la fórmula. (43)

La premezcla escogida para llevar a cabo el procedimiento de validación se denominará para este fin; "PREMEZCLA VITAMINICA I". Su desarrollo se inició durante el segundo semestre de 1992 con el siguiente formato de descripción y características de la fórmula.

##### a) *Especificación de la fórmula*

El producto debe contener el 25% del requerimiento diario establecido por FDA ("Food and Drug Administration") en la USRDA ("United States Recommended Dietary Allowances"), para vitamina B<sub>1</sub>, vitamina B<sub>6</sub> y vitamina B<sub>12</sub> en una onza, que equivale a una porción de producto final. Así mismo, se define como polvo fino con 98% de retención en malla 80, color rosa pálido y libre de material extraño.

##### b) *Tipo de producto final*

La premezcla va dirigida a la industria alimenticia y directamente a la fortificación de cereales de maíz tipo hojuela azucarada.

##### c) *Tipo de consumidor final*

El producto final es de consumo humano por lo tanto la calidad de los productos deberá ser mínimo FCC ("Food Chemical Codex").

**d) Modo de aplicación**

Para su aplicación la mezcla debe ser disuelta en agua para posteriormente esprearse sobre una pasta de maíz extruída y presecada. Posteriormente pasa a dos secadores y un tostador para finalmente ser quebrada y envasada. La dosificación deberá de ser 125 g por cada tonelada de producto en 100 litros de agua; no se tiene un tamaño de envase especial para la premezcla, pueden ser sacos de 25 Kg de papel kraft tricapa con doble bolsa de polietileno de alta densidad y cierre de garantía en ambas bolsas.

**e) Diagrama de flujo y condiciones críticas del proceso**

La premezcla 1 se aplica por aspersión sobre el extruído presecado de harina de maíz, el cual posteriormente será transformado en hojuelas de maíz azucaradas. El diagrama de flujo en cuestión se aprecia en la figura 19.

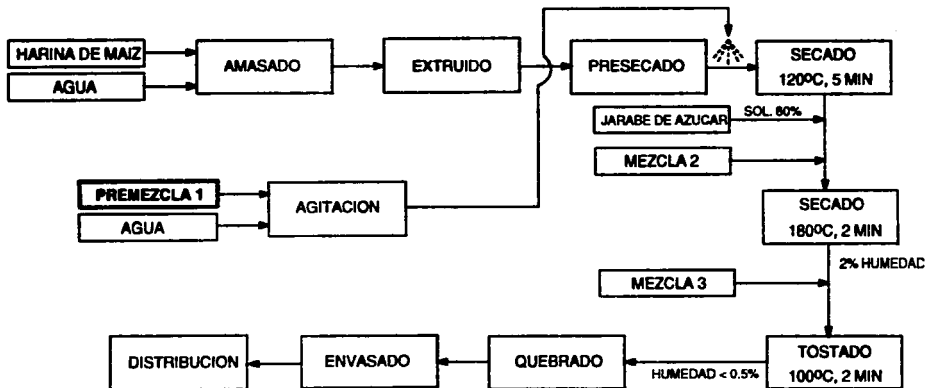
**f) Comentarios y observaciones adicionales por parte del cliente**

Como comentario anexo el cliente indica que no sean utilizados como vehículo para la premezcla materiales fermentables ya que en la solución se generarían levaduras debido a la calidad del agua de la zona , lo que puede tapar las espreas durante el proceso y ocasionar un detrimento general en la calidad del producto final.

**6.1.2 Formulación de la premezcla. (43)**

La premezcla debe contener:

25% US RDA de vitamina B<sub>1</sub>, vitamina B<sub>6</sub> y vitamina B<sub>12</sub> en una onza de producto final. (1 oz=28.3495 g), por lo que se debe obtener, del 100% del US RDA, el 25%, calculado para 28.3495 g y posteriormente, para poder formular, llevar ese 25% a 1,000 g de producto final, esto se muestra en la tabla 2.



**Figura 19 Diagrama de flujo y condiciones críticas del proceso donde será aplicada la premezcla vitamínica 1**  
Tomado de la referencia (44)

	100% USRDA	25% USRDA/26,3495g	25% USRDA/1000g
Vitamina B <sub>1</sub>	1.500 mg	0.3750 mg	13.228 mg
Vitamina B <sub>6</sub>	2.000 mg	0.5000 mg	14.175 mg
Vitamina B <sub>12</sub>	0.006 mg	0.0015 mg	0.053 mg

**Tabla 2 Dosisificación de la mezcla por porción alimenticia**

El fabricante requiere que, para obtener una tonelada de producto terminado (hojuelas de maíz azucaradas) se deben aplicar 125 g de mezcla vitamínica I, por lo que, del cuadro anterior, resultan las siguientes cantidades, las cuales corresponden a la fórmula final. Estas cantidades se muestran en la tabla 3.

ACTIVO	FORMULA en base a 125 mg	FORMULA FINAL en base a 1.000 mg
Tiamina clorhidrato	13.228 mg	105.824 mg
Piridoxina clorhidrato	14.175 mg	113.400 mg
Cianocobalamina	00.053 mg	000.424 mg
Manitol	c. b. p	c. b. p.
Total	125.000 mg	1000.000 mg

**Tabla 3 Establecimiento de la fórmula final de la mezcla**

#### 6.1.3. Sobredosisificación y cantidades útiles de trabajo. (43)

En todo producto farmacéutico o bien en productos fortificantes y aditivos para alimentos, se debe tener en cuenta que sobre el 100% de la cantidad de los activos en base a la fórmula, hay que contemplar una sobredosisificación. Esto se debe a las mermas que se pueden presentar durante su manufactura, las

interacciones entre los activos y los excipientes, el porcentaje del activo con respecto a la fórmula total, la vida de anaquel que debe tener un producto y el uso que le dará el cliente (condiciones a las que se someterá el producto). Esta sobredosis sobre la cantidad de los activos en la fórmula nos dará la cantidad útil de trabajo del producto. <sup>(10)</sup>

Los puntos más importantes en nuestro caso son; el porcentaje de los activos con respecto a la fórmula y las condiciones a las que el cliente somete a la premezcla.

Para el primer punto tenemos la tabla 4 que nos muestra el porcentaje de sobredosis por concentración de activo (obtenidas de la casa matriz, E. Merck Darmstadt) y que nos garantizan una vida de anaquel de 12 meses.

<b>PORCENTAJE EN LA FORMULA</b>	<b>SOBREDOSIS</b>
1% o menos	10%
entre 1% y 5%	8%
entre 5% y 15%	5%
15% o más	2%

**Tabla 4 Porcentaje de sobredosificación por concentración de activo**

Tomado de la referencia <sup>(43)</sup>

Tomando en cuenta las recomendaciones de sobredosis y las condiciones de fabricación del producto final, en una prueba de laboratorio se cuantificó una pérdida del 25% de los activos a las condiciones de fabricación del cliente sobre una fórmula sin sobredosificar. En base a éste resultado, se obtienen las cantidades útiles para la premezcla, las cuales se muestran en la tabla 5.

Cabe mencionar que existe una merma del 1% en el proceso de fabricación , por eso en la cantidad útil se considera el 1% adicional por merma, lo cual se muestra también en la tabla 5.

ACTIVO	FORMULA (mg)	SOBREDOSIFICACION	CANTIDAD UTIL (Kg)
Tiamina clorhidrato	105.824	30%	138.950
Piridoxina clorhidrato	113.400	30%	148.900
Cianocobalamina	000.424	35%	000.578
Manitol	c.b.p.		721.572
<b>Total</b>	<b>1.000.000</b>		<b>1.010.000</b>

**Tabla 5 Porcentaje de sobredosificación en la fórmula final**

#### 6.1.4. Definición de condiciones de operación y granulometría. (10.43)

Se definen parámetros de tamaño de partícula y tiempo de mezclado. Como es un producto que se disuelve en agua, debe tener un tamaño de partícula pequeño para evitar la formación de grumos en la solución, esto nos da un 0% de retención en malla 60 y 98% de retención en malla 80.

El tiempo de mezclado viene estandarizado por norma interna de la casa matriz (EMD), y es de 30 minutos para mezcla final y 15 minutos para las diluciones.

Las diluciones en materiales de baja proporción se van agrandando del 100% de concentración de activo al 0.1% en base a la proporción del vehículo en la fórmula. Una vez que se han definido éstas características, se establece la calidad de las materias primas y las características de los equipos.

## **6.2 Análisis de materias primas y materiales de empaque**

### **6.2.1 Calidad de materias primas.**

En el punto anterior (6.1.1), se definieron los tipos de materiales que se van a usar. En realidad no es necesario usar materiales de calidad USP ya que estos son mucho más caros y la calidad farmacéutica restringe mucho más al material. El material USP tiene la característica de estar libre de pirógenos; cristales blancos en el caso de las vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y el manitol y rojos para la vitamina B<sub>12</sub>; potencia de 99 a 99.8%, salvo para la vitamina B<sub>12</sub> que siempre tendrá un rango de humedad del 5% o menos; solubilidad completa y libre de cualquier material extraño; 98% de retención en malla 60 (hilos/in). Para el fin que se requieren, no es necesario que los materiales estén libres de pirógenos, ni tampoco se debe dar mucha importancia a la granulometría, ya que el tamaño de partícula no influye dado que de alguna manera tiene que reducirse de tamaño en el producto final. Esto nos lleva a utilizar materiales calidad FCC o alimenticia que difieren de los materiales calidad USP en que no son libres de pirógenos y en el caso de la vitamina B<sub>6</sub> presentan un 70% de retención en malla 24 (hilos /in). La potencia en el caso de las vitaminas es similar entre las dos calidades. (43,44)

### **6.2.2. Calidad de materiales de empaque.**

Debido a que el cliente no exige un cierto material de empaque y como la premezcla vitamínica a tratar no es higroscópica, se puede utilizar el saco de papel kraft tricapa, con doble bolsa interna de polietileno de alta densidad, cuidando únicamente la calidad microbiológica de las bolsas de polietileno, ya que son las que van a estar en contacto directo con el producto. El saco debe llevar en su parte exterior el nombre del fabricante y su dirección. (43,44)



**En la etiqueta de identificación deben especificarse los siguientes puntos:**

- **Nombre del producto**
- **Número de lote del producto**
- **Número de control interno del producto**
- **Peso neto**
- **Modo de aplicación (dosificación)**
- **Fecha de manufactura**
- **Nombre del fabricante**
- **Dirección del fabricante**

En cuanto al tamaño del envase o su presentación, el cliente no especifica un tamaño determinado, por lo cual se estandariza a 25 Kg de contenido neto.

### **6.3 Descripción del equipo y proceso de manufactura**

#### **6.3.1 Descripción y características del equipo. <sup>(43)</sup>**

La selección del equipo de manufactura depende de las características de la mezcla y desde luego del tipo de mezcladores disponibles en el área de fabricación.

Como se trata de una mezcla compacta y muy pesada (densidad 0.636-0.640 g/cc) se debe trabajar con un mezclador de doble listón, ya que favorece la entrada de aire entre las partículas facilitando el mezclado.

Al efectuar la validación se debe trabajar con los equipos que se tienen y no variar estos de lote a lote ya que entonces no se tiene consistencia en los procesos de manufactura y desde luego no podemos hablar de calidad uniforme; cada cambio en el equipo implica una nueva validación del proceso.

**Los equipos utilizados en la fabricación son los siguientes:**

- **Mezclador de doble listón J.R (acero inoxidable 316, calibre 10)**  
capacidad 2000 litros  
motor de 7.5 HP, 50 rpm al listón, 1750 rpm al motor  
número de código interno del equipo: 13009
- **Mezclador de cilindro (acero inoxidable 316, calibre 10)**  
capacidad 100 litros, capacidad útil 50-70 Kg dependiendo de la densidad del producto  
motor de 15 HP de 500 rpm, 48 rpm al mezclador  
número de código interno del equipo 13008
- **Tamizadora Frewitt de rodillo rotatorio (de vuelta completa, de acero inoxidable 316)**  
motor 1.00 HP de 400 rpm, 180 rpm al rodillo  
malla No. 60 (hilos/in) de acero inoxidable marca Wangner  
Número de código interno del equipo 13002

**Es importante mencionar también que, cuando el equipo de un proceso ya validado, se descompone o le toca mantenimiento preventivo y tiene que ser revisado por el taller deberá ser vuelto a calibrar a su regreso, para revisar que tenga las mismas especificaciones. Ya calificado de nuevo el equipo, se efectúa entonces una revalidación del proceso.**

### **6.3.2 Descripción del proceso de manufactura. (43)**

La técnica de fabricación se describe mediante un diagrama de flujo de proceso en la figura 20, para identificar los puntos y variables críticas del proceso.

Como se puede apreciar, el proceso en sí no presenta grandes complicaciones, pero se observan dos variables críticas; la dilución y el tiempo de mezclado, de lo cual se hablará a continuación.

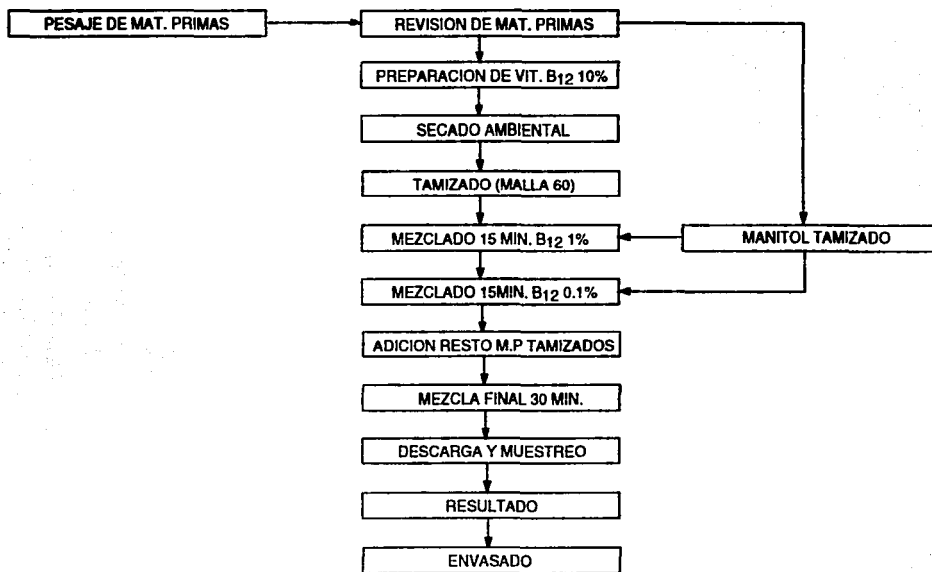
### **6.4 Identificación de variables involucradas en el proceso**

El proceso nos muestra dos variables importantes, el tiempo de mezclado y la dilución.

La granulometría en este caso no influye en el proceso, ya que no existen en este producto materiales demasiado finos o pulverizados o bien materiales difíciles para reducir su tamaño. La vitamina B<sub>12</sub> que pudiera tener el tamaño más pequeño de partícula se disuelve y se fija en un soporte de manitol, lo cual produce al secarse, el mismo tamaño de partícula que el manitol restante.

Es importante controlar la dilución ya que nos va a dar una mejor distribución del material más pequeño de la fórmula. Si se adicionará directamente la vitamina B<sub>12</sub> a la premezcla, está en un porcentaje tan pequeño que se perdería por completo, por eso se debe hacer poco a poco la dilución más pequeña, para agrandar la representatividad del material en la premezcla y esto depende también de si el vehículo es lo suficientemente grande para soportar las diluciones.

El tiempo es la variable que se presenta durante todo el proceso, tanto en las diluciones como en la mezcla final y por tanto este es nuestro patrón de control. De Alemania en la casa matriz se fija por norma 30 minutos, pero como se verá más adelante, no todas las premezclas arrojan resultados consistentes al final de ese tiempo. (43)



**Figura 20 Diagrama de flujo del proceso de fabricación de la premezcla vitaminica 1**  
Tomado de la referencia (44)

## **6.5 Documentación del proceso de manufactura**

Cada lote de fabricación del producto debe tener su propia documentación, que es para éste, su expediente, donde se deben detectar fallas, desviaciones en el proceso y resultados del producto. Esto es de suma importancia ya que después de validado el proceso no deberán existir desviaciones en los resultados de calidad y esto depende de que el manejo de la documentación sea adecuada. (35)

En la Figura 21 se muestra el tipo de hoja que se maneja para el surtido de los materiales, donde se especifican los siguientes puntos: (43)

- Fecha de emisión. Día en que se emite la documentación.
- Producto. Nombre y clave interna del producto a elaborar
- Línea. Química o farmacéutica
- Número de lote
- Tamaño de lote
- Rendimiento teórico
- Fecha de caducidad
- Referencia. Última fecha de revisión de la fórmula
- Clave interna de la materia prima o empaques surtidos así como su descripción
- Número de análisis. Número interno de análisis de materias primas y material de empaque
- Cantidades. Requerida y surtida
- Firmas. Del operador y supervisor de surtido así como del revisor por parte de producción

### ORDEN DE FABRICACIÓN

Merck México S.A.

Fecha de emisión:

Producto: 800114 PNEUMEX LA VITAMINICA 2-K Línea: F Rendimiento teórico: 80%  
 Muestra de empaque: 40 X 20 Kg Fecha de caducidad:  
 Cantidad pedida: 1475 Kg Fabricación: 105 L 105A 21-05-03

Clave	Descripción	Cantidad	Unidad	No. análisis	F	F	F
1401324	Tiamina Clorhidrato.	138.980	Kg				
1400842	Piridoxina clorhidrato.	148.900	Kg				
1400087	Cianocobalamina.	000.878	Kg				
140680	Mentol.	721.872	Kg				
1400288	Etanol absoluto.	004.000	Kg				
2900987	Etiqueta púrpura.	000.045	M				
2901798	Saco papel kraft 25 Kg.	000.045	M				

Fecha de envío
Almacén
Planeación
Producción
Co. Ca.
Cantidad Total
Entrega

**Figura 21 Orden de fabricación de la premezcla vitamínica 1**  
 Tomado de la referencia (43)

- **La fecha de surtido. Día en que se surte el material a producción para su manufactura**
- **Cantidad final obtenida del producto, así como vistos buenos de control de calidad y producción**

En la figura 22 se ilustra el formato de técnica de fabricación para cada producto, donde todo va sustentado por firmas de quien opera y revisa. En el inciso F del formato se describe por puntos la técnica, y cada operación se debe verificar para cumplir con esta al pie de la letra.

También se tiene una hoja para controlar los tiempos de fabricación, para solicitar el muestreo de análisis y al final cuando el producto es aprobado, se anexa por parte de control el resultado analítico y se cierra el expediente; se revisa y se archiva por lo menos dos años. (43)

## **6.6 Elaboración del protocolo de validación**

### **6.6.1 Objetivo.**

Llevar a cabo la validación retrospectiva del proceso de fabricación para la PREMEZCLA VITAMINICA I, con la finalidad de ofrecer un producto de calidad consistente y proceso reproducible lote a lote de acuerdo a las especificaciones y atributos predeterminados. (44)

### **6.6.2 Responsabilidad.**

Las responsabilidades de llevar a cabo esta validación recaen en el personal del área de fabricación de premezclas vitamínicas, el área de control de calidad y la gerencia de producción. (44)

<b>March México S.A.</b> Sección: Mezclas Vitamínicas División Producción-Fabricación Farma	<b>CANTIDAD TEÓRICA:</b> 1.010 Kg
<b>PRODUCTO: PREMEZCLA VITAMÍNICA 2-E</b>	<b>LOTE:</b>
<b>REFERENCIA: KELL-MMRA-91-93-003</b>	<b>FOLIO:</b>

Gerente de Planeación:

Gerente de Fabricación Farma

Fórmula (mg)	Clave	Descripción	Cantidad Útil (Kg)
105.824	1401324	Tiamina Clorhidrato + 30%	138.950
113.400	1400942	Piridoxina Clorhidrato + 30%	148.900
000.424	1400097	Cianocobalamina + 35% (*)	000.578
c.b.p.	1400580	Manitol	721.572
	1400286	Etanol absoluto	004.000
1.000.000			1.010.000

**OBSERVACIONES**

(\*) La vitamina B12 se debe calcular debido a que no presenta el 100% de potencia por humedad. Solicitar potencia a control de calidad

La premezcla vitamínica 2-K se utiliza a razón de 125 g por cada tonelada de producto terminado. Esta observación se debe incluir en la etiqueta de identificación.

**A) EQUIPO**

Mezclador de doble listón J.R. de 2,000 lts. Código 13009.

Mezclador de cilindro de 100 lts. Código 13008.

Tamizadora Frewitt. Código 13002.

Mezclador de porcelana. Código 01304.

Malla No. 60 (hilos/pulgada) de acero inoxidable.

**Figura 22 Técnica de fabricación para la premezcla vitamínica 1**  
 Tomado de la referencia (43)



FARMACIA VITAMINICA 2-S	LOTE:	POLVO:
-------------------------	-------	--------

**B) CALCULO DE PRINCIPIO ACTIVO**

CALCULO: QFB: _____ FECHA: _____ FIRMA: _____
---

**C) PESADAS**

Fecha de pesado:

Actividad	Firma	Hora
Módulo de pesadas No.: _____		
1. Limpieza de módulo de pesadas tipo: _____		
2. Sanitización de Módulo de pesadas. Ciclo: _____		
3. Pesado de acuerdo a protocolo		
Tiámína Clorhidrato      138.950 Kg		
Piridoxina Clorhidrato    148.900 Kg		
Cianocobalamina          000.578 Kg + _____ Kg		
Etanol absoluto            004.000 Kg		
Manitol                      721.572 Kg		
VERIFICO: _____ FECHA: _____		

**D) AREA DE FABRICACION**

Actividad	Firma	Hora
Area de fabricación: _____		
1. Limpieza de área de fabricación tipo: _____		
2. Sanitización de área de fabricación. Ciclo: _____		
VERIFICO: _____ FECHA: _____		

**E) EQUIPO DE SEGURIDAD**

Ropa de fabricación: Cofia, guantes, cubrebocas Area ventilada debido al manejo de etanol absoluto. Condiciones de seguridad tipo 3 (disolventes inflamables)
--

**Figura 22 Continuación**

## F) FABRICACION

Fecha de inicio:

Actividad	Firma	Hora
1. Preparación de Cianocobalamina al 10%.		
Cianocobalamina                    000.578 Kg + _____ Kg Etanol absoluto                    004.000 Kg		
Se disuelve la Cianocobalamina en el Etanol absoluto, se le agregan 5.202 de manitol. Se mezcla hasta homogeneidad. Se deja secar a temperatura ambiente y se tamiza en equipo Frewitt a través de malla 60 de acero inoxidable. Se Mezcla manualmente durante 10 minutos.		
2. Preparación de Cianocobalamina al 1%.		
Se mezcla la Cianocobalamina al 10% con 52.020 Kg de manitol previamente tamizado por equipo Frewitt a través de malla No. 60 de acero inoxidable, en mezclador de cilindro durante 15 minutos.		
3. Preparación de Cianocobalamina al 0.1%.		
Se mezcla la Cianocobalamina al 1% con 520.20 Kg de manitol previamente tamizado por equipo Frewitt a través de malla No. 60 de acero inoxidable, en mezclador de doble listón J.R. durante 15 minutos.		
4. Mezclado final.		
Se tamizan los siguientes materiales a través de malla No. 60 de acero inoxidable en equipo Frewitt:		
Tiamina Clorhidrato                138.950 Kg Piridoxina Clorhidrato            148.900 Kg Manitol                                144.159 Kg		
Se vacían estos materiales al mezclador de doble listón que contiene la Cianocobalamina al 0.1% y se mezclan durante 30 minutos.		
Se detiene el mezclador y se descarga recibiendo la mezcla en recipientes de 200 lts. con doble bolsa de polietileno. Durante la descarga se toman 8 muestras en bolsas estériles para enviar muestra a control de calidad para análisis.		
Fecha de terminación: _____		

Figura 22 Continuación

**G) RENDIMIENTO**

Número de envases resultantes: \_\_\_\_\_

Peso neto: \_\_\_\_\_ Kg.

Cálculo de Rendimiento:

$\% = \frac{\text{Peso neto}}{\text{Cantidad teórica}} \times 100 = \text{_____} \%$

Calculó: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

**H) ACONDICIONAMIENTO**

Fecha de inicio: \_\_\_\_\_

Actividad	Firma	Hora
<p>Equipo de acondicionamiento:</p> <p>Báscula Mettler C60. Capacidad 60 Kg.                      Cosedora de sacos Fischbein.                      Hilo de Poliéster.</p> <p>1. Se acondiciona la premezcla vitamínica en sacos de papel kraft tricapa con doble bolsa interna de polietileno de 25 Kg cada uno. Se pesan en báscula mettler C60 y se cierran los sacos con cosedora Fischbein.</p> <p>2. Se envía a imprenta una copia de la orden de fabricación para la impresión de etiquetas, conteniendo la siguiente información:</p> <p>Nombre del producto.                      Número de lote                      Artículo.                      Fecha de fabricación.                      Modo de empleo.</p> <p>3. Se etiquetan los sacos, se estiban en tarimas de 20 sacos cada una.</p> <p>Total de sacos: _____</p> <p>Rendimiento Final:</p> <p><math>\% = \frac{\text{Cantidad total}}{\text{Cantidad teórica}} \times 100 = \text{_____} \%</math></p> <p>4. Se entrega el producto al almacén de productos químicos.</p> <p>Fecha de entrega: _____</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>

**Figura 22 Continuación**

**1) HOJA DE CONTROL DE TIEMPOS DE PROCESO.**

Clave	Equipo	Actividad	H.H. Teórico	H.M. Teórico	H.H. Real	H.M. Real
01304	Mezclador de porcelana	Mezclado	0.25	0.25		
13008	Mezclador de cilindro	Mezclado	0.25	0.25		
13009	Mezclador de doble listón	Mezclado	0.25	0.25		
13009	Mezclador de doble listón	Mezclado	1.50	0.50		
s/c	Manual	Envasado	2.00	0.00		
Total			4.25	1.25		

Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

**Figura 22 Continuación**

### **6.6.3 Metodología de validación.**

**El procedimiento de validación se llevará a cabo en dos fases:**

- a) Puesta en control del proceso**
- b) Validación del proceso**

**1) Se analizarán históricamente los datos de los primeros lotes de 1993 para obtener las pautas a seguir dentro de los parámetros de control (críticos de aprobación). (30,62)**

**2) Se utilizarán tres lotes para la puesta en control del proceso, en cada lote se analizará un activo determinado. (17)**

**3) Para la validación del proceso se analizarán los siguientes tres lotes determinando todos los activos a las mismas condiciones que los lotes de control. (17,30)**

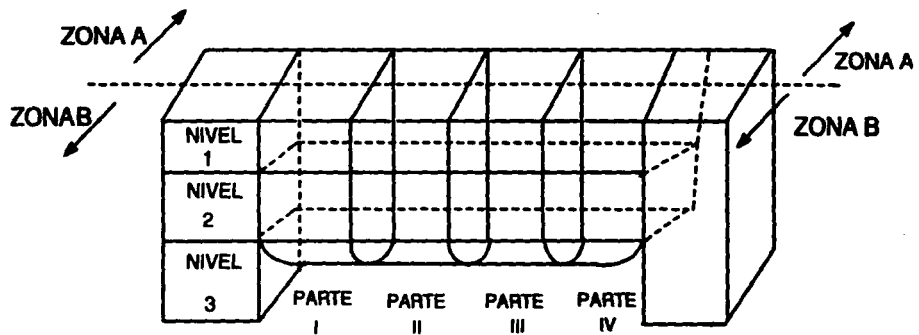
### **6.6.4 Procedimiento de validación.**

#### ***a) Resultados Previos***

**Se llevará a cabo un análisis estadístico de los resultados analíticos de los activos de la mezcla vitamínica, calculándose la media y la desviación estándar; una vez obtenida esta información se cierra el criterio de aprobación a  $\pm 0.5\%$  en base a la cantidad total de cada activo (cantidad fórmula + sobredosis). (44)**

#### ***b) Procedimiento de Puesta en Control***

**Se delimitan las zonas de muestreo del mezclador a lo largo, ancho y alto del mismo, esto se muestra en la figura 23. (44)**



**Figura 23 Zonas de muestreo determinadas en el mezclador**  
Tomado de la referencia (44)

Se tomarán ocho muestras para cada tiempo de mezclado escogiendo aleatoriamente las siguientes zonas:

I2B, I1A, II1B, II3A, III3B, III2A, IV1B, IV3A

Los tiempos de muestreo serán:

(minutos) 3, 5, 7, 11, 15, 19, 23, 27, 31, 35

Los procesos serán descritos en los resultados para cada lote. (44)

El tratamiento estadístico será mediante evaluación de promedio y desviación estándar, se graficarán todos los puntos de las curvas obtenidas, se hará una gráfica de medias, una de desviación estándar y se analizarán gráficas de uniformidad de contenido por tiempo. (30)

#### *c) Procedimiento de Validación*

Para el proceso de validación se utilizarán las mismas zonas de muestreo pero sólo al tiempo que sea definido por la estadística.

La frecuencia de la validación se establece al final del proceso. (33,44)

#### **6.7 Resultados previos a la validación**

Como parámetro previo de ubicación antes de validar, se suman los resultados de los lotes fabricados durante los primeros cuatro meses de 1993 para la PREMEZCLA VITAMINICA I. Esta situación del proceso nos va a dar la pauta de los objetivos de la validación. (17)

Los resultados se muestran en la tabla 6.

	Vitamina B1 (mg/g)	Vitamina B6 (mg/g)	Vitamina B12 (mg/g)
Lote 1	128.92	130.53	0.603
Lote 2	132.87	124.63	0.581
Lote 3	119.73	150.30	0.503
Lote 4	139.51	131.60	0.470
Lote 5	126.03	140.11	0.565
Lote 6	121.00	138.63	0.548
Lote 7	138.69	123.40	0.595
Promedio	129.536	134.171	0.552
Desviación estándar	7.530	8.801	0.045
Parámetros Teóricos	105.824 - 137.571	113.400 - 147.42	0.424 - 0.572
	100% - 130%	100% - 130%	100% - 135%

**Tabla 6 Resultados previos a la validación**

Como se puede apreciar en la tabla de resultados previos existe un rango técnico muy amplio de aprobación, es más, el producto es aprobado cumpliendo únicamente el 100% de la fórmula, todo aquello que vaya de más no importa, como es el caso del lote 1 que presenta 142.22% de vitamina B<sub>12</sub> y el lote 3 que tiene 132.54% de vitamina B<sub>6</sub>, por citar solo dos casos. Por el contrario no hay resultados con porcentajes por abajo de 100% pero si cercanos a este valor, como la cantidad de vitamina B<sub>12</sub> del lote 4 que comprende 110.85%, que como ya se dijo si pasa del 100% pero está demasiado bajo para la sobredosificación que tiene el producto. Esta sobredosificación se le esta cobrando al cliente, pues su proceso así lo



requiere, entonces lo mínimo que se le puede ofrecer es cerrar el espectro de aprobación hacia el límite mayor, es decir hacia la sobredosificación. (17,30,33)

Es entonces que uno de los objetivos de la validación del proceso, es ofrecer al cliente un producto de calidad uniforme que cumpla con las especificaciones marcadas de antemano. En base a lo anterior los nuevos parámetros de especificación se muestran en la tabla 7. (33)

	mg/g (%)	mg/g (%)	mg/g (%)	mg/g (%)
	Cantidad Fórmula	Límite de sobredosificación	Límite inferior de aprobación	Límite superior de aprobación
Vitamina B <sub>1</sub>	105.824 (100%)	137.571 (130%)	137.042 (129.5%)	138.1 (130.5%)
Vitamina B <sub>6</sub>	113.400 (100%)	147.420 (130%)	146.853 (129.5%)	147.9 (130.5%)
Vitamina B <sub>12</sub>	0.424 (100%)	0.572 (135%)	0.570 (134.5%)	0.574 (135.5%)

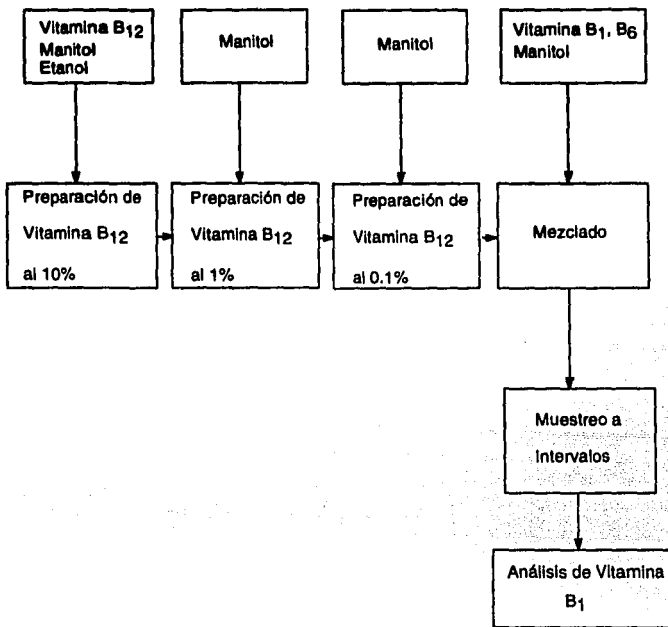
**Tabla 7 Nuevos parámetros de especificación para la premezcla**

### 6.8 Resultados de la Puesta en Control del Proceso

Antes de validar tres lotes de fabricación, debemos tener controlado nuestro proceso. La información de la tabla 6, nos indica el descontrol general del proceso, por lo que, procedemos a analizar cada activo estadísticamente para poder determinar el tiempo óptimo de mezclado. (17,30)

#### 6.8.1 Resultados de la determinación de vitamina B<sub>1</sub>.

En base al siguiente diagrama de flujo propuesto en la figura 24, se va a determinar la cantidad de vitamina B<sub>1</sub> muestreada en las zonas y tiempos determinados en el protocolo de validación (sección 6.6).



**Figura 24 Diagrama de flujo del proceso de validación usando la vitamina B<sub>1</sub> como trazador**

Tomado de la referencia (44)

En la tabla 8, se muestran los resultados analíticos de la determinación de la Vitamina B<sub>1</sub> a los diferentes tiempos y zonas del mezclador preestablecidas, los promedios y la desviación estándar para cada tiempo de mezclado. En la figura 25 se muestra la gráfica de homogeneización de la mezcla para cada zona del mezclador y en la figura 26 la gráfica de desviación estándar contra tiempo la cual nos indica el tiempo óptimo de mezclado. (30,33)

Como se puede observar en este primer cuadro de resultados analíticos y en las gráficas adjuntas, existe un mezclado ideal cuando llegamos al minuto 19, esta llegada es paulatina, pero después del tiempo ideal se presenta un fenómeno de desmezclado. Esto lo podemos comprobar en la gráfica de desviación estándar contra tiempo. Con esta serie de datos obtenidos, se puede explicar el por que de los datos tan dispares encontrados en los primeros siete lotes analizados estadísticamente, los cuales llevaban 30 minutos de mezclado como tiempo estándar. Aunque tenemos ya un parámetro e tiempo determinado, no es posible dar una respuesta con completa certeza ya que existen aún en la mezcla otros dos componentes principales los cuales tenemos que analizarlos también de la misma manera.

#### 6.8.2 Resultados de la determinación de vitamina B<sub>6</sub>.

Siguiendo el esquema propuesto para la determinación de vitamina B<sub>1</sub>, nos basamos en el diagrama de flujo de la figura 27 para llevar a cabo la puesta en control del proceso. Se va a determinar la cantidad de vitamina B<sub>6</sub> muestreada en las zonas y tiempos determinados en el protocolo de validación (sección 6.6).

TIEMPO (min)	3	5	7	11	15	19	23	27	31	35
I2B	98.43	115.00	128.92	132.52	136.43	136.52	133.20	127.93	117.80	111.23
I1A	111.13	123.40	120.31	136.03	137.23	137.10	136.20	139.11	141.30	152.31
II1B	86.75	107.84	117.42	133.43	136.53	137.01	135.40	133.72	134.20	129.03
II3A	167.92	161.33	151.33	140.31	135.02	136.90	134.21	129.34	125.42	120.50
III3B	203.43	170.49	148.11	139.52	137.48	137.37	132.53	135.15	131.20	137.30
III2A	174.91	164.31	159.82	140.33	138.02	137.91	131.47	126.87	128.32	135.03
IV1B	152.10	154.80	142.75	135.23	136.94	137.05	130.62	123.94	114.21	109.10
IV3A	149.70	140.56	143.69	137.90	136.74	136.91	138.43	135.77	139.10	126.48
MEDIA	143.05	142.25	139.04	136.90	136.8	137.09	134.00	131.47	128.94	127.62
DES. EST	38.05	22.61	14.24	2.87	0.83	0.38	2.42	4.87	8.96	13.34

**Tabla 8 Resultados analíticos en mg/g para la determinación de vitamina B<sub>1</sub>**

# DETERMINACION DE VITAMINA B1

Concentración (mg/g)

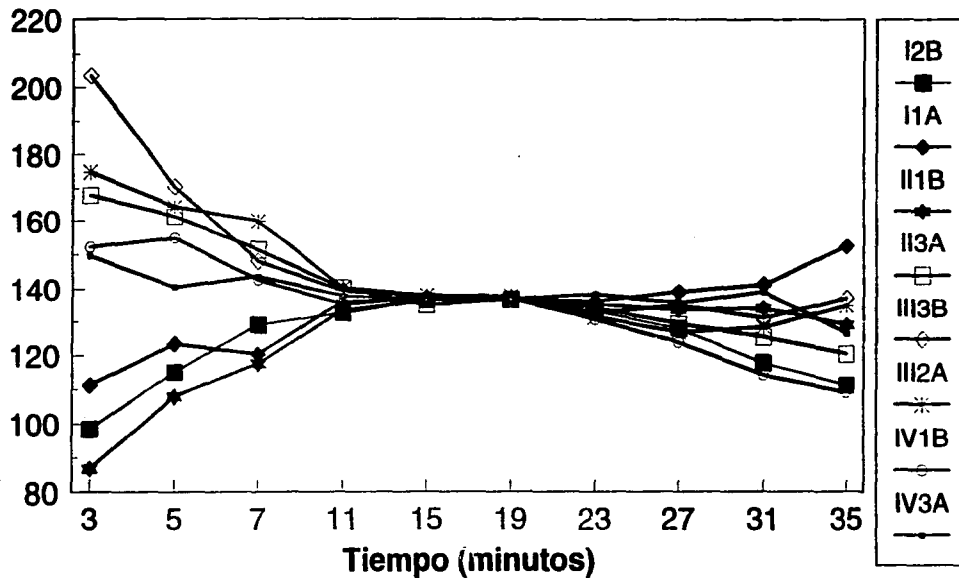


Figura 25 Gráfica de mezclado usando la vitamina B<sub>1</sub> como trazador

## DESVIACION ESTANDAR CONTRA TIEMPO PARA LA DETERMINACION DE VITAMINA B1

Desviación Estándar

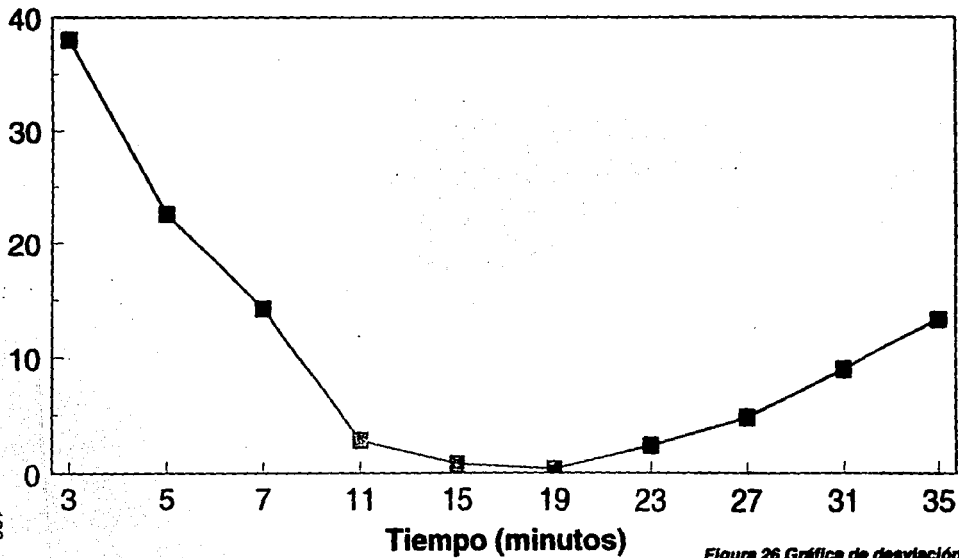
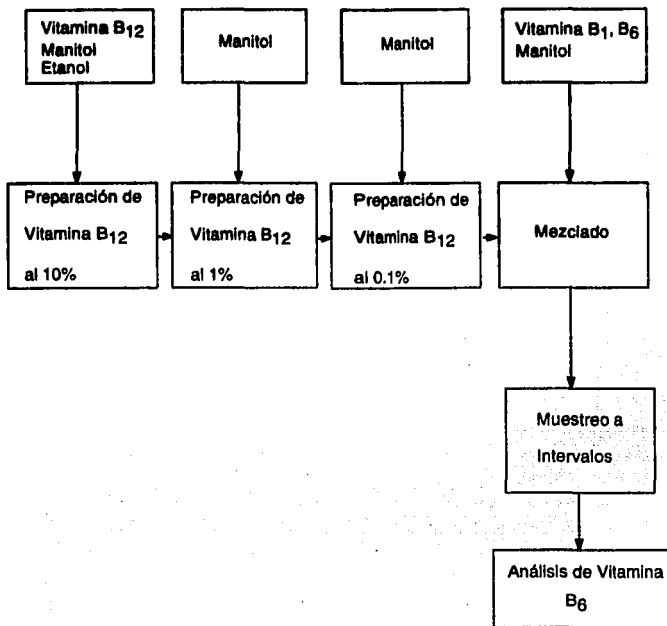


Figura 26 Gráfica de desviación estándar contra tiempo



**Figura 27 Diagrama de flujo del proceso de validación usando la vitamina B<sub>6</sub> como trazador**

Tomado de la referencia (44)

En la tabla 9, se muestran los resultados analíticos de la determinación de la Vitamina B<sub>6</sub> a los diferentes tiempos y zonas del mezclador preestablecidas, los promedios y la desviación estándar para cada tiempo de mezclado. En la figura 28 se muestra la gráfica de homogeneización de la mezcla para cada zona del mezclador y en la figura 29 la gráfica de desviación estándar contra tiempo la cual nos indica el tiempo óptimo de mezclado. (30,33)

Después de obtener los resultados analíticos del segundo activo, encontramos similitud en los tiempos de mezclado de la primer corrida y la segunda. Ambos activos se encuentran en elevada concentración dentro de la premezcla y son muy parecidos en sus propiedades granulométricas por lo que es explicable el comportamiento que presentan. Después del minuto 19 se empieza a presentar un desmezclado que alcanza un valor elevado de desviación estándar a los 35 minutos por lo que nos aseguramos más de que la norma de tiempo de mezclado marcada por la casa matriz no es aplicable al 100% y que cada producto se comporta de manera diferente por lo que para cada uno se debe aplicar el mismo criterio de evaluación. A continuación, tenemos el activo que se presenta en concentración baja, por lo que se deberán hacer las diluciones correspondientes.

### 6.8.3 Resultados de la determinación de vitamina B<sub>12</sub>.

En base a los esquemas seguidos para las vitaminas B<sub>1</sub> y B<sub>6</sub>, hacemos lo mismo para la vitamina B<sub>12</sub> con la inclusión de los respectivos análisis y procedimientos de dilución para las concentraciones al 10%, 1% y 0.1%. A continuación, en la figura 30 se presenta el diagrama de flujo para la corrida de vitamina B<sub>12</sub> donde se indica que después de cada dilución se debe llevar a cabo un muestreo y el análisis del activo.



TIEMPO (min)	3	5	7	11	15	19	23	27	31	35
I2B	185.48	171.00	163.08	149.32	147.91	147.12	145.91	140.10	127.03	109.15
I1A	198.32	180.91	172.64	151.20	148.11	147.51	146.30	143.20	136.12	138.93
II1B	101.14	118.13	139.13	140.78	145.32	146.93	147.87	145.78	129.56	134.31
II3A	215.49	191.43	157.38	148.83	147.59	147.20	148.10	147.41	135.63	121.84
III3B	194.73	183.10	165.00	152.45	148.15	147.39	149.57	151.39	142.30	159.15
III2A	95.43	106.04	136.14	144.16	146.75	147.01	145.03	139.15	111.59	113.04
IV1B	121.10	135.11	132.71	139.47	145.98	147.40	147.91	150.18	139.87	143.10
IV3A	110.87	121.59	138.43	141.14	146.72	147.17	146.13	137.24	120.15	107.20
MEDIA	152.82	150.91	150.56	145.92	147.06	147.21	147.10	144.31	130.28	128.34
DES. EST	46.84	31.97	14.59	4.80	0.98	0.19	1.40	4.89	9.76	17.34

**Tabla 9 Resultados analíticos en mg/g para la determinación de vitamina B<sub>6</sub>**

# DETERMINACION DE VITAMINA B6

Concentración (mg/g)

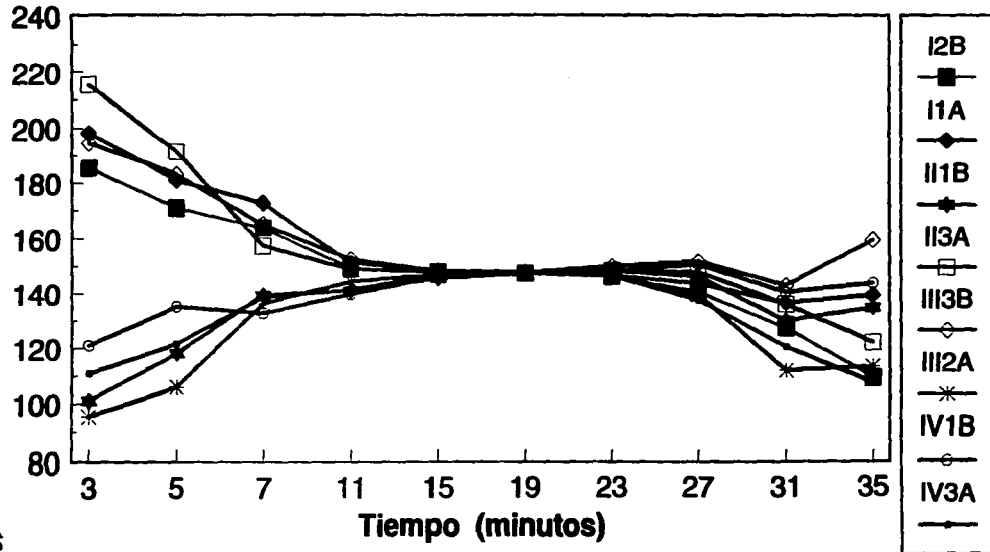


Figura 28 Gráfica de mezclado usando la vitamina B<sub>6</sub> como trazador

## DESVIACION ESTANDAR CONTRA TIEMPO PARA LA DETERMINACION DE VITAMINA B6

Desviación Estándar

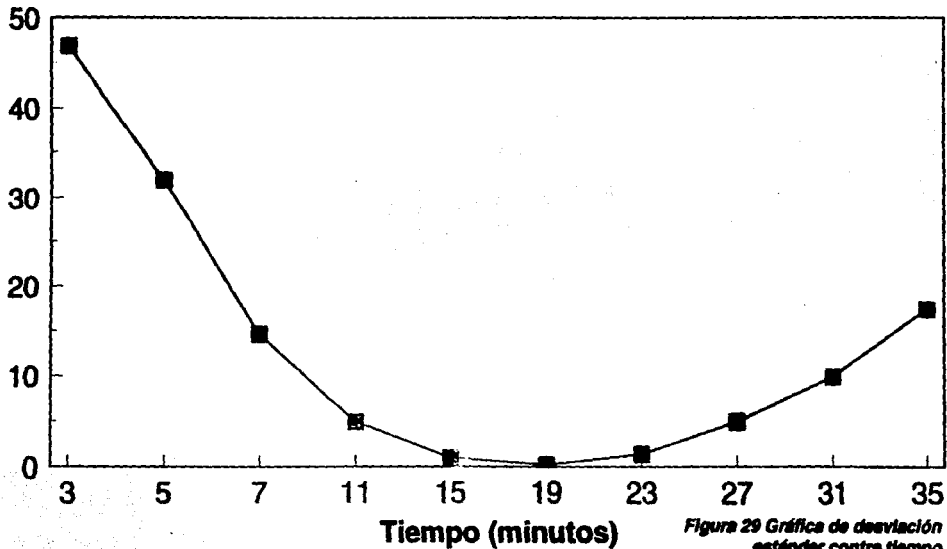
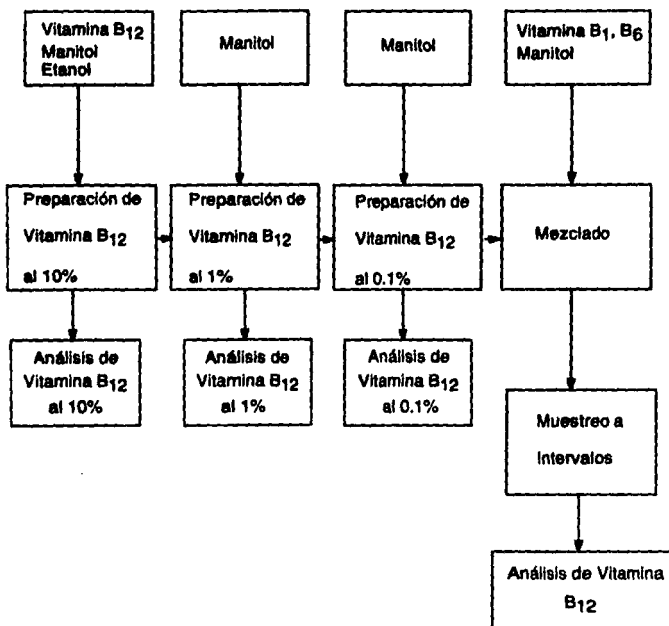


Figura 29 Gráfica de desviación estándar contra tiempo



**Figura 30 Diagrama de flujo del proceso de validación usando la vitamina B<sub>12</sub> como trazador**

Tomado de la referencia (44)

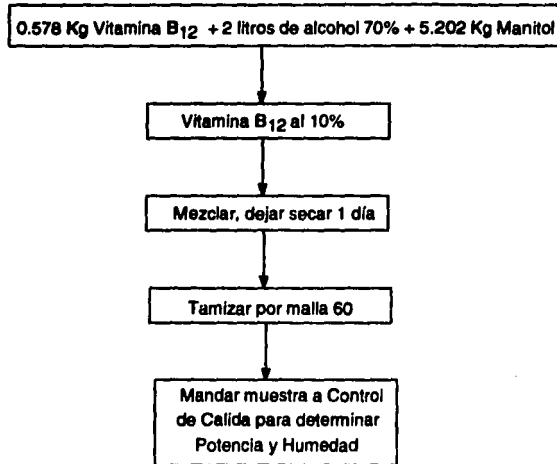
La vitamina B<sub>12</sub> lleva un proceso de dilución (sobre la cantidad total de la B<sub>12</sub> usada, no de la fórmula (578g)), primero al 10%, posteriormente al 1% y finalmente al 0.1% para poder hacer representativa la cantidad de esta vitamina en la mezcla final. Para este fin se diluye con manitol como se indica en la tabla 10.

Vitamina B <sub>12</sub>	Vitamina B <sub>12</sub> + Manitol
0.578 Kg (100%)	
5.780 Kg (10%)	0.578 Kg + 5.202 manitol
57.80 Kg (1%)	5.578 Kg + 52.02 manitol
578.0 Kg (0.1%)	57.80 Kg + 520.20 manitol
	577.422 Total de manitol utilizado
	Restan: 144.159 Kg de manitol

**Tabla 10 Procedimiento de dilución para la vitamina B<sub>12</sub>**  
Tomado de la referencia <sup>(59)</sup>

En la figura 31 se ilustra el diagrama de flujo para la dilución de Vitamina B<sub>12</sub> al 10%.

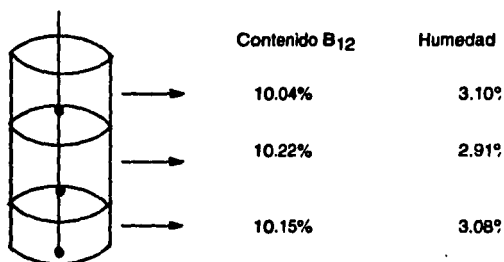
Para este fin, se disuelve la vitamina B<sub>12</sub> en dos litros de etanol al 70% y cuando ya esté casi totalmente disuelta, sobre la solución se va adicionando poco a poco el manitol previamente tamizado por malla 60 hasta completar 5.202 Kg de éste. Conforme vaya absorbiendo el manitol la solución de vitamina B<sub>12</sub>, se va homogeneizando manualmente hasta tener un color uniforme en el polvo. Cuando esto se suceda, se coloca la dilución en charolas de acero inoxidable y se deja secar. Una vez seca, se tamiza dos veces por malla 60 para eliminar el solvente remanente y se mezcla manualmente por 5 minutos.



**Figura 22 Diagrama de flujo del proceso de dilución de vitamina B<sub>12</sub> al 10%**

Tomado de la referencia (59)

Después de tamizar y mezclar por 5 minutos se recibió en un tambor para 5 Kg y se muestreó en el centro a tres niveles diferentes, como se observa en la figura 32, obteniéndose los siguientes resultados:

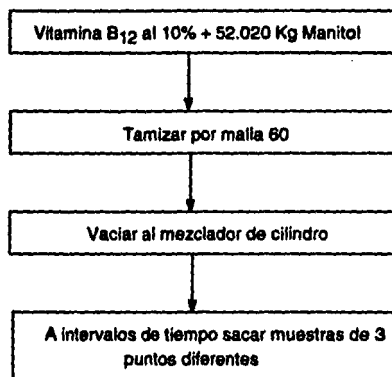


Tambor de 5 Kg

**Figura 32 Puntos de muestreo en el contenedor de 5 Kg Indicando valores de humedad y contenido por cada posición**

Tomado de la referencia (44)

Una vez obtenidos los valores deseados en la primera dilución (10%), procedemos con la siguiente dilución, para lo cual, se mezclan los 5.78 Kg de Vitamina B<sub>12</sub> al 10% con 52.02 Kg de manitol previamente tamizado por malla No. 60, en un mezclador de cilindro (lleno al 50% de su capacidad). Se muestrea a tres niveles diferentes en el centro del mezclador a intervalos de tiempo de 2, 4, 6, 8, 10 y 12 minutos; determinando el contenido de Vitamina B<sub>12</sub> para cada zona. En la figura 33 se muestra el diagrama de flujo de este proceso, en la figura 34 las diferentes zonas de muestreo del mezclador y en la tabla 11 los resultados obtenidos para esta corrida. (30,33)

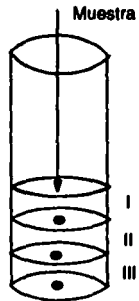


(NOTA: mezclador lleno al 50% de su capacidad)

**Figura 33 Diagrama de flujo del proceso de dilución de vitamina B<sub>12</sub> al 1%**

Tomado de la referencia (44)





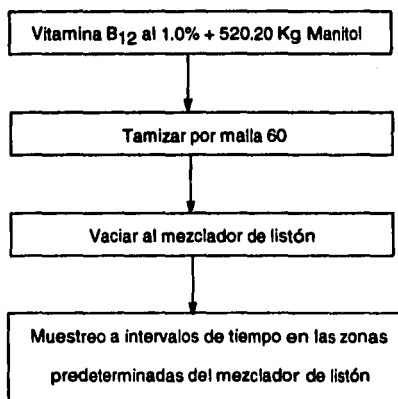
**Figura 34 Zonas de muestreo en el mezclador de cilindro usado para la dilución al 1%**

Tomado de la referencia (44)

TIEMPO	2	4	6	8	10	12
I	1.21	1.17	1.08	1.16	1.07	1.04
II	0.97	1.06	1.13	1.09	1.12	1.14
III	1.43	1.21	1.05	1.04	1.06	1.14
MEDIA	1.20	1.14	1.08	1.07	1.08	1.08

**Tabla 11 Resultados analíticos obtenidos para la Vitamina B<sub>12</sub> al 1%**

Para obtener la Vitamina B<sub>12</sub> al 0.1%, se mezclan en el mezclador de listón, 57.80 Kg de Vitamina B<sub>12</sub> al 1% con 520.20 Kg de manitol tamizado por malla No. 60. Se inicia el mezclado muestreando en las zonas predeterminadas en el protocolo de validación a intervalos de tiempo de 2, 4, 6, 8, 10 y 12 minutos determinando el contenido de vitamina B<sub>12</sub> para cada zona. En la figura 35 se muestra el diagrama de flujo para el proceso de dilución de la Vitamina B<sub>12</sub> del 1% al 0.1% y en la tabla 12, los resultados analíticos para esta corrida. (30,33)



**Figura 35 Diagrama de flujo para el proceso de dilución de vitamina B<sub>12</sub> del 1% al 0.1%:**

Tomado de la referencia (44)

TIEMPO	2	4	6	8	10	12
I2B	0.20	0.18	0.12	0.11	0.12	0.15
I1A	0.21	0.16	0.13	0.12	0.12	0.16
II1B	0.06	0.11	0.09	0.10	0.13	0.15
II3A	0.05	0.08	0.11	0.12	0.11	0.13
III3B	0.19	0.15	0.13	0.11	0.09	0.09
III2A	0.07	0.09	0.11	0.12	0.10	0.09
IV1B	0.15	0.10	0.12	0.10	0.15	0.17
IV3A	0.08	0.07	0.10	0.11	0.11	0.14
MEDIA	0.126	0.117	0.113	0.111	0.116	0.135

**Tabla 12 Resultados analíticos obtenidos para la Vitamina B<sub>12</sub> al 0.1 %**

En la tabla 13, se muestran los resultados analíticos de la determinación de la Vitamina B<sub>12</sub> a los diferentes tiempos y zonas del mezclador preestablecidas, los promedios y la desviación estándar para cada tiempo de mezclado. En la figura 36 se muestra la gráfica de homogeneización de la mezcla para cada zona del mezclador y en la figura 37 la gráfica de desviación estándar contra tiempo la cual nos indica el tiempo óptimo de mezclado. (30,33)

Como se puede observar, se tiene un mezclado óptimo cuando se alcanzan los 11 minutos de proceso, y se mantiene hasta pasar los 19 minutos. Esto explica que el proceso de dilución fué adecuado por lo que nos representa un mezclado ideal total para nuestra premezcla a los 18 - 19 minutos, esto será comentado más adelante.

TIEMPO (min)	3	5	7	11	15	19	23	27	31	35
I2B	0.589	0.593	0.581	0.571	0.569	0.570	0.573	0.561	0.533	0.582
I1A	0.503	0.530	0.553	0.570	0.570	0.569	0.566	0.541	0.498	0.481
II1B	0.430	0.512	0.549	0.570	0.573	0.570	0.571	0.559	0.531	0.549
II3A	0.481	0.531	0.567	0.569	0.570	0.572	0.573	0.563	0.543	0.573
III3B	0.530	0.540	0.559	0.573	0.571	0.573	0.571	0.587	0.578	0.522
III2A	0.593	0.581	0.578	0.571	0.572	0.569	0.568	0.579	0.593	0.611
IV1B	0.530	0.525	0.561	0.572	0.572	0.573	0.575	0.589	0.608	0.593
IV3A	0.621	0.591	0.580	0.572	0.571	0.572	0.572	0.523	0.529	0.504
MEDIA	0.534	0.550	0.566	0.571	0.571	0.571	0.571	0.562	0.551	0.551
DES. EST	0.0599	0.0305	0.017	0.00122	0.00122	0.00158	0.00271	0.0212	0.035	0.0429

**Tabla 13 Resultados analíticos en mg/g para la determinación de vitamina B<sub>12</sub>**

# DETERMINACION DE VITAMINA B12

Concentración (mg/g)

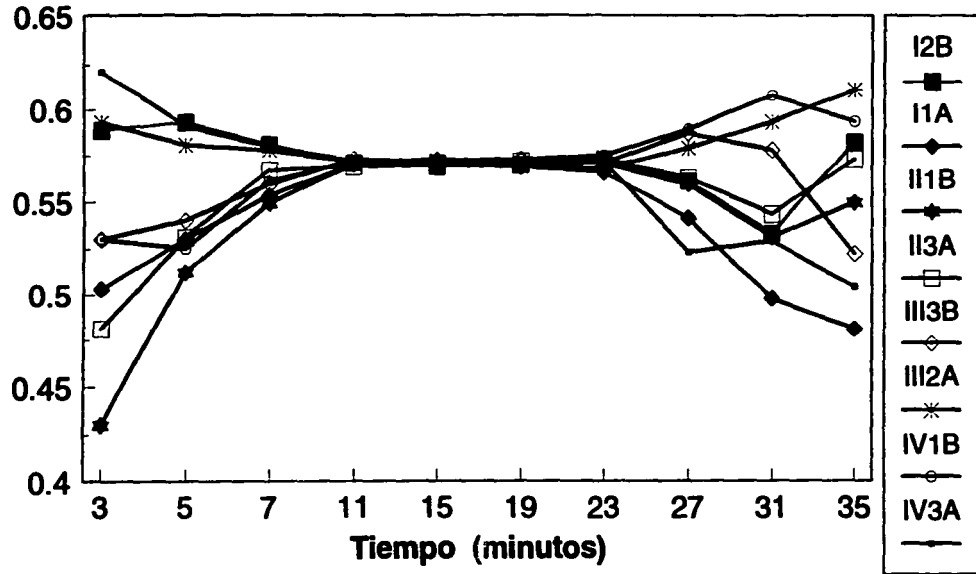


Figura 36 Gráfica de mezclado usando la vitamina B<sub>12</sub> como trazador

## DESVIACION ESTANDAR CONTRA TIEMPO PARA LA DETERMINACION DE VITAMINA B12

Desviación Estándar

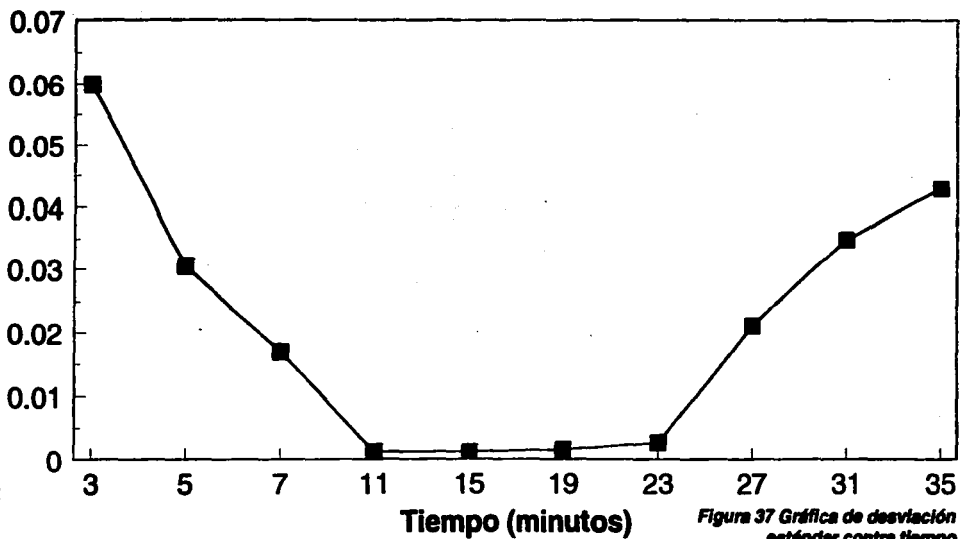
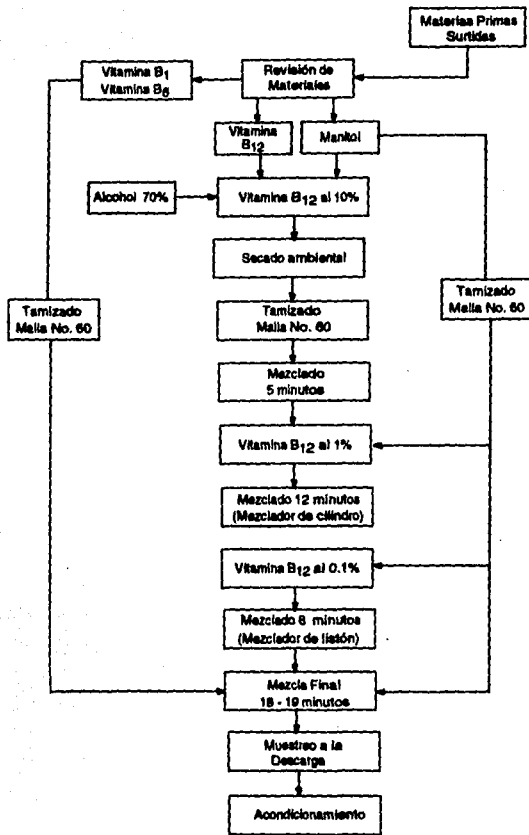


Figura 37 Gráfica de desviación estándar contra tiempo

### **6.9. Resultados**

En base a los datos obtenidos de la puesta en control del proceso, se observa que el tiempo de mezclado para la premezcla final cae entre los 18 y 19 minutos y para las diluciones de vitamina B<sub>12</sub> es de 5 minutos para el 10%, 12 minutos para el 1% y de 8 minutos para la dilución final al 0.1%. El diagrama sugerido en la sección 6.3.2 así como los tiempos antes establecidos, no concuerdan con los resultados de la puesta en control, lo que nos permite observar, que en el proceso de manufactura existía una sobremezcla. El diagrama de flujo para el proceso validado se ilustra en la figura 38.

Para efectuar la validación, se fabrican tres lotes de producto, los cuales se muestrean en las zonas predeterminadas del mezclador de listón a los 18 - 19 minutos de mezclado final. En las tablas 14, 15 y 16 se muestran los resultados obtenidos. (62)



**Figura 38 Diagrama de flujo del proceso de fabricación validado**



Zona de muestreo	Vitamina B <sub>1</sub> (mg/g)	Vitamina B <sub>6</sub> (mg/g)	Vitamina B <sub>12</sub> (mg/g)
I2B	137.48	147.31	0.571
II1A	137.10	147.53	0.569
II1B	137.31	147.28	0.570
II3A	137.42	147.48	0.571
III3B	137.11	147.11	0.572
III2A	137.62	147.23	0.572
IV1B	137.58	147.67	0.570
IV3A	137.61	147.41	0.572
Límite superior	138.10	147.98	0.5745
Promedio	137.40	147.37	0.5708
Límite inferior	137.04	146.85	0.5703

**Tabla 14 Resultados analíticos del primer lote de validación**

Zona de muestreo	Vitamina B <sub>1</sub> (mg/g)	Vitamina B <sub>6</sub> (mg/g)	Vitamina B <sub>12</sub> (mg/g)
I2B	137.56	147.52	0.570
I1A	137.11	147.49	0.572
II1B	137.91	147.31	0.572
II3A	137.72	147.95	0.573
III3B	137.63	147.42	0.571
III2A	137.10	147.39	0.569
IV1B	137.33	147.48	0.570
IV3A	137.41	147.12	0.571
<b>Límite superior</b>	<b>138.10</b>	<b>147.98</b>	<b>0.5745</b>
Promedio	137.47	147.33	0.5710
<b>Límite inferior</b>	<b>137.04</b>	<b>146.85</b>	<b>0.5703</b>

**Tabla 15 Resultados analíticos del segundo lote de validación**

Zona de muestreo	Vitamina B <sub>1</sub> (mg/g)	Vitamina B <sub>6</sub> (mg/g)	Vitamina B <sub>12</sub> (mg/g)
I2B	137.32	147.46	0.570
II1A	137.28	147.35	0.572
II1B	137.91	147.29	0.570
II3A	137.56	147.33	0.572
III3B	137.02	147.43	0.571
III2A	137.10	147.17	0.571
IV1B	137.57	147.61	0.569
IV3A	137.60	147.39	0.572
Límite superior	138.10	147.96	0.5745
Promedio	137.54	147.37	0.5708
Límite inferior	137.04	146.85	0.5703

**Tabla 16 Resultados analíticos del tercer lote de validación**

Como se aprecia en los tres lotes de validación, obtuvimos resultados muy consistentes, con lo cual tenemos controlado el proceso. Debido a la frecuencia de fabricación de este producto (3 lotes de una tonelada al mes), 36 lotes al año aproximadamente y, a la consistencia de los datos analíticos obtenidos, se puede efectuar una revalidación anual, siempre y cuando se siga el mismo proceso de manufactura, se utilicen las mismas materias primas y se mantengan las mismas condiciones de operación, sin embargo, las zonas de muestreo pueden variar sin afectar los datos. Una vez controlado y validado el proceso se observan ventajas las cuales serán comentadas en las conclusiones. (33)

## **CONCLUSIONES**

La implementación de un programa efectivo de validación en un laboratorio farmacéutico implica una serie de actividades sucesivas, destinadas a fabricar productos de la más alta calidad, seguridad y confiabilidad.

En este trabajo se establecen en una primera parte, todos los factores que se deben tomar en cuenta antes de iniciar un proceso de validación. Los puntos importantes para la validación de los procesos de fabricación encierran principalmente a la evaluación de nuestras instalaciones, personal, insumos, prestadores de servicios así como manuales de procedimientos y documentación.

En la segunda parte de este trabajo, se toma un caso real de inconsistencia en la calidad en una premezcla vitamínica. Analizando los resultados de siete lotes fabricados antes de dar inicio con el proceso de validación, nos encontramos con valores de hasta  $\pm 30\%$  desviación en base a la cantidad total de activo. Como la formulación lleva una sobredosificación hasta de 35% por cada activo, siempre se excede el 100% en la determinación analítica de éstos, por lo que la premezcla siempre es aprobada. El primer punto a definir es cerrar nuestro criterio de aprobación a  $\pm 0.5\%$  sobre la cantidad total de activo en la fórmula (incluyendo especificación y sobredosis). Una vez definido el criterio de aprobación, se efectúa una puesta en control de nuestro proceso para determinar dos factores; la definición de la ruta de proceso y la determinación de los parámetros de operación, granulometría, ruta de dilución y tiempo de mezclado. Esto se hace trazando la ruta de uniformidad estadística de cada activo de manera individual, para lo cual se corren tres lotes para control del proceso. De esta corrida, obtenemos los tiempos reales de operación que se reducen de 60 a 30 minutos de mezclado total. Observamos que estábamos teniendo desmezclado por trabajar tanto tiempo, era

realmente lo que nos daba tanta desviación. Se corrieron tres lotes más siguiendo el nuevo proceso con lo cual obtuvimos resultados muy consistentes y en un 99%, no se salieron del criterio de aprobación.

Demostramos con esto que se deben establecer para cada producto criterios de operación y de calidad, tanto de insumos como de capacidad instalada y producto terminado para que, después de la validación del proceso, se pueda ofrecer un producto de calidad consistente y con reproducibilidad en su proceso, es decir que podemos confiar en que lo que estamos haciendo lo hacemos bien y siempre a la primera vez logrando con esto la satisfacción total de nuestros clientes.

## REFERENCIAS

1. A.F.M., *Guías generales de validación*. Comité de elaboración de guías generales de validación, Dirección General de Control de Insumos para la Salud, Secretaría de Salud, México (1988).
2. A.F.M., *Validación de procesos farmacéuticos*. Centro Mexicano de Desarrollo e Investigación Farmacéutica, México (1982).
3. Akers, M.J. *et al.* "cGMP education and instruction: a corporate approach to employee training worldwide". *Pharma tech*. vol. 17 (3) pp 51 - 60 (1993).
4. Avallone, H.L., "GMP inspections for biopharmaceutical manufacturing facilities" *Pharmaceutical eng.* vol. 9 pp 41 - 48 (1989).
5. Avallone, H.L., "GMP inspection of drug substance manufacturers". *Pharma. tech.* vol. 16 (6) pp 46 - 55 (1992).
6. Avallone, H.L., "cGMP inspection of new drug products". *Pharma. tech.* vol 13 (10) pp 60 - 68 (1989).
7. Benson, T.E., "The gestalt of total quality management". *Industry week* pp 30 - 32 No. 7 (1991).
8. Berry, I.R., "Process validation of raw materials". *Pharmaceutical process validation, drugs and pharmaceutical science*. vol. 57 2nd Ed. Berry, I.R. and Nash, R.A. (eds.) pp 369 - 410 Marcel Dekker, New York (1993).
9. Boehler, J.P., "Pharmaceutical quality - a 15 year retrospective", *Pharma tech*. 15 anniversary edition, pp 38 - 44 (1992).
10. Bohidar - Restaino - Schwartz, "Selecting key parameters in pharmaceutical formulations by principal component analysis". *J. Phar. Sci.* 64 pp 966 - 969 (1975).
11. CIPAM. *Guía de prácticas adecuadas de manufactura farmacéutica*. 3a. Edición, AFM, México (1989).
12. Chao, A.Y. *et al.*, "Prospective process validation". *Pharmaceutical process validation, drugs and pharmaceutical science*. vol. 57 2nd Ed. Berry, I.R. and Nash, R.A. (eds.) pp 227 - 247 Marcel Dekker, New York (1993).
13. Chapman, K.G., "A suggested validation lexicon". *Pharma. tech.* vol. 7 (8) pp 51 - 57 (1983).

14. Chapman, K.G., "Organization & design of a validation program for a pharmaceutical firm", part I; a history of validation in the U. S., the first four validation chapters". Taller internacional de validación, A.F.M., México (1990).
15. Chapman, K.G., "Organization & design of a validation program for a pharmaceutical firm", part II; validation chapter 5, computer related systems". Taller internacional de validación, A.F.M., México (1990).
16. Chapman, K.G., "Validation terminology". Pharmaceutical process validation, drugs and pharmaceutical science. vol. 57 2nd Ed. Berry, I.R. and Nash, R.A. (eds.) pp 587 - 597 Marcel Dekker, New York (1993).
17. Cheng - Durt, "Analysis of retrospective production data using quality control charts". Pharmaceutical process validation, drugs and pharmaceutical science. vol. 57 2nd Ed. Berry, I.R. and Nash, R.A. (eds.) pp 529 - 547 Marcel Dekker, New York (1993).
18. Chowhan, Z.T., "Sampling of particulate systems". *Pharma. tech.* vol. 18 (4) pp 48 - 56 (1994).
19. F.D.A., Draft guideline on the preparation of investigational new products. Rockville, MD. (1988).
20. F.D.A., Guideline on general principles of process validation.-National Center for Drugs and National Center of Devices and Radiological Health, Rockville, MD. (1987).
21. F.D.A., Guidelines on the preparations of investigational new drug products (human and animal). U. S. Dept. of Health and Human Services. Washington, D.C. march 1991.
22. F.D.A., Quality management and quality system elements - Guidelines. American National Standard, American Society of Quality Control, Milwaukee, Wisconsin (1987).
23. Ferenc - Kot - Thomas, "Equipment validation". Pharmaceutical process validation, drugs and pharmaceutical science. vol. 57 2nd Ed. Berry, I.R. and Nash, R.A. (eds.) pp 351 - 368 Marcel Dekker, New York (1993).
24. Fisher, J.J., "Solid - solid blending". *Chem. eng.* pp 108 - 128 (1985).
25. Fischer, J.J., "The role statistics in evaluating blend samples". *Chem. eng.* pp. 129 - 130, supplement (1985):



26. Fry, E.M., "General principles of process validation" *Pharmaceutical eng.* vol. 4 pp 33 - 36 (1984).
27. Fry, E.M., "Regulatory requirements for process validation in the USA". *Rev. Mex. Cién. Far.* vol. 24 (5) pp 31 - 33 (1994).
28. George, A., "Validation considerations in pharmaceutical process and plant design". *pharmaceutical eng.* vol. 4 pp 15 - 20 (1984).
29. George, J.M., "Lessons from the field: real life experiences in computer system validation". *Pharma. tech.* vol. 18 (11) pp 35 - 40 (1994).
30. Grant, E.L. and Leavenworth, R.S., "Statistical quality control". 6th. Ed. McGraw - Hill, New York (1980).
31. Hernández, J., "Estructura general de un sistema de validación. Garantía de calidad". *Foro farmacéutico*, No. 2 pp 13 - 38 (1989).
32. Hernández, J., "Sistemas de validación. Garantía de calidad. Validación de procesos". *Foro farmacéutico*, No. 3 pp 13 - 38 (1989).
33. Horhota, S.T., "Multivariate graphical analysis in the validation of pharmaceutical products". *Pharmaceutical process validation, drugs and pharmaceutical science.* vol. 57 2nd Ed. Berry, I.R. and Nash, R.A. (eds.) pp 549 - 572 Marcel Dekker, New York (1993).
34. Instituto Mexicano de Capacitación para la Industria Farmacéutica y Químico Farmacéutica. Sistema general de capacitación, GMP. México, D.F. (1990).
35. Krueger - Krueger, "Computer systems validation". *Pharmaceutical process validation, drugs and pharmaceutical science.* vol. 57 2nd Ed. Berry, I.R. and Nash, R.A. (eds.) pp 429 - 444 Marcel Dekker, New York (1993).
36. Kuzel, N.R. "Fundamentals of computer system validation and documentation in the pharmaceutical industry". *Pharma. tech.* vol. 9 (9) pp 78 - 82 (1985).
37. Lee, J.Y., "Documentation requirements for preapproval inspections" *Pharma. Tech.* vol. 17 (3) pp 154 - 164 (1993).
38. Lee, J.Y., "Recent trend in process validation". *Pharmaceutical process validation, drugs and pharmaceutical science.* vol. 57 2nd Ed. Berry, I.R. and Nash, R.A. (eds.) pp 573 - 586 Marcel Dekker, New York (1993).

39. Lignau, J., "Optimization and validation of manufacturing processes. *Drug dev. ind. pharm.* vol. 15 (6 - 7) pp 1029 - 1046 (1989).
40. Lottus, B.T., "The regulatory basis for process validation". *Pharmaceutical process validation, drugs and pharmaceutical science*. vol. 57 2nd Ed. Berry, I.R. and Nash, R.A. (eds.) pp 1 - 24 Marcel Dekker, New York (1993).
41. *Manual de calibración general de instrumentos de medición. Auditoría interna.* Merck México S.A. México (1992).
42. *Manual de inspecciones generales de GMP. Auditoría interna.* Merck México S.A. México (1992).
43. *Manual de procedimientos generales y documentación. Auditoría interna.* Merck México S.A. México (1992).
44. *Manual de procedimientos generales de validación. Auditoría interna.* Merck México S.A. México (1992).
45. Marentes, C., "Recursos humanos, compromiso y capacitación". *Seminario de validación de procesos no estériles.* AFM México (1989).
46. Nash, R.A., "The essential of process validation". *Pharmaceutical dosage forms*, 2nd. Ed. vol 3. Lieberman, M.A., Lachman, L. and Schwartz, J.B. (eds.), Marcel Dekker, New York pp 417 - 453 (1990).
47. PMA QC, "Concepts for the process validation of bulk pharmaceutical chemicals". *Pharma. tech.* vol. 17 (12) pp 32 - 40 (1993).
48. PMA, *Guidelines for vendor certification. Pharmaceutical Manufacturers Association, America's pharmaceutical research companies*, Washington, D.C. (1989).
49. PMA's, Validation Advisory Committee, "Process validation concepts for drug products". *Pharma. tech.* vol. 9 (9) pp 78 - 82 (1985).
50. Riffino, C.B., "Process validation and quality assurance". *Pharmaceutical process validation, drugs and pharmaceutical science*. vol. 57 2nd Ed. Berry, I.R. and Nash, R.A. (eds.) pp 189 - 225 Marcel Dekker, New York (1993).
51. Rudolph, S., "Validation of solid dosage forms". *Pharmaceutical process validation, drugs and pharmaceutical science*. vol. 57 2nd Ed. Berry, I.R. and Nash, R.A. (eds.) pp 167 - 188 Marcel Dekker, New York (1993).

52. Schwartz - Flamholz - Press, "Computer optimization of pharmaceutical formulations". *J. Phar. Sci.* 62 pp 1165 - 1170 (1973).
53. Schwartz - Lantz, "Mixing". Pharmaceutical dosage forms, 2nd. Ed. vol 2. Lieberman, M.A., Lachman, L. and Schwartz, J.B. (eds.), Marcel Dekker, New York pp 1 - 53 (1990).
54. Steinborn, L., "GMP quality avoid manual". Interpharm press. Buffalo Grove, IL. chapter 2 (1991).
55. Tetzlaff, R.F., "GMP. Documentation requirements for automated systems". Part I. *Pharma. tech.* vol 16 (3) pp. 112 - 124 (1992).
56. Tetzlaff, R.F., "GMP. Documentation requirements for automated systems". Part II. *Pharma. tech.* vol 16 (4) pp. 60 - 73 (1992).
57. Tetzlaff, R.F., "GMP. Documentation requirements for automated systems". Part III. FDA inspections of computerized laboratory systems. *Pharma. tech.* vol 16 (5) pp. 70 - 83 (1992).
58. Tetzlaff, R.F., "Validation issues for new drug development" part I, review of current FDA policies. *Pharma. tech.* vol. 16 (9) pp 44 - 56 (1992).
59. Tetzlaff, R.F., "Validation issues for new drug development" part II, systematic assessment strategies. *Pharma. tech.* vol. 16 (10) pp 84 - 94 (1992).
60. Tetzlaff, R.F., "Validation issues for new drug development" part III, systematic audit techniques. *Pharma. tech.* vol. 17 (1) pp 80 - 88 (1992).
61. Tetzlaff - Shepherd - LeBlanc, "The validation story: perspectives on the systematic GMP inspection approach and validation development". *Pharma tech.* vol. 17 (3) pp 100 - 116 (1993).
62. Trubinski, Ch. J., "Retrospective process validation". Pharmaceutical process validation, drugs and pharmaceutical science. vol. 57 2nd Ed. Berry, I.R. and Nash, R.A. (eds.) pp 249 - 297 Marcel Dekker, New York (1993).
63. Willing - Tuckerman - Hitchings, "Good manufacturing practices for pharmaceuticals". A plan for totally quality control. Drugs and pharmaceutical science vol. 16 2nd. Ed. Marcel Dekker, New York (1982).